

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 9, № 1 (26), 2021

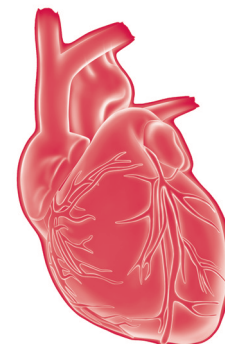
Главный редактор
профессор А.Г. Обрезан

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования (ВАК) для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Журнал индексируется в следующих информационно-справочных и библиографических базах данных: eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory, Реферативный журнал ВИНТИ, EBSCO



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



Эффективность эмпаглифлозина при экспериментальной хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии

Куликов А.Н.¹,
Краснова М.В.²,
Ивкин Д.Ю.²,
Карпов А.А.³,
Кашина Е.⁴⁻⁷,
Оковитый С.В.²,
Демакова Н.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ Университетский медицинский комплекс «Шарите», 10117, г. Берлин, Германия

⁵ Свободный университет Берлина, 14195, Берлин, Германия

⁶ Берлинский университет имени Гумбольдта, 10117, г. Берлин, Германия

⁷ Немецкий центр сердечно-сосудистых исследований, 10785, г. Берлин, Германия

Проведено экспериментальное сравнительное исследование эффективности ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) эмпаглифлозина (внутрижелудочно 1 мг/кг) в монотерапии при лечении экспериментальной хронической сердечной недостаточности (ХСН) в условиях нормогликемии. Патологию моделировали путем перманентной перевязки левой коронарной артерии. Спустя 1 мес после операции на основании эхокардиографических (ЭхоКГ) параметров животных рандомизировали на 5 групп в зависимости от получаемого средства базовой терапии ХСН [ингибитор SGLT2, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), β -адреноблокатор, антагонист альдостерона] или плацебо.

Спустя 3 мес от начала лечения повторно проводили анализ показателей ультразвукового исследования сердца и физической выносливости. Установлено, что лечение ингибитором натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) эмпаглифлозином предотвращает гибель животных от ХСН. По замедлению развития нарушения деятельности левого желудочка препарат уступает только иАПФ, а по диуретическому эффекту – антагонисту альдостерона. Кроме того, его применение позволяет достичь максимальной толерантности к физической нагрузке в сравнении с другими использованными препаратами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Куликов А.Н., Краснова М.В., Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Кашина Е., Оковитый С.В., Демакова Н.В. Эффективность эмпаглифлозина при экспериментальной хронической сердечной недостаточности в условиях нормогликемии // Кардиология: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 9, № 1. С. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-9-16>

Статья поступила в редакцию 13.04.2021. Принята в печать 13.05.2021.

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, эмпаглифлозин

Efficacy of empagliflozine in experimental chronic heart failure in normoglycemia

Kulikov A.N.¹, Krasnova M.V.², Ivkin D.Yu.²,
Karpov A.A.³, Kaschina E.⁴⁻⁷, Okovityy S.V.²,
Demakova N.V.²

¹Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197376, St. Petersburg, Russian Federation

³Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 197341, St.-Petersburg, Moscow, Russian Federation

⁴Charite University Medical Complex, 10117, Berlin, Germany

⁵Free University of Berlin, 14195, Berlin, Germany

⁶Humboldt University of Berlin, 10117, Berlin, Germany

⁷German Center for Cardiovascular Research, 10785, Berlin, Germany

A comparative experimental study of the empagliflozin efficacy of (intra-gastric 1 mg/kg) in monotherapy in the treatment of experimental chronic heart failure (CHF) in normoglycemia was conducted. Pathology was modeled by permanent ligation of the left coronary artery. One month after surgery under control echocardiographic (Echo), the animals were randomized to five groups depending on the amount of basic CHF therapy (sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitor, angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors), β -blockers, aldosterone antagonist) or placebo.

Three months from the start of the treatment, the analysis of Echo and physical tolerance was repeated. Treatment with an inhibitor sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT2) empagliflozin has been found to prevent the death of animals from CHF. By slowing down the development of impaired left ventricular activity, the drug is inferior only to ACE inhibitors, and by diuretic effect to the aldosterone antagonist. In addition, its use allows to achieve maximum tolerance to exercise in comparison with other used drugs.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kulikov A.N., Krasnova M.V., Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Kaschina E., Okovityy S.V., Demakova N.V. Efficacy of empagliflozine in experimental chronic heart failure in normoglycemia. A clinical discussion of acute myocarditis behind the mask of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2021; 9 (1): 9–16. DOI: <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2021-9-1-9-16> (in Russian)

Received 13.04.2021. **Accepted for publication** 13.05.2021.

