

Куликов А. Н.¹, Оковитый С. В.², Ивкин Д. Ю.², Карпов А. А.³, Лисицкий Д. С.², Любишин М. М.², Алексеева П. А.², Питухина Н. Н.², Смирнов А. В.¹, Каюков И. Г.¹, Береснева О. Н.¹, Парусова Е. В.¹

¹ – ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8

² – ФГБОУ ВО «СПХФА» МЗ РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

³ – ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС С НОРМОГЛИКЕМИЕЙ

DOI: 10.18087/RFNFJ.2016.6.2289 УДК 616.12–008.46–036.12–085

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭМПАГЛИФЛОЗИН, ХСН, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ

Ссылка для цитирования: Куликов А. Н., Оковитый С. В., Ивкин Д. Ю., Карпов А. А., Лисицкий Д. С., Любишин М. М. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17 (6):454–460

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Анализ результатов исследования EMPA-REG OUTCOME обнаружил, что пациенты с СД 2 типа, принимавшие ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) эмпаглифлозин, существенно реже госпитализировались в связи с СН, а снижение относительного риска этого осложнения (на 35%) было сопоставимо со степенью снижения кардиоваскулярного риска (на 38%). **Цель.** Экспериментально оценить эффективность эмпаглифлозина для лечения ХСН при отсутствии нарушений углеводного обмена. **Материалы и методы.** Модель ХСН у крыс создавали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии. Животных разделили на 3 группы: 1 – крысы с ХСН, которые через 1 месяц после операции начинали получать эмпаглифлозин (1 мг/кг) на протяжении 3 мес; 2 – животные с ХСН, не получавшие лечения эмпаглифлозином; 3 – контрольная группа, сформированная из крыс с ложным оперативным вмешательством. Ежемесячно всем животным выполняли ЭхоКГ с оценкой размеров и объемов ЛЖ, показателей его сократимости (ФВ) и системной гемодинамики (ударный (УО) и минутный объемы (МО) ЛЖ). В конце эксперимента исследовали физическую выносливость животных на тредмиле; оценивали массу сердца и массу ЛЖ. **Результаты.** Установлено, что животные с ХСН, получавшие эмпаглифлозин, лучше переносили физическую нагрузку (время работы на тредмиле 900 ± 110 с против 645 ± 110 с; $p=0,0004$), имели больший МО кровообращения в покое ($80 \pm 30,1$ мл/мин против $57 \pm 19,4$ мл/мин; $p<0,025$), а также – большие КДО ($0,50 \pm 0,14$ против $0,39 \pm 0,08$ мл; $p=0,028$) и массу ЛЖ ($1,09 \pm 0,19$ г против $0,69 \pm 0,10$ г; $p=0,012$), нежели животные, не получавшие лечения. На протяжении 3-х мес приема эмпаглифлозина у крыс группы 1 отмечен рост ударного объема ЛЖ, КДОЛЖ, ФВ ЛЖ, а также МО ЛЖ. Перечисленные изменения не зарегистрированы у животных группы сравнения (группа 2). **Заключение.** Антидиабетическое средство эмпаглифлозин повышает толерантность к нагрузке и функциональные показатели ЛЖ у крыс с ХСН при отсутствии нарушений углеводного обмена. Влияние эмпаглифлозина на ремоделирование ЛЖ требует дальнейшего исследования.

Kulikov A. N.¹, Okovityj S. V.², Ivkin D. Yu.², Karpov A. A.³, Lisitsky D. S.², Lyubishin M. M.², Alekseeva P. A.², Pitukhina N. N.², Smirnov A. V.¹, Kayukov I. G.¹, Beresneva O. N.¹, Parusova E. V.¹

¹ – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "I. P. Pavlov First St.-Petersburg State Medical University" of the RF Ministry of Health Care, L. Tolstogo 6/8, St.-Petersburg 197022

² – Federal State Budgetary Institution of Higher Education, "St. Petersburg State Chemistry and Pharmaceutics Academy", Professora Popova 14A, St. Petersburg 1970376

³ – Federal State Budgetary Institution "Federal Almazov North-West Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova 2, St. Petersburg 197341

EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF CHRONIC HEART FAILURE IN NORMOGLYCEMIC RATS

KEYWORDS: EMPAGLIFLOZIN, CHF, EXPERIMENTAL MODEL

For citation: Kulikov A. N., Okovityj S. V., Ivkin D. Yu., Karpov A. A., Lisitsky D. S., Lyubishin M. M. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in normoglycemic rats. Russian Heart Failure Journal. 2016;17 (6):454–460

SUMMARY

Background. EMPA-REG OUTCOME trial results shows that an inhibitor of sodium glucose cotransporter 2 (of SGLT2) empagliflozin patients significantly decrease the heart failure hospitalization in patients with type 2 diabetes. Relative risk reduction of heart failure hospitalization (35%) was comparable with a degree of reduction of cardiovascular risk (38%). **Aim.** To evaluate in experimental setting the efficacy of a sodium-glucose transporter 2 (SGLT2), empagliflozin, for treatment of chronic heart failure in the absence of carbohydrate metabolic disorders. **Materials and methods.** CHF was modeled in rats by permanent ligation of the left coronary artery.

