

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТМАБЕНА И ЭМПАГЛИФЛОЗИНА В МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д.Ю. Ивкин*, М.В. Краснова, Е.Д. Семивеличенко, А.А. Карпов,
В.Е. Ковансков, С.В. Оковитый

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

В нескольких исследованиях была продемонстрирована кардиотропная активность производного малоновой кислоты — этмабена, возможность применения эмпаглифлозина при хронической сердечной недостаточности доказана рядом доклинических и клинических исследований. Авторы провели сравнительную оценку эффективности препаратов в схемах монотерапии и комбинированного применения на модели экспериментальной хронической сердечной недостаточности у крыс. Наиболее эффективной схемой лечения оказалось применение этмабена, комбинирование его с эмпаглифлозином привело к снижению эффективности, вне зависимости от того, какой из этих препаратов являлся стартовым.

Ключевые слова: фракция укорочения, производное малоновой кислоты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивкин Д.Ю., Краснова М.В., Семивеличенко Е.Д., Карпов А.А., Ковансков В.Е., Оковитый С.В. Сравнительная эффективность этмабена и эмпаглифлозина в моно- и комбинированной терапии экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Биомедицина*. 2024;20(3E):187–190. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-187-190>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 05.08.2024

Опубликована 01.11.2024

COMPARATIVE EFFICACY OF ETMABEN AND EMPAGLIFLOZIN IN MONO- AND COMBINED THERAPY OF EXPERIMENTAL CHRONIC HEART FAILURE

Dmitry Yu. Ivkin*, Marina V. Krasnova, Evgeniy D. Semivelichenko, Andrew A. Karpov,
Vladislav E. Kovanskov, Sergey V. Okovitiy

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova Str., 14, lit. A

The cardiotropic activity of etmaben, a malonic acid derivative, has been confirmed by a number of studies. The possibility of using empagliflozin in chronic heart failure has been proven in a number of preclinical and clinical studies. In this study, the efficacy of the drugs in monotherapy and combined use regimens is compared using a model of experimental chronic heart failure in rats. The most effective treatment regimen was found to be etmaben; its combination with empagliflozin led to a decrease in effectiveness, regardless of which of these drugs was the starting drug.

Keywords: shortening fraction, malonic acid derivative

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivkin D.Yu., Krasnova M.V., Semivelichenko E.D., Karpov A.A., Kovanskov V.E., Okovityi S.V. Comparative Efficacy of Etmaben and Empagliflozin in Mono- and Combined Therapy of Experimental Chronic Heart Failure. *Journal Biomed.* 2024;20(3E):187–190. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-20-3E-187-190>

Submitted 15.04.2024

Revised 05.08.2024

Published 01.11.2024

Введение

В проведённых ранее исследованиях этмабена в качестве референтных препаратов использовали мельдоний, триметазидин и этилметилгидроксипиридина сукцинат [2]. Дизайн исследований кардиотропного эффекта этмабена и эмпаглифлозина подразумевал оценку эффективности при монотерапии [1, 2, 5].

Целью работы явилось сравнительное изучение эффективности этмабена по отношению к фозиноприлу и эмпаглифлозину на первом этапе и комбинаций, полученных путём добавления эмпаглифлозина к этмабену и этмабена к эмпаглифлозину, — на втором.

Материалы и методы

Крысы-самцы породы Brown Norway Catholic Rats были получены путём размножения в виварии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, в работе с ними соблюдались все биоэтические нормы. Моделирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) проводили по стандартной методике лигирования левой коронарной артерии [4]. Через 1 мес. после перевязки осуществляли рандомизацию животных, исходя из значения фракции укорочения (ФУ). Были сформированы четыре группы животных: группа 1 — патология без лечения (контроль, $n=10$); животные группы 2 получали 10 мг/кг фозиноприла ($n=10$); группа 3 — эмпаглифлозин

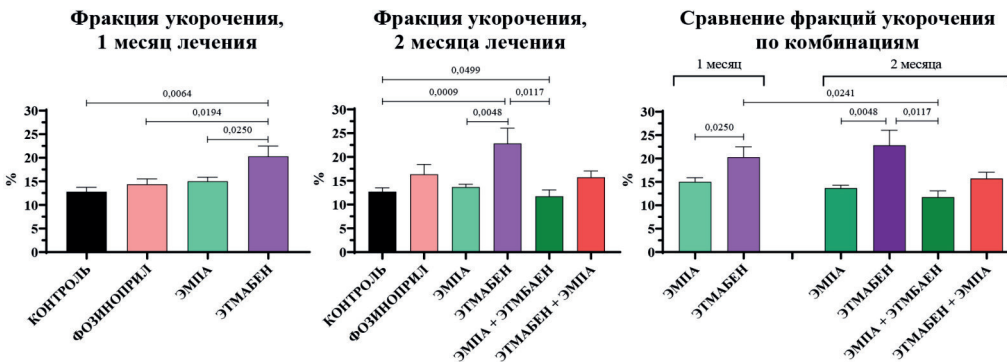


Рис. Результаты оценки фракции укорочения при терапии экспериментальной хронической сердечной недостаточности.