Keywords:

chronic heart failure, sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, empagliflozin

Поиск средств лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из важнейших задач современной медицины. Перспективным классом для лечения этого заболевания являются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2). Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME впервые было продемонстрировано, что на фоне приема эмпаглифлозина на 14% снижается риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, на 38% – сердечно-сосудистая смертность и на 32% – общая смертность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Снижение кардиоваскулярного и общего рисков было ассоциировано с уменьшением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и сопровождалось уменьшением избыточной массы тела, систолического артериального давления, уровня гликированного гемоглобина, триглицеридов, альбуминурии [1].

Основываясь на множественных эффектах препарата, было предположено, что эмпаглифлозин может быть эффективным при лечении ХСН в условиях нормогликемии, в том числе увеличивать физическую выносливость животных с постинфарктной ХСН в условиях нормогликемии [2].

Проведенные исследования в рамках программы изучения хронической сердечной недостаточности EMPEROR продемонстрировали снижение риска сердечно-сосудистой смерти или госпитализаций по причине ХСН при добав-

лении эмпаглифлозина к базисной терапии по сравнению с плацебо (EMPEROR-Reduced), а ожидаемые результаты исследования EMPEROR-Preserved позволят оценить влияние препарата на сердечно-сосудистую смертность и госпитализации по причине ХСН с сохраненной фракцией выброса [3, 4]. Кроме того, проведенное исследование DAPA-HF выявило еще у одного ингибитора SGLT-2 – дапаглифлозина – способность уменьшать сердечно-сосудистую смертность, риск госпитализации или срочный визит к врачу по поводу сердечной недостаточности по сравнению с плацебо у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [5].

Задачей настоящей работы стала оценка влияния эмпаглифлозина на течение экспериментальной ХСН в сравнении с препаратами базовой терапии.

МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 50 крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г, полученных из ФГУП ПЛЖ «Рап-полово». Моделирование ХСН проводили методом перевязки левой коронарной артерии (ЛКА) [6]. Через 1 мес после операции животных рандомизировали по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) на 5 групп по 10 особей в каждой. 1-я группа включала животных с ХСН, получавших перорально воду очищенную, 2-я группа – крыс, получавших эмпаглифлозин (Джардинс, Берингер

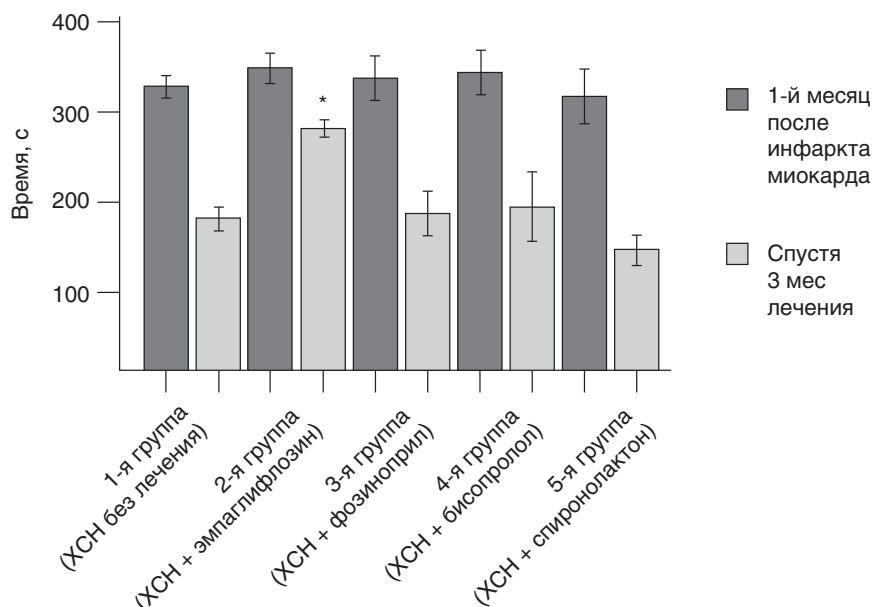


Рис. 1. Максимальное время работы на тредмиле ($M \pm SEM$, с) у исследуемых групп животных исходно и через 3 мес наблюдения ($p < 0,0036$, тест Краскела–Уоллеса)

Здесь и на рис. 2: XCH – хроническая сердечная недостаточность.