Rats were divided into three groups: group 1, rats with CHF, which were treated with empagliflozin (1 mg/kg) for three months starting one month after the surgery; group 2, rats with CHF not treated with empagliflozin; and group 3, a control group consisting of sham-operated rats. Echocardiography was performed monthly for all rats with evaluation of left ventricular (LV) dimensions and volumes, LV contractility indexes (ejection fraction), and systemic hemodynamics (stroke volume and cardiac output). At the end of experiment, treadmill exercise tolerance of rats, heart mass and LV mass were evaluated. *Results.* Exercise tolerance was better in CHF rats treated with empagliflozin (treadmill exercise time, 900 ± 110 s vs. 645 ± 110 s, $p=0.0004$); they had higher cardiac output at rest (80 ± 30.1 ml/min vs. 57 ± 19.4 ml/min, $p<0.025$), greater end-diastolic volume (0.50 ± 0.14 ml vs. 0.39 ± 0.08 , $p=0.028$), and greater LV mass (1.09 ± 0.19 g vs. 0.69 ± 0.10 g, $p=0.012$) than untreated rats. In rats of group 1, the LV stroke volume, end-diastolic volume, ejection fraction, and cardiac output were increasing over three months of the empagliflozin treatment. These changes were not observed in the reference group (group 2). *Conclusion.* The antidiabetic drug, empagliflozin, improved exercise tolerance and LV functional parameters in rats with CHF in the absence of carbohydrate metabolic disorders. The effect of empagliflozin on LV remodeling requires further study.

Результаты недавно завершившегося исследования EMPA-REG OUTCOME у 7 020 больных СД 2 типа с высоким кардиоваскулярным риском показали способность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) эмпаглифлозина улучшать исходы заболевания. Использование этого представителя антидиабетических средств (дозы 10 мг/сутки и 25 мг/сутки) позволило снизить вероятность наступления первичной конечной точки, включающей смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт, а также смертность от всех причин [1]. Известно, что помимо своего гипогликемического действия, эмпаглифлозин обладает рядом плейотропных эффектов, потенциально способных снизить кардиоваскулярный риск: снижение АД [2–4], уменьшение жесткости артериальной стенки [5, 6], уменьшение окружности талии и массы тела [3, 7, 8], снижение выраженности альбуминурии и урикемии [2, 3, 9]. Между тем анализ результатов EMPA-REG OUTCOME обнаружил, что пациенты, принимавшие эмпаглифлозин, не отличались значимо от больных, получавших плацебо, по частоте «классических» осложнений атеросклероза – нефатальных ИМ и инсультов [1]. Зато они существенно реже госпитализировались в связи с СН, а снижение относительного риска этого осложнения (на 35%) было сопоставимо со степенью снижения кардиоваскулярного риска (на 38%).

Указанное обстоятельство закономерно рождает гипотезу о том, что существенную роль в улучшении прогноза больных СД 2 типа могла сыграть способность эмпаглифлозина предупреждать прогрессирование ХСН. Действительно, исходя из механизма действия, лекарство обладает натрийуретическим эффектом, поддерживает осмотический диурез за счет глюкозурии, облегчает постнагрузку за счет снижения АД. Кроме того, эмпаглифлозин хорошо переносится, редко вызывает гипогликемию [3, 10].

Целью нашего исследования стало изучение возможности применения эмпаглифлозина для лечения ХСН при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы

Исследование проведено на взрослых крысах-самцах линии Wistar массой 190–210 г ($n=31$), разделенных методом рандомизации на 3 группы. ХСН моделировали путем перманентного лигирования левой коронарной артерии [11]. Группу 1 (группа интервенции) составили 11 крыс, у которых моделировали ХСН и через 1 мес после операции начинали лечение эмпаглифлозином (Джардинс®, Берингер Ингельхайм) внутрь в дозе 1 мг/кг на протяжении 3-х мес. Группу 2 (группа сравнения) составили 11 крыс с ХСН, не получавших лечения. Группу 3 (группа контроля) составили 9 крыс, которым выполнено ложное оперативное вмешательство. Перечисленные группы животных были сопоставимы по возрасту и массе тела.