Fig. Assessment of the shortening fraction during treatment of experimental chronic heart failure

в дозе 1 мг/кг (n=20); группа 4 — этмабен в дозе 60 мг/кг (n=20). Через 1 мес. ежедневного перорального введения препаратов животных вводили в наркоз и повторно оценивали показатели эхокардиографического исследования. Животные группы 3 были повторно рандомизированы и разделены на две подгруппы: 3А — продолжали получать эмпаглифлозин, 3Б — добавление этмабена. Та же манипуляция была проведена с животными группы 4 — 4А продолжали получать этмабен, в 4Б добавлен эмпаглифлозин. После месяца терапии повторно проведено эхокардиографическое исследование.

Результаты исследований

Сравнение ФУ у животных разных групп представлено на рисунке. После введения препаратов в течение 1 мес. ФУ у животных группы этмабена значимо увеличилась по отношению к контролю и двум препаратам сравнения. Фозиноприл и эмпаглифлозин не вызывали значимого увеличения ФУ по сравнению с контролем.

В проведённых ранее исследованиях сходного дизайна значимый прирост фракции выброса и ФУ при терапии фозиноприлом и эмпаглифлозином наблюдался спустя 3 мес. от начала введения препаратов [5]. При этом введение эмпаглифлозина на этапе формирования ХСН позволяло повысить ФУ по сравнению с патологией без лечения [3]. Напротив, введение этмабена при формировании ХСН не вызывало значимого улучшения эхокардиографических показателей. Через 2 мес. продемонстрировано отсутствие синергизма между этмабеном и эмпаглифлозином вне зависимости от препарата стартовой терапии.

Выводы

На коротких сроках исследования (1 и 2 мес.) производное малоновой кислоты, этмабен, превосходил ингибитор ангиотензинпревращающего фермента фозиноприл и блокатор натрий-глюкозного ко-транспортера эмпаглифлозин, причём комбинация с последним не приводила к синергическим лекарственным взаимодействиям.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2022;18(3):109–112. [Ivkin D.Yu., Karpov A.A. Eksperimental'naya otsenka effektivnosti i bezopasnosti novogo proizvodnogo propandiovoy kisloty s kardiotrofnym deystviem [Experimental evaluation of the effectiveness and safety of a new propandic acid derivative exhibiting cardiotropic action]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2022;18(3):109–112. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-109-112
2. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Драчева А.В., Питухина Н.Н., Ивкина А.С., Бурякина А.В., Теслев А.А. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Фармация*. 2016; 63(4):49–52. [Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Dracheva A.V., Pitukhina N.N., Ivkina A.S., Buryakina A.V., Teslev A.A. Vliyanie proizvodnogo benzoynoy kisloty na formirovanie eksperimental'noy khronicheskoy serdечноy nedostatochnosti [The influence of a benzoic acid derivative on the formation of experimental chronic heart failure]. *Farmatsiya [Pharmacy]*. 2016;63(4):49–52. (In Russian)].
3. Ивкин Д.Ю., Краснова М.В., Оковитый С.В., Карпов А.А., Куликов А.Н., Елецкая Е.И. Об эффективности эмпаглифлозина в терапии экспериментального инфаркта миокарда. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4): 136–145. [Ivkin D.Yu., Krasnova M.V., Okovity S.V., Karpov A.A., Kulikov A.N., Yeletskaia E.I. Ob effektivnosti empagliflozina v terapii eksperimental'nogo infarkta miokarda [Efficacy of empagliflozin in the treatment of experimental myocardial infarction]. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Drug development & registration]*. 2023;12(4):136–145. (In Russian)]. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1588
4. Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В., Питухина Н.Н., Успенская Ю.К., Ваулина Д.Д., Усков И.С., Эйвазова Ш.Д., Минасян С.М., Власов Т.Д., Бурякина А.В., Галагудза М.М. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путём окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014;3:32–

48. [Karpov A.A., Ivkin D.Yu., Dracheva A.V., Pitukhina N.N., Uspenskaya Yu.K., Vaulina D.D., Uskov I.S., Eyvazova Sh.D., Minasyan S.M., Vlasov T.D., Buryakina A.V., Galagudza M.M. Modelirovanie postinfarktnoy serdechnoy nedostatochnosti putem okklyuzii levoy koronarnoy arterii u krys: tekhnika i metody morfofunktsional'noy otsenki [Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: Technical aspects, func-

tional and morphological assessment]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2014;3:32–48. (In Russian)].

5. Krasnova M., Kulikov A., Okovityi S., Ivkin D., Karpov A., Kaschina E., Smirnov A. Comparative efficacy of empagliflozin and drugs of baseline therapy in post-infarct heart failure in normoglycemic rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2020;393(9):1649–1658. DOI: 10.1007/s00210-020-01873-7

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ивкин Дмитрий Юрьевич*, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Dmitry Yu. Ivkin*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Краснова Марина Викторовна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

Marina V. Krasnova, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

Семивеличенко Евгений Дмитриевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Evgeniy D. Semivelichenko, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: evgeniy.semivelichenko@pharminnotech.com

Карпов Андрей Александрович, к.м.н., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: a--karpoff@mail.ru

Andrew A. Karpov, Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: a--karpoff@mail.ru

Ковансков Владислав Евгеньевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

Vladislav E. Kovanskov, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author