Ингельхайм Фарма) в дозе 1 мг/кг, 3-я группа – ингибитор АПФ фозиноприл (Моноприл, Бристол-Майерс Сквибб) в дозе 10 мг/кг, 4-я группа – β -адреноблокатор бисопролол (Конкор, Такеда) в дозе 10 мг/кг, 5-я группа – антагонист альдостерона спиронолактон (Верошпирон, Гедеон Рихтер) в дозе 20 мг/кг. Выбор доз препаратов основывался на литературных данных. Введение препаратов осуществляли в течение 3 мес, причем в течение 1-го месяца дозы всех препаратов (за исключением эмпаглифлозина) титровали (1-я неделя – $\frac{1}{8}$, 2-я – $\frac{1}{4}$, 3-я – $\frac{1}{2}$, 4-я – $\frac{3}{4}$ целевой дозы) с последующим переходом на полнодозовую терапию.

Исходно (через 1 мес после операции) и через 3 мес экспериментального лечения всем животным измеряли массу тела, выполняли сбор суточной мочи, проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) и оценивали физическую выносливость на тредмиле, а также летальность.

ЭхоКГ выполняли наркотизированным животным (ксилометазолин + золетил внутримышечно) на ультразвуковой системе «MyLab Touch SL 3116» (Esaote, Италия) в В-режиме (двумерное сканирование) и М-режиме (одномерное сканирование) [7]. В М-режиме оценивали толщину межжелудочковой перегородки (МЖПд) и толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд), конечный диастолический (КДРлж) и систолический (КСРлж) размеры ЛЖ (мм), а также измеряли частоту сердечных сокращений (ЧСС, в минуту). Рассчитывали величину фракции выброса ЛЖ методом Тейхольца [ФВ(Т),%], фракцию укорочения ЛЖ по формуле: $(КДРлж - КСРлж) \times 100 / КДРлж$ (ФУ,%), относительную толщину миокарда ЛЖ (ОТМлж, ед) по формуле: $(ЗСд \times 2) / КДРлж$, массу миокарда ЛЖ (ММлж, г) по формуле: $1,05 \times [(КДРлж + МЖПд + ЗСд)^3 - КДРлж^3]$. Кроме того, в 4-камерном сечении оценивали величину систолической экскурсии плоскости кольца митрального клапана (MAPSE, мм) и величину систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE, мм). В В-режиме

оценивали величину конечно-диастолического (КДОлж, мл) и конечно-систолического (КСОлж, мл) объемов ЛЖ 2D-методом Симпсона с расчетом ударного объема (УО, мл) и фракции выброса ЛЖ [ФВ(С),%], минутный объем ЛЖ рассчитывали как произведение ЧСС на величину УО (МО, мл/мин); определяли также переднезадний размер левого предсердия (ЛПпз, мм), его размеры по короткой (ЛПк, мм) и по длинной осям (ЛПд, мм), размеры правого предсердия по короткой (ППк, мм) и длинной осям (ППд, мм).

Физическую выносливость изучали путем однократного помещения животных на тредмил (Treadmill System for rats, TSE, Германия). Скорость движения транспортерной ленты – 0,7 м/с, угол наклона – 15° . Критерием полного утомления животного служило отсутствие реакции крысы на удар током 3 мА. Регистрировали время окончания бега в секундах [2].

Все исследования проведены в соответствии с международными стандартами по работе с лабораторными животными (Хельсинкская декларация, 2000, приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») и с разрешения биоэтической комиссии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программ Statistica for Windows 10. При оценке достоверности различий между исследуемыми группами проверяли гипотезу о нормальности распределения признака; в случае нормального распределения применяли параметрический T -критерий Стьюдента, при отличии распределения от нормального использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Колмогорова–Смирнова, а также тест Краскела–Уоллеса. Для оценки статистической значимости изменений показателя в динамике применяли парный критерий t -Стьюдента или непараметрический критерий Вилкоксона (при отличии распределения признака от нормального).

Таблица 1. Эхокардиографические показатели у исследуемых групп животных через 1 мес после операции