Через 1 мес после операции оценивали эффективность модели ЭхоКГ методом, критериями успешности модели ХСН считали наличие участков истончения миокарда, нарушений локальной и/или глобальной сократимости ЛЖ.

В первой и во второй точках (через 1 и 2 мес после операции) животным всех групп выполняли только ЭхоКГ. В третьей и в четвертой точках исследования (соответственно через 3 и 4 мес после операции), помимо ЭхоКГ, всем животным измеряли АД и частоту пульса. Исследование завершали в четвертой точке, в которой также оценивали толерантность исследуемых животных к физической нагрузке (физическую выносливость на тредмиле).

ЭхоКГ исследование выполняли наркотизированным животным сосудистым линейным датчиком высокого разрешения с частотой 13 МГц на ультразвуковой системе MyLabTouchSL 3116 (Esaote, Италия). Наркоз создавали внутрибрюшинным введением хлоралгидрата (Sigma-Aldrich GmbH) в дозе 350 мг/кг. Животных размещали на подогреваемом столике в положении на спине. Шерсть над областью сердца предварительно удаляли с помощью геля для депиляции для максимального контакта с гелем и ультразвуковым датчиком. ЭхоКГ проводили в В-режиме (двухмерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование) (рис. 1).

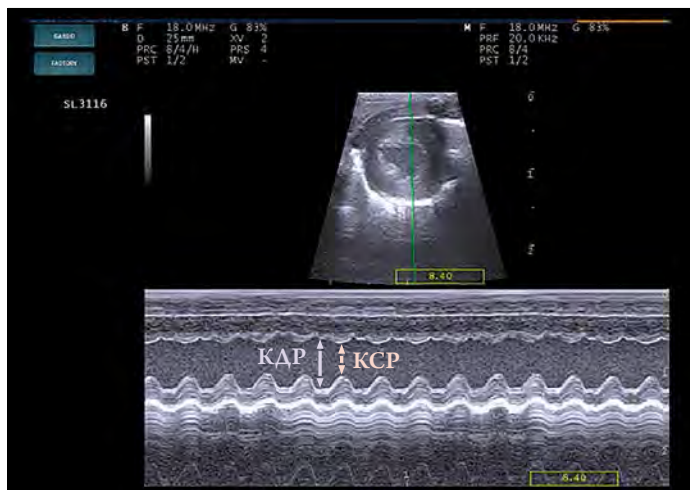


Рисунок 1. Эхокардиограмма экспериментального животного в М-режиме (ЛЖ в парастеральном сечении по короткой оси)

В М-режиме оценивали: толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПД) и систолу (МЖПс), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСЛЖд) и систолу (ЗСЛЖс), конечный диастолический (КДРЛж) и систолический (КСРЛж) размеры ЛЖ (мм), Рассчитывали: величину ФВ ЛЖ методом Тейхольца (ФВ (Т), %), фракцию укорочения ЛЖ по формуле:

$$(КДРЛж - КСРЛж) \times 100 / КДРЛж \text{ (ФУ, \%)},$$

а также измеряли ЧСС (уд/мин). В В-режиме оценивали величину конечно-диастолического (КДО, мл) и конечно-систолического (КСО, мл) объемов ЛЖ 2D-методом Симпсона с расчетом ударного объема (УО, мл) и ФВ ЛЖ, минутный объем ЛЖ рассчитывали, как произведение ЧСС на величину УО (МО, мл/мин).

Систолическое АД измеряли манжеточным методом у бодрствующих крыс. Для этого животному, помещенному в индивидуальную камеру, на хвост надевали окклюзионную манжетку, соединенную с электроманометром «ЕНЕМА» (Швеция). Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Каждому животному выполняли 4–5 замеров АД и частоты пульса и рассчитывали среднее значение трех последних измерений.

Физическую выносливость определяли путём однократного помещения животных на тредмил (Treadmill System for rats, TSE, Германия). Скорость движения транспортной ленты – 0,7 м/сек, угол наклона – 15°. Критерием полного утомления животного служило отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА. Регистрировали время окончания бега в секундах, затем крысу удаляли с транспортной ленты [12].

На следующий день после исследования толерантно-сти к нагрузке животных выводили из эксперимента дека-

питацией под легким эфирным наркозом. Извлекали сердца, определяли их массу и массу ЛЖ, а также отправляли полученный материал на гистологическое исследование

Все исследования проведены в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р-53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики» при одобрении Этическими комитетами ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета статистических программ «Statistica 10» (Stat Soft, Inc.), достоверность различий между исследуемыми группами определяли с помощью критериев Mann–Whitney и Колмогорова–Смирнова, для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике применяли парный критерий Wilcoxon.

Результаты

При анализе данных ЭхоКГ, выполненной через 1 мес после операции (1-я точка исследования), качественные признаки эффективности модели (появление локального истончения и акинезии одной из стенок ЛЖ, вызванные ее инфарктом) обнаружены у 9 из 11 крыс группы 1 и у 8 из 11 крыс группы 2. Ни у одного из животных контрольной группы подобных изменений выявить не удалось. Показатели глобальной сократимости ЛЖ (ФВ, ФУ)

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ у сравниваемых групп крыс в первой точке наблюдения (через 1 месяц после операции)

Показатель	Группа № 1 (ХСН+Э)	Группа № 2 (ХСН)	Группа № 3 (контроль)
КДРЛж	7,7±1,07*	7,6±0,94*	6,7±0,62
КСРЛж	6,3±1,75*	6,0±1,14*	3,5±0,65
МЖПд	1,19±0,55*	1,08±0,40*	1,58±0,34
МЖПс	1,51±0,56*	1,38±0,61*	2,96±0,36
ЗСЛЖд	1,50±0,51	1,54±0,19	1,67±0,31
ЗСЛЖс	2,24±0,46*	2,10±0,48*	2,67±0,20
ФУ	20±14,7*	20±9,1*	50±7,7
ФВ (Т)	42±24,2*	44±16,5*	85±6,3
ФВ (С)	29±14,8*	32±17,6*	68±6,6
КДОЛж	0,40±0,10*	0,37±0,11*	0,22±0,03
КСОЛж	0,30±0,11*	0,25±0,11*	0,08±0,02
УО	0,10±0,04*	0,12±0,06	0,14±0,02
ЧСС	441±57	441±48	456±45
МО	43±19,9*	50±26,2	63±11,1

* – p<0,05 при сравнении с группой контроля (№3);
Э – эмпаглифлозин

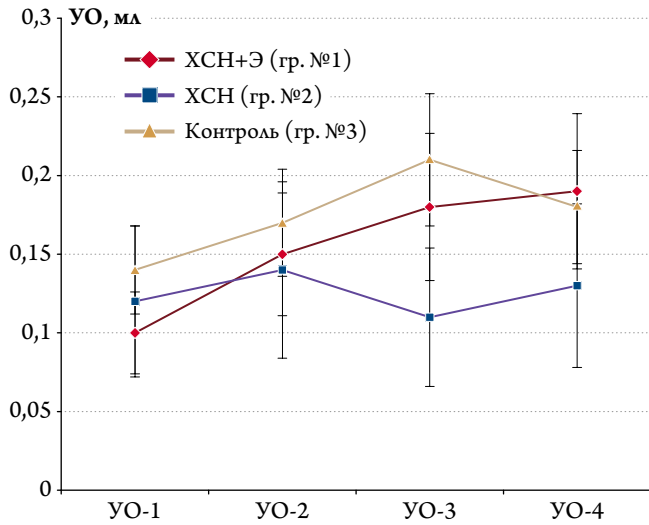


Рисунок 2. Изменения ударного объема (УО) ЛЖ у животных исследуемых групп в каждой из 4-х точек исследования

и толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в систолу были значимо ниже у животных групп 1 и 2 по сравнению с животными группы контроля (группа 3). При этом у крыс двух первых исследуемых групп закономерно увеличились размеры ЛЖ, как в систолу, так и в диастолу (табл. 1), что свидетельствует о ремоделировании ЛЖ, характерном для ХСН со сниженной ФВ ЛЖ. Таким образом, результаты качественного и количественного анализа данных ЭхоКГ позволяют сделать вывод о том, что использованная в работе модель была эффективной.

На последующих этапах исследования (2, 3 и 4 мес наблюдения) у животных группы 1 зарегистрировано увеличение УО по отношению к значению в первой точке (рис. 2). Подобным же образом изменялся и минутный объем ЛЖ (рис. 3). КДОЛЖ у крыс группы 1 увеличился ко 2-му мес наблюдения, но далее значимо не изменялся