Показатель	Группа				
	1-я (ХСН без лечения), n=10	2-я (ХСН + эмпаглифлозин), n=10	3-я (ХСН + фозиноприл), n=10	4-я (ХСН + бисопролол), n=10	5-я (ХСН + спиронолактон), n=10
КДРлж, мм	8,0±1,1	7,93±1,19	7,85±0,95	8,28±0,89	8,01±1,40
КСРлж, мм	6,12±0,44	5,97±1,59	6,14±1,19	6,46±1,50	6,45±1,85
МЖПд, мм	1,30±0,30	1,31±0,46	1,34±0,35	1,23±0,44	1,34±0,53
ЗСд, мм	1,48±0,40	1,76±0,39	1,60±0,26	1,80±0,41	1,63±0,49
ММлж, г	0,90±0,167	0,90±0,288	0,81±0,168	0,92±0,205	0,85±0,255
ОТМлж, ед	0,46±0,11	0,45±0,13	0,42±0,10	0,45±0,16	0,43±0,18
ФУ, %	21,0±9,9	19,3±11,0	21,4±9,9	22,9±11,3	20,9±11,6
ФВ(Т), %	46,1±16,8	47,09±11,3	49,7±14,0	49,1±18,7	45,5±18,4
ЧСС, в минуту	410±25	424±72	407±34	406±59	448±32
КДОлж, мл	0,39±0,12	0,35±0,11	0,39±0,09	0,42±0,09	0,45±0,11
КСОлж, мл	0,25±0,10	0,22±0,10	0,25±0,09	0,27±0,098	0,30±0,12
УО, мл	0,15±0,05	0,12±0,03	0,14±0,05	0,15±0,05	0,16±0,04
МО, мл/мин	61,4±23,0	52,0±15,5	58,7±21,4	61,5±24,0	70,2±19,2
ФВ(С), %	38,2±14,2	37,4±12,0	37,9±12,9	36,4±11,6	36,3±12,6
MAPSE, мм	1,08±0,33	1,08±0,29	1,01±0,32	1,17±0,39	1,23±0,34
TAPSE, мм	1,41±0,64	1,56±0,67	1,99±0,75	1,69±0,47	1,35±0,33
ЛПпз, мм	4,47±0,81	3,60±0,93	3,62±0,45	4,14±0,81	4,35±0,85
ЛПк, мм	5,38±0,82	5,46±0,98	5,23±0,51	5,53±0,61	5,56±0,89
ЛПд, мм	5,49±0,53	4,90±0,83	4,90±0,77	5,36±1,05	5,64±0,63
ПЖ, мм	3,10±0,43	2,98±0,32	3,13±0,63	3,14±0,33	2,80±0,37
ППк, мм	3,73±1,35	4,23±0,81	4,05±0,63	4,12±0,61	3,65±0,76
ППд, мм	5,64±0,71	4,99±0,86	4,643±0,85	5,39±0,45	4,99±0,97

Примечание. Здесь и в остальных таблицах: расшифровка аббревиатур приведена в тексте.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных ЭхоКГ через 1 мес после моделирования ХСН у животных показал снижение практически всех ключевых показателей функций ЛЖ, что свидетельствует об успешности полученной модели (табл. 1). Одновременно наблюдалось значительное падение времени работы на тредмиле у животных исследуемых групп – от нормальных значений при таком режиме исследования (около 900 с) до 312–342 с без статистически значимых межгрупповых различий (рис. 1).

Через 3 мес наблюдения была зафиксирована гибель по одной крысе из контрольной группы и группы, получавшей бисопролол, 3 крысы из групп, которым вводили фозиноприл или спиронолактон. В группе, получавшей эмпаглифлозин, смертности не было.

ЭхоКГ исследование через 3 мес после операции в группе контрольных животных выявило характерное для

прогрессирующего развития ХСН увеличение КДРлж, КСРлж, КДОлж и КСОлж, а также увеличение размеров предсердий: ЛПк, ЛПд, ППд и уменьшение ФУ, ФВ(Т) и ФВ(С) (табл. 2).

Все исследуемые препараты в той или иной степени оказали протективное влияние с точки зрения развития ХСН. Так, на фоне применения эмпаглифлозина (2-я группа) практически не произошло значимых изменений геометрии и функционирования ЛЖ, за исключением увеличения переднезаднего размера ЛП и размера ЛП по длинной оси.

Увеличение переднезаднего размера ЛП и размера ПП по длинной оси было выявлено и у животных, которым вводили фозиноприл (3-я группа), без изменения размера и ФВ ЛЖ.

Наименьший результат был достигнут в группе животных, получавших бисопролол (4-я группа), у которых наблю-

Таблица 2. Эхокардиографические показатели у исследуемых групп животных через 3 мес наблюдения

Показатель	Группа				
	1-я (ХСН без лечения), n=9	2-я (ХСН + эмпаглифлозин), n=10	3-я (ХСН + фозиноприл), n=7	4-я (ХСН + бисопролол), n=9	5-я (ХСН + спиронолактон), n=7
КДРлж, мм	8,79±0,44*	8,15±0,91*	7,52±0,93*	7,70±2,57*	8,19±1,25*
КСРлж, мм	7,46±0,79*	6,42±1,63*	5,76±1,45*	6,61±2,20*	6,67±1,71*
МЖПд, мм	1,34±0,31*	1,43±0,20*	1,43±0,60	1,16±0,36*	1,58±0,56
ЗСд, мм	1,80±0,29	1,63±0,28	1,64±0,38	1,66±0,36	1,47±0,36
ММлж, г	0,93±0,210	0,92±0,128*	0,788±0,192	0,82±0,326	0,92±0,300
ОТМлж, ед	0,34±0,08*	0,39±0,07	0,45±0,15	0,39±0,12	0,38±0,15
ФУ, %	16,3±6,8*	18,4±11,0*	24,4±10,9*	13,52±4,07*	19,6±10,7*
ФВ(Т), %	37,9±13,1*	43,4±18,1*	52,1±18,6*	32,6±8,6*	43,4±18,9*
ЧСС, в минуту	372±95	409±31	394±63	380±55	407±58
КДОлж, мл	0,53±0,09*	0,45±0,12*	0,39±0,09*	0,47±0,14*	0,55±0,16*
КСОлж, мл	0,36±0,118*	0,30±0,12*	0,25±0,09*	0,32±0,13*	0,39±0,18*
УО, мл	0,17±0,06	0,15±0,06	0,15±0,03*	0,15±0,05	0,15±0,04
МО, мл/мин	66,1±28,0	61,2±21,2	59,7±19,2	63,8±19,7	57,6±19,3
ФВ(С), %	32,4±12,3*	34,6±14,4*	38,8±10,6*	33,8±11,0*	29,7±13,0*
MAPSE, мм	1,08±0,39*	1,23±0,11*	1,07±0,25*	0,92±0,19*	0,95±0,20*
TAPSE, мм	1,52±0,55*	1,70±0,89*	1,86±0,53*	1,41±0,28*	1,34±0,48*
ЛПпз, мм	5,12±1,19	5,22±0,57	4,51±0,57	5,41±1,06	5,4±0,57
ЛПк, мм	6,76±0,72	6,36±0,71	5,55±0,44	6,27±0,87	5,96±0,24
ЛПд, мм	6,60±0,86	6,31±0,71	5,33±0,56	6,39±1,33	5,84±0,77
ПЖ, мм	3,08±0,53	2,94±0,26	2,84±0,31	2,98±0,70	2,90±0,35
ППк, мм	4,24±0,86	4,16±0,78	4,20±0,66	4,4±0,82	3,78±0,76
ППд, мм	6,36±0,68	5,52±0,795	5,52±0,82	5,84±0,71	5,65±0,79

Примечание. * – различия контроля с уровнем значимости $p < 0,05$.

далось ухудшение функций ЛЖ – произошло снижение ФВ(Т), ФУ и MAPSE.

Наконец, у крыс, получавших спиронолактон (5-я группа), каких-либо выпадающих отклонений по ЭхоКГ, кроме небольшого утолщения МЖПд, не произошло.

Анализируя результаты физической работоспособности спустя 3 мес лечения, можно отметить, что данный показатель ощутимо снизился во всех группах (см. рис. 1). Максимальное время работы оказалось самым высоким у крыс, получавших эмпаглифлозин (289 ± 27 с), оно было значимо выше, чем у животных 1-й (180 ± 53 с, $p < 0,05$); 3-й (183 ± 61 с, $p < 0,05$); 4-й (197 ± 95 с, $p < 0,05$) и 5-й (147 ± 46 с, $p < 0,05$) группы.

Суточный диурез у животных 2-й ($9,8 \pm 0,92$ мл) и 5-й группы ($11,1 \pm 1,3$ мл) оказался выше, чем в 1-й ($6,9 \pm 1,25$ мл), 3-й ($7,39 \pm 0,53$ мл) и 4-й ($7,51 \pm 0,80$ мл) (рис. 2). При этом диурез у животных, получавших спиронолактон (5-я группа), был значимо выше, чем у животных, получавших эмпаглифлозин (2-я группа).

Полученные данные свидетельствуют, что эмпаглифлозин наряду со средствами базисной терапии ХСН способствует замедлению прогрессирования дисфункции ЛЖ (относительно контрольных животных), улучшает толерантность к физической нагрузке и увеличивает выделяемый суточный объем мочи. Сравнивая с остальными группами лечения, стоит отметить, что эмпаглифлозин превосходит их в отношении влияния на толерантность к физической нагрузке, уступая в процессе предотвращения ремоделирования миокарда только фозиноприлу, а по диуретическим свойствам – спиронолактону.

ОБСУЖДЕНИЕ

Способность предупреждать развитие и влиять на течение сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2-го типа, впервые показанная для эмпаглифлозина, в настоящее время широко обсуждается и для других представителей ингибиторов SGLT-2 канаглифлозина и дапаглифлозина [8].