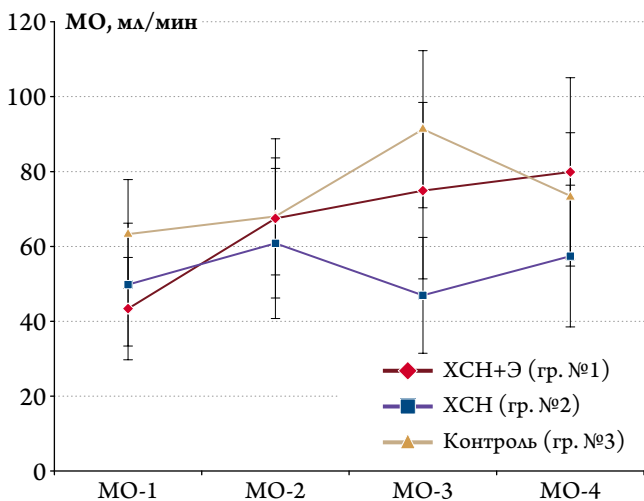


Рисунок 3. Изменения минутного объема ЛЖ (МО) у животных исследуемых групп в каждой из 4-х точек исследования

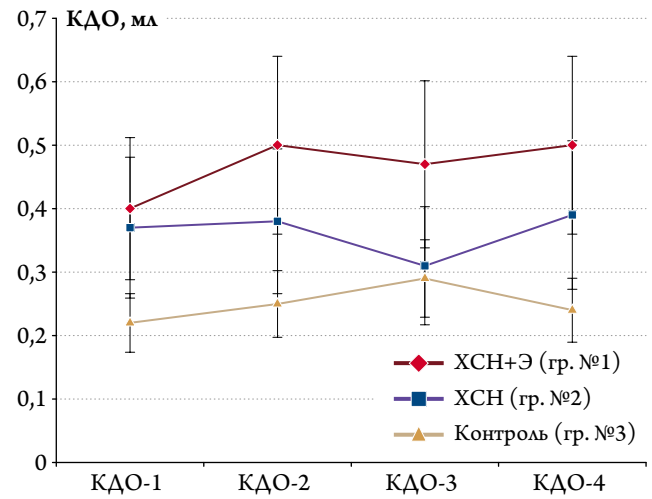


Рисунок 4. Изменения конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО) у животных исследуемых групп в каждой из 4-х точек исследования

(рис. 4), ФВ (С) ЛЖ повысилась в 3 и 4 точках по отношению к 1 точке исследования (рис. 5). Следовательно, рост УО у животных, получавших эмпаглифлозин, был вызван как ростом КДО, так и постепенным увеличением сократимости ЛЖ. При анализе данных группы сравнения (группа 2) выяснилось, что достоверных изменений УО, МО, КДОЛЖ и ФВ ЛЖ у крыс, не получавших эмпаглифлозин, в период наблюдения не отмечено. Исключение составляют лишь ЗСЛЖс и ФУ, которые значимо увеличились к 4-му мес наблюдения (табл. 2).

У крыс контрольной группы (группа 3) отмечено только значимое увеличение ударного объема (УО) в 3 и 4-й точках наблюдения (рис. 2), других изменений в динамике не выявлено.

Межгрупповое сравнение данных ЭхоКГ в финальной точке исследования показало, что животные групп 1 и 2,

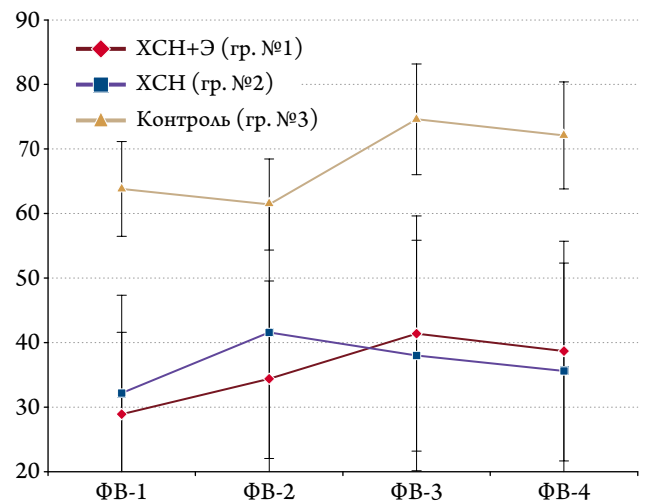


Рисунок 5. Изменения ФВ (по методу Симпсона) у животных исследуемых групп в каждой из 4 точек исследования

Таблица 2. Показатели ЭхоКГ у сравниваемых групп крыс в 4-й точке наблюдения (при завершении эксперимента)

Показатель	Группа № 1 (ХСН+Э)	Группа № 2 (ХСН)	Группа № 3 (контроль)
КДРлж	8,8±1,07 [§]	8,0±1,01 [§]	6,9±0,62
КСРлж	6,8±1,73 [§]	6,2±1,47 [§]	3,3±0,83
МЖПд	1,18±0,38 [§]	1,32±0,47 [§]	1,79±0,18
МЖПс	1,39±0,61 [§]	1,60±0,85 [§]	3,12±0,56
ЗСЛЖд	1,62±0,27	1,84±0,38	1,55±0,33
ЗСЛЖс	2,53±0,49	3,52±2,06 [§]	2,79±0,46
ФУ	24±10,9 [§]	23±10,1 [§]	52±9,0
ФВ (Т)	52±18,1 [§]	50±17,1 [§]	87±7,0
ФВ (С)	39±13,2 [§]	36±15,7 [§]	72±8,7
КДОлж	0,50±0,14 ^{§*}	0,39±0,08 [§]	0,24±0,04
КСОлж	0,31±0,13 [§]	0,26±0,09 [§]	0,07±0,03
УО	0,19±0,07 [§]	0,13±0,05 [§]	0,18±0,03 [§]
ЧСС	438±58	432±58	411±59
МО	80±30,1 ^{§*}	57±19,4	74±19,3

[§] – p<0,05 при сравнении с группой контроля (№ 3) * – p<0,05 при сравнении с группой сравнения (№ 2) [§] – p<0,05 при сравнении с исходным значением показателя (в 1-й точке)

Таблица 3. Величина САД и частоты пульса у бодрствующих крыс сравниваемых групп в 3-й и 4-й точках исследования

Показатель	Группа № 1 (ХСН+Э)	Группа № 2 (ХСН)	Группа № 3 (контроль)
САД, мм рт. ст. 3-я точка	129±9,5	127±21,6	129±15,6
САД, мм рт. ст. 4-я точка	122±11,5	118±8,4	126±7,8
ЧП, уд/мин, 3-я точка	404±100,8	429±40,0	403±89,2
ЧП, уд/мин, 4-я точка	426±48,4	421±36,7	451±56

ЧП – частота пульса

у которых моделировали ХСН, имели большие размеры и объемы ЛЖ, более тонкие стенки ЛЖ и худшие показатели глобальной сократимости ЛЖ, нежели животные контрольной группы (табл. 2). При этом у крыс, получавших эмпаглифлозин (группа 1), КДОлж и МО оказались более высокими, чем у крыс группы сравнения (группа 2), не получавших лечения.

Измерение АД и частоты пульса у бодрствующих животных не выявило различий между исследуемыми группами по этим показателям (табл. 3). Не выявлено также и значимых различий между ЧСС, измеренной при ЭхоКГ у наркотизированных животных, и частотой пульса у бодрствующих крыс. Изменения АД и пульса в период между 3-й и 4-й точками в каждой из групп животных были недостоверными, хотя наблюдалась тенденция к снижению АД при повторном его исследовании. Эти различия стали значимыми при объединении данных всех трех групп (p=0,02).

Максимальное время работы на тредмиле у животных группы 1 было достоверно больше, чем в группе 2 (сравнения) – 900±110 с против 645±101 с (p=0,0004), и не отличалось значимо от такового в контроле

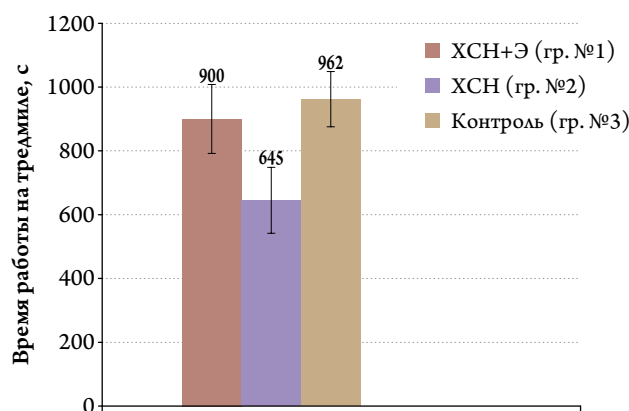


Рисунок 6. Физическая выносливость у животных исследуемых групп, определенная по времени работы на тредмиле

Таблица 4. Масса сердца и масса ЛЖ у сравниваемых групп крыс

Показатель	Группа № 1 (ХСН+Э)	Группа № 2 (ХСН)	Группа № 3 (контроль)
Масса сердца, г	1,49±0,19 ^{§*}	1,10±0,12	1,24±0,10
Масса ЛЖ, г	1,09±0,19 ^{§*}	0,69±0,10	0,83±0,09
Масса ЛЖ/масса тела, г/кг	4,29±0,92 ^{§*}	2,93±0,42	3,38±0,67

[§] – p<0,05 при сравнении с группой контроля (№ 3); * – p<0,05 при сравнении с группой сравнения (№ 2)

(962±88 с; p=0,19). При этом время работы у крыс группы сравнения оказалось более низким (p=0,0005), чем в контроле (рис. 6).