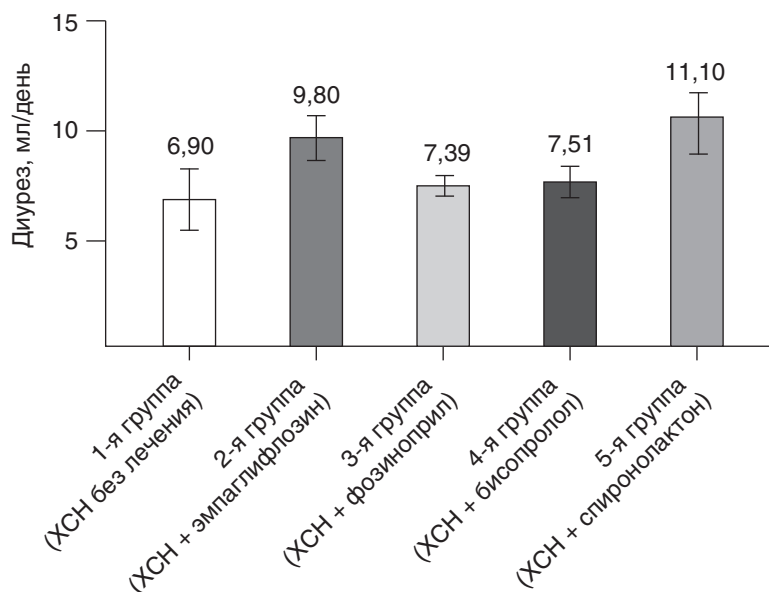


Рис. 2. Суточный диурез ($M \pm STD$, мл/день) у исследуемых групп через 3 мес наблюдения ($p < 0,09$, тест Краскела–Уолмиса)

Между тем мало у кого вызывает сомнение то обстоятельство, что данный феномен невозможно объяснить собственно гипогликемическим действием ингибиторов SGLT-2. В этом убеждают и раннее расхождение кривой Каплана–Майера в исследовании EMPA-REG OUTCOME [1], и отрицательное влияние на риск развития сердечной недостаточности ряда высокоактивных гипогликемических средств, и, наконец, наличие плейотропных эффектов, таких как снижение систолического артериального давления, натрийурез и осмотический диурез, представляющих потенциальную ценность для профилактики и лечения ХСН [9].

В настоящей работе при сравнении сразу с несколькими представителями базовых средств лечения ХСН (ингибитор АПФ, β -адреноблокатор и антагонист рецепторов к альдостерону) мы смогли, во-первых, подтвердить способность эмпаглифлозина улучшать переносимость физической нагрузки и увеличивать минутный объем кровообращения; во-вторых, показать, что в этом отношении он может превзойти другие нейроэндокринные модуляторы. Нам не удалось встретить экспериментальных работ, посвященных сопоставлению эмпаглифлозина с другими средствами лечения ХСН.

Весьма актуален вопрос о механизмах позитивного воздействия эмпаглифлозина и других ингибиторов SGLT-2 на течение ХСН, а также их способность влиять на ремоделирование сердца. Полученные результаты эксперимента подтверждают гипотезу о том, что эмпаглифлозин тормозит патологическое ремоделирование ЛЖ у животных с ХСН при нормогликемии. Прогрессирование данного состояния проявлялось ростом размеров ЛЖ (КДОлж и КСОлж), а также уменьшением его сократимости (снижение значений ФВ и ФУ), что наблюдалось у животных контрольной группы, но не у животных групп эмпаглифлозина, фозиноприла и спиронолактона. Однако у животных группы, получавших бисопролол, по мере прогрессирования заболевания продолжали уменьшаться ФУ, ФВ(Т) и MAPSE, что можно трактовать как прямое кардиодепрессивное действие препарата. Интересно, что животные данной группы также не отличались набором массы тела, в отличие от животных остальных

групп. Вероятно, этот эффект связан с чрезмерной целевой дозой препарата (10 мг/кг), хотя она и была выбрана по результатам ранее проведенных исследований [10, 11].