Данные аутопсии свидетельствуют о том, что масса сердца и масса ЛЖ у животных, получавших эмпаглифлозин, были выше, чем таковые в группах сравнения и контроля, те же закономерности обнаруживает и соотношение между массой ЛЖ и массой тела животных (табл. 4).

Таким образом, животные с моделированной в эксперименте ХСН, получавшие эмпаглифлозин, лучше переносили физическую нагрузку, имели больший МО кровотока в покое, а также большие КДОлж и массу ЛЖ, нежели животные, не получавшие лечения.

Обсуждение

Интерес к влиянию эмпаглифлозина на течение ХСН вызван тем очевидным фактом, что ранее, до опубликования результатов исследования EMPA-REG, ни одно из антидиабетических средств не доказало способности улучшать прогноз больных с СН, более того, некоторые из этих лекарств могут его ухудшить [13]. С другой стороны, даже интенсивный контроль гликемии у больных СД не уменьшал частоту госпитализаций, вызванных ХСН [14]. По этой причине позитивные эффекты эмпаглифлозина на течение и прогноз ХСН, а также на кар-

диоваскулярный риск, не исчерпываются его гипогликемическим действием и требуют специального изучения. Тем более, что при оценке исходов в исследовании EMPAREG не учитывались такие важные характеристики СН, как уровень мозгового натрийуретического пептида и ФВ ЛЖ [15].

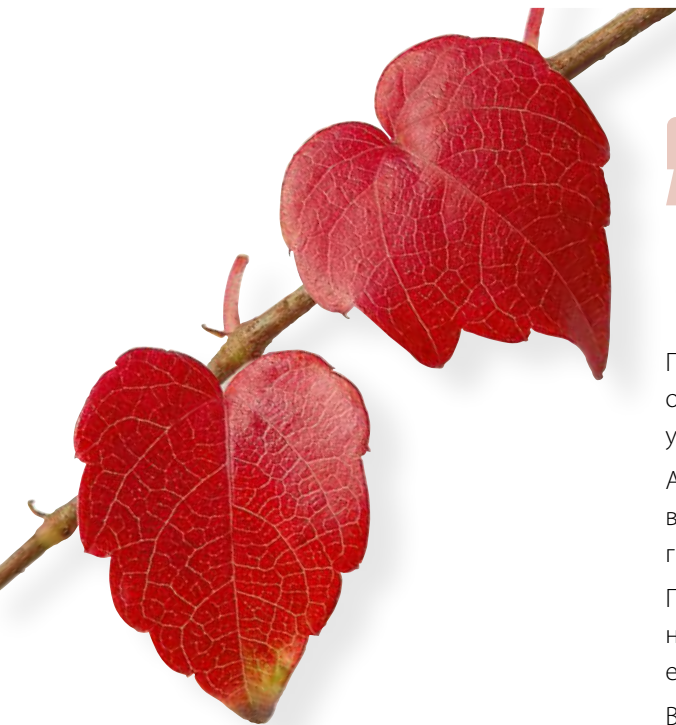
В данной работе протестирована гипотеза о вероятной эффективности эмпаглифлозина при моделировании ХСН у крыс с нормогликемией. Особый интерес вызывали потенциальные влияния этого лекарственного средства на ремоделирование ЛЖ, центральную гемодинамику, а также на толерантность к физической нагрузке.

Установлено, что животные, получавшие эмпаглифлозин, были существенно более выносливыми, чем животные, не получавшие препарат. При этом у крыс исследуемой группы масса ЛЖ и масса сердца, а также КДОЛж оказались выше, чем у животных группы сравнения, не получавших лечения. Этот неожиданный факт находится в определенном противоречии с высокой толерантностью к нагрузке и высоким МО ЛЖ. Принято считать, что развитие эксцентрической гипертрофии миокарда является неблагоприятным вариантом ремо-

делирования ЛЖ, отражающим прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ. Однако положительная динамика ФВ и УО у крыс исследуемой группы убеждают в обратном. Возможными объяснениями могут быть: неодинаковая эффективность модели ХСН в сравниваемых группах (рандомизация была выполнена до оперативных вмешательств); возникновение у части животных митральной недостаточности, вызванной некрозом сосочковой мышцы, наконец, повышение податливости ЛЖ под действием эмпаглифлозина. Нам не удалось встретить публикаций, посвященных влиянию эмпаглифлозина или других ингибиторов SGLT2 на ремоделирование ЛЖ при ХСН у экспериментальных животных без нарушений углеводного обмена.

Не исключено, что ответы на многие вопросы даст гистологическое исследование миокарда, результаты которого будут опубликованы позднее.