Информативность и чувствительность межгруппового сравнения данных ЭхоКГ в завершающей точке исследования были существенно ограничены уменьшившимся объемом выборки, особенно в группах животных, получавших фозиноприл и спиронолактон. При этом высока вероятность того, что из эксперимента выбыли животные с наиболее тяжелыми проявлениями ХСН. Тем не менее наибольшее число «позитивных» различий с группой сравнения (крысы с ХСН, не получавшие лечения) отмечено у животных, получавших фозиноприл, они имели меньшие размеры ЛЖ и ЛП. На 2-е место можно поставить группу, получавшую эмпаглифлозин, так как у этих животных отмечались более выраженная систолическая экскурсия плоскости митрального кольца (MAPSE) и меньший размер правого предсердия по длинной оси. Крысы, получавшие спиронолактон, отличались от животных 1-й группы только меньшим размером ЛП по короткой оси, а у животных, получавших бисопролол, и вовсе не обнаружили значимых различий. Следует отметить, что животные 2-й группы не отличались от 1-й группы по величине КДО и массы ЛЖ, так как в предыдущей нашей работе отмечены более высокие значения этих показателей у животных, получавших эмпаглифлозин [2]. При объяснении данного факта мы выдвинули гипотезу о более эффективной модели ХСН и, следовательно, о более выраженных исходных изменениях ЛЖ в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения. Для того чтобы избежать подобной возможности, в настоящем исследовании рандомизацию животных на исследуемые группы проводили уже после выполненного оперативного вмешательства.

Из множества возможных путей положительного влияния эмпаглифлозина на прогрессирование ХСН прежде всего можно выделить его диуретический эффект, который был продемонстрирован в проведенном эксперименте. Тем не менее проявление данного эффекта, очевидно, является умеренным, в том числе по сравнению с диуретическим действием спиронолактона.

Среди других гипотетических механизмов кардиотропного действия эмпаглифлозина и прочих представителей этого класса можно выделить прямые и опосредованные. В числе последних рассматривается уменьшение воспаления, оксидативного стресса и выраженности фиброза миокарда, которые находят подтверждения в отдельных экспериментальных работах [12], а также гипотензивное действие, уменьшение жесткости артерий, улучшение функции эндотелия и ренопротективный эффект [9]. Также к числу возможных непосредственных эффектов эмпаглифлозина можно отнести гипотезу об угнетении препаратом ионообменника Na^+/H^+ , уменьшении поступления Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазму кардиомиоцитов и о росте содержания Ca^{2+} в митохондриях, доказанную экспериментально у крыс и мышей [13], а также концепцию о повышении эффективности энергообеспечения миокарда за счет роста уровня β -гидроксibuтирата как предпочтительного субстрата для окислации наряду с улучшением транспорта кислорода, вызванным увеличением гематокрита [14]. Однако некоторые исследования опровергают возможность влияния эмпаглифлозина на Na^+/H^+ ионообменник или концентрацию внутриклеточного натрия [15].

Среди ограничений настоящего исследования необходимо отметить отсутствие данных по диастолической функции ЛЖ, вызванное техническими ограничениями. Однако за последнее время число работ, сообщающих об улучшении диастолической функции ЛЖ при лечении глиф-

лозинами, увеличилось [12, 16], что требует безусловного внимания. Однако и без того значительное количество изучаемых показателей ЭхоКГ диктует необходимость создания гораздо больших по объему выборок, чем те, что избраны нами ввиду ограниченных возможностей экспериментального исследования. Таким образом, интерпретация межгрупповых сравнений данных ЭхоКГ требует известной осторожности. В связи с продолжающимся наблюдением за животными данные об уровне натрийуретических пептидов и о патоморфологии сердца пока недоступны. В настоящее сообщение также не вошли данные об исследованиях мочи и функции почек, которые будут представлены отдельно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенной работы подтверждают способность ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина положительно влиять на функциональные характеристики животных с ХСН, даже в случае отсутствия у них нарушений углеводного обмена.

При сопоставлении с другими стандартными средствами лечения сердечной недостаточности в рамках экспериментальной модели ХСН эмпаглифлозин превзошел ингибитор АПФ фозиноприл, β -адреноблокатор бисопролол и антагонист рецепторов альдостерона спиронолактон по способности улучшать переносимость физической нагрузки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Куликов Александр Николаевич (Alexander N. Kulikov) – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0305-4787>

Краснова Марина Викторовна (Marina V. Krasnova)* – ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: marina.krasnova@pharminnotech.com

<https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>

Ивкин Дмитрий Юрьевич (Dmitriy Yu. Ivkin) – кандидат биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

<https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>

Карпов Андрей Александрович (Andrey A. Karpov) – кандидат медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

<https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>

Кашина Елена (Elena Kaschina) – доктор медицинских наук, Университетский медицинский комплекс «Шарите», корпоративный член Свободного университета Берлина, Берлинский университет имени Гумбольдта, Немецкий центр сердечно-сосудистых исследований, Берлин, Германия

E-mail: elena.kaschina@charite.de

Оковитый Сергей Владимирович (Sergey V. Okovityy) – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

<https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Демакова Наталья Владимировна (Nataliya V. Demakova) – ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: demakova.natalya@pharminnotech.com

<https://orcid.org/0000-0002-2145-9289>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 22. P. 2117–2128.
- Куликов А.Н., Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю. и др. Эффекты эмпаглифлозина при экспериментальной модели хронической сердечной недостаточности у крыс с нормогликемией // *Сердечная недостаточность.* 2016. № 6. С. 454–460.
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G. 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. Vol. 143, N 4. P. 337–349.
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G. et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2019. Vol. 21, N 10. P. 1279–1287.
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381, N 21. P. 1995–2008.
- Карлов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки // *Биомедицина.* 2014. № 1 (3). С. 32–48.
- Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. и др. Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2008. № 71 (6). С. 16–19.
- Butler J., Usman M.S., Khan M.S. et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis // *ESC Heart Fail.* 2020. Vol. 7, N 6. P. 3298–3309.
- Martens P., Janssens J., Ramaekers J. et al. Contemporary choice of glucose lowering agents in heart failure patients with type 2 diabetes // *Acta Cardiol.* 2020. Vol. 75, N 3. P. 211–217.
- Watanabe K., Ohta Y., Inoue M. et al. Bisoprolol improves survival in rats with heart failure // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001. Vol. 38, suppl. 1. P. 55–58.
- Nishio M., Sakata Y., Mano T. et al. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats // *Eur. J. Heart Fail.* 2008. Vol. 10, N 5. P. 446–453.
- Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R. et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics // *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2021. Vol. 14, N 2. P. 393–407.
- Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B. et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation // *Diabetologia.* 2018. Vol. 61, N 3. P. 722–726.
- Thapa S.S., Lal A., Omer A., Trivedi N. Elevated β-hydroxybutyric acid with no ketoacidosis in type 2 diabetic patients using sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors // *J. Formos. Med. Assoc.* 2019. Vol. 118, N 10. P. 1473–1474.
- Chung Y.J., Park K.C., Tokar S. et al. Off-target effects of sodium-glucose co-transporter 2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺]_i in the heart // *Cardiovasc. Res.* 2020. Vol. 2020. Article ID cva323.
- Cappetta D., de Angelis A., Ciuffreda L.P. et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium // *Pharmacol. Res.* 2020. Vol. 157. Article ID 104781.

REFERENCES

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373 (22): 2117–28.
- Kulikov A.N., Okovityi S.V., Ivkin D. Yu. et al. Effects of empagliflozin in an experimental model of chronic heart failure in normoglycemic rats. *Serdechnaya nedostatochnost' [Heart Failure]*. 2016; (6): 454–60. (in Russian)
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G., 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): 337–49.
- Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail.* 2019; 21 (10): 1279–87.
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381 (21): 1995–2008.
- Karpov A.A., Ivkin D. Yu., Dracheva A.V., et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. *Biomeditsina [Biomedicine]*. 2014; 1 (3): 32–48. (in Russian)
- Kazachenko A.A., Okovityi S.V., Kulikov A.N., et al. Comparative characteristics of some pharmacological models of chronic heart failure. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2008; 71 (6): 16–9. (in Russian)
- Butler J., Usman M.S., Khan M.S., et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (6): 3298–309.
- Martens P., Janssens J., Ramaekers J., et al. Contemporary choice of glucose lowering agents in heart failure patients with type 2 diabetes. *Acta Cardiol.* 2020; 75 (3): 211–7.
- Watanabe K., Ohta Y., Inoue M., et al. Bisoprolol improves survival in rats with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38 (suppl 1): 55–8.
- Nishio M., Sakata Y., Mano T., et al. Beneficial effects of bisoprolol on the survival of hypertensive diastolic heart failure model rats. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10 (5): 446–53.
- Santos-Gallego C.G., Requena-Ibanez J.A., San Antonio R., et al. Empagliflozin ameliorates adverse left ventricular remodeling in nondiabetic heart failure by enhancing myocardial energetics. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14 (2): 393–407.
- Uthman L., Baartscheer A., Bleijlevens B., et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018; 61 (3): 722–6.
- Thapa S.S., Lal A., Omer A., Trivedi N. Elevated β-hydroxybutyric acid with no ketoacidosis in type 2 diabetic patients using sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118 (10): 1473–4.
- Chung Y.J., Park K.C., Tokar S., et al. Off-target effects of sodium-glucose co-transporter 2 blockers: empagliflozin does not inhibit Na⁺/H⁺ exchanger-1 or lower [Na⁺]_i in the heart. *Cardiovasc Res.* 2020; 2020: cva323.
- Cappetta D., de Angelis A., Ciuffreda L.P., et al. Amelioration of diastolic dysfunction by dapagliflozin in a non-diabetic model involves coronary endothelium. *Pharmacol Res.* 2020; 157: 104781.