Вопреки ожиданиям, мы не смогли выявить признаков гипотензивного эффекта эмпаглифлозина у исследуемой выборки крыс с ХСН, наиболее очевидным объяснением представляется значительная вариабельность показателей при ограниченном количестве эксперименталь-



Европейский день знаний о сердечной недостаточности

Приглашаем Вас принять участие в очередном «Европейском дне знаний о сердечной недостаточности», который будет проходить в мае 2017 года уже в восьмой раз!

Акции прошлых лет показали, что информация, которую мы предоставляем врачам, пациентам и широкой общественности с помощью инициативных групп по всей стране является чрезвычайно востребованной.

По итогам проведения Общеввропейских дней знаний о сердечной недостаточности в 2016 году наше Общество было признано победителем ежегодного Общеввропейского конкурса на лучшее проведение данной акции.

В рамках этой акции 2017 года, мы планируем проведение:

- Образовательных мероприятий для пациентов.
- Телеконференций и других образовательных мероприятий для врачей.
- Создание информационно-образовательных материалов для пациентов, их близких и лиц, осуществляющих уход и широкой общественности.

Присоединяйтесь и Вы!!

Если вы хотите получить материалы для проведения акций в ваших городах/учреждениях, если у вас есть идеи и предложения по проведению данной акции, напишите нам на info@ossn.ru (с пометкой «День знаний о ХСН»).

ных животных в каждой из групп. Вызывает любопытство факт снижения САД при повторном исследовании (по данным объединенной выборки), что, вероятно, отражает некоторую адаптацию бодрствующих животных к процессу измерения, как стрессорному фактору [16].

Среди ограничений исследования следует отметить: относительно небольшой объем выборки, снижающий мощность статистических методов и препятствующий выявлению «тонких» эффектов; отсутствие модели ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ, где применение эмпаглифлозина представляется весьма перспективным; отсутствие данных об уровне натрийуретических пептидов; наконец, относительно непродолжительный период наблюдения за животными. Это дело будущих исследований. Но и те

данные, которые получены в настоящей работе, создают предпосылки к изучению эмпаглифлозина, а возможно, и других ингибиторов SGLT2, в качестве средств лечения ХСН у лиц без нарушений углеводного обмена.

Таким образом, эмпаглифлозин повышает толерантность к физической нагрузке у крыс без нарушений углеводного обмена, которым моделировали ХСН со сниженной ФВ ЛЖ; МО ЛЖ, а также КДОЛЖ и масса ЛЖ у животных, получавших эмпаглифлозин, были выше, чем у животных, не получавших лечения; на протяжении 3-х месяцев приема эмпаглифлозина у крыс с ХСН отмечен рост УО ЛЖ, КДОЛЖ, ФВ ЛЖ, а также МО ЛЖ. Перечисленные изменения не зарегистрированы у животных группы сравнения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373 (22):2117–28.
- Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl UC et al. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37 (6):1650–9.
- Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014 Jul;37 (7):1815–23.
- Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38 (3):420–8.
- Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Jan 29;13:28.
- Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, Johansen OE. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17 (12):1180–93.
- Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Sep;2 (9):691–700.
- Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Oct;17 (10):936–48.
- Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 May;2 (5):369–84.
- Dailey G. Empagliflozin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an overview of safety and efficacy based on phase 3 trials. *J Diabetes.* 2015 Jul;7 (4):448–61.
- Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В., Питухина Н.Н., Успенская Ю.К., Ваулина Д.Д. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина.* 2014;1 (3):32–48 [Karpov A.A., Ivkin D.Yu., Dracheva A.V., Pituxina N.N., Uspenskaya Yu.K., Vaulina D.D. i dr. Modelirovanie postinfarktnoj serdechnoj nedostatochnosti putem okklyuzii levojj koronarnoj arterii u kry's: tehnika i metody morfofunkcional'noj ocenki. *Biomedicina.* 2014;1 (3):32–48].
- Гаврев А.И. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Актопротекторное действие антигипоксантов тиазолиндольного ряда. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2010;73 (2):25–30 [Gavrev A.I. Mary'sheva V. V., Shabanov P.D. Akto-protektornoe dejstvie antigipoksantov tiazolinoindol'nogo ryada. *E'ksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2010;73 (2):25–30].
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Oct;2 (10):843–51.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Nov;52 (11):2288–98.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2016 May 14;37 (19):1526–34.
- Irvine RJ, White J, Chan R. The influence of restraint on blood pressure in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1997 Nov;38 (3):157–62.

МАТЕРИАЛ ПОСТУПИЛ В РЕДАКЦИЮ 21/09/2016