

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДВОЙНОЙ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д.Ю. Ивкин^{1,*}, М.В. Краснова¹, А.А. Карпов¹, С.В. Оковитый¹, А.Н. Куликов²

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Минздрава России

197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Представлены результаты экспериментальных исследований эффективности двойных комбинаций традиционных средств базисной терапии хронической сердечной недостаточности с эмпаглифлозином при моделировании патологии у лабораторных аутбредных крыс. В рамках исследования проводилась оценка выживаемости, физической выносливости, эхокардиографических показателей. Наиболее эффективной оказалась комбинация эмпаглифлозина с фозиноприлом: шестимесячная выживаемость составила 90%, наблюдалась наибольшая толерантность к физической нагрузке (50% прирост по отношению к животным группы патологии без лечения), фракции укорочения и выброса возрастали на 25%.

Ключевые слова: тредмил, фозиноприл, бисопролол, спиронолактон

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивкин Д.Ю., Краснова М.В., Карпов А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. Оценка эффективности двойной комбинированной терапии экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Биомедицина*. 2024;20(3):75–79. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-75-79>

Поступила 15.04.2024

Принята после доработки 03.06.2024

Опубликована 10.09.2024

EFFICACY ASSESSMENT OF DUAL COMBINED THERAPY IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEART FAILURE

Dmitry Yu. Ivkin^{1,*}, Marina V. Krasnova¹, Andrew A. Karpov¹,
Sergey V. Okovityi¹, Alexander N. Kulikov²

¹ 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

² First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov
of the Ministry of Health Care of Russia

197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo Str., 6–8

The article presents the results of experimental studies into the efficacy of dual combinations of conventional drugs for the basic treatment of chronic heart failure with empagliflozin when modeling the pathology in laboratory outbred rats. As part of the study, survival, physical tolerance, and echocardiographic parameters were assessed. The most effective combination was found to be the therapy by empagliflozin

with fosinopril. In this case, the six-month survival rate achieved 90%; a greater tolerance to physical activity was observed (50% increase in relation to animals in the pathology group without treatment); shortening and ejection fractions increased by 25%.

Keywords: treadmill, fosinopril, bisoprolol, spironolactone

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

For citation: Ivkin D.Yu., Krasnova M.V., Karpov A.A., Okovitiy S.V., Kulikov A.N. Efficacy Assessment of Dual Combined Therapy in Experimental Chronic Heart Failure. *Journal Biomed.* 2024;20(3):75–79. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-3-75-79>

Submitted 15.04.2024

Revised 03.06.2024

Published 10.09.2024

Введение

В нескольких ранее проведённых нами исследованиях продемонстрирована эффективность эмпаглифлозина в сравнении с препаратами традиционной базисной терапии при экспериментальной постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ХСН) [2]. Однако дизайн этих исследований предполагал оценку схем монотерапии, тогда как классическое лечение подразумевает назначение комбинации препаратов.

Целью работы явилось изучение влияния эмпаглифлозина и средств традиционной базисной терапии ХСН в различных двойных комбинациях на эхокардиографические показатели, толерантность к физической нагрузке (бег) и выживаемость.

Материалы и методы

Крысы-самцы были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.), содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Исследование проводили в соответствии с Базельской декларацией и Правилами надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств после одобрения биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ. ХСН моделировали путём перманентной перевязки левой коронар-

ной артерии [1]. Результаты первого этапа с проведением монотерапии в течение 3 мес. описаны ранее (группа 1 — патология без лечения; группа 2 — эмпаглифлозин, 1 мг/кг; группа 3 — фозиноприл, 10 мг/кг; группа 4 — бисопролол, 10 мг/кг; группа 5 — спиронолактон, 20 мг/кг) [2]. Следующие 3 мес. распределение животных было следующим: группа 1 — патология без лечения; группа 2 — эмпаглифлозин + фозиноприл; группа 3 — фозиноприл + бисопролол; группа 4 — бисопролол + эмпаглифлозин; группа 5 — спиронолактон + эмпаглифлозин.

Результаты исследований

Выживаемость через 7 мес. после перевязки левой коронарной артерии составила 60, 90, 60, 80 и 70% в группах 1–5 соответственно.

При оценке толерантности к физической нагрузке у крыс в тесте «Тредмил» (аналог теста шестиминутной ходьбы у человека) наблюдалось значимое ($p=0,0048$) улучшение у животных, получавших эмпаглифлозин с фозиноприлом, и значимое ухудшение при комбинировании спиронолактона с эмпаглифлозином (рис.).

Сравнение эхокардиографических показателей между группами представлены в таблице (уровень значимости — $p<0,05$).

В относительных значениях прирост фракции укорочения и фракции выброса составил около 25% в группе животных, получавших эмпаглифлозин с фозиноприлом, по отношению к группе ХСН без лечения.

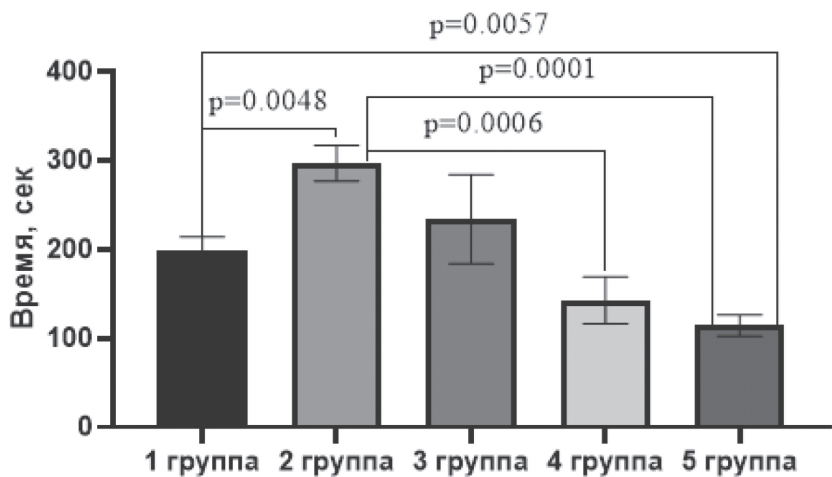


Рис. Результаты теста на тредмиле — время бега у животных через 3 мес. комбинированной терапии.
Fig. Results of the treadmill test — running time in animals after three months of combination therapy.

Таблица. Статистически значимые различия эхокардиографических данных между группами животных в конечной точке исследования

Table. Significant differences in echocardiographic findings between animal groups at the study endpoint

Группа	1	2	3	4	5
1		ППд: 1>2	КДРлж: 1>3 ФУ: 1<3 ЛПд: 1>3	Тзс: 1>4	—
2	ППд: 1>2		—	КСРлж: 2<4 ФУ: 2>4 ФВ(Т): 2>4 ФВ(С): 2>4	—
3	КДРлж: 1>3 ФУ: 1<3 ФВ(Т): 1<3 ЛПд: 1>3	КДРлж: 2>3		КДРлж: 3<4 КСРлж: 3<4 ФУ: 3>4 ФВ(Т): 3>4 КДОлж: 3<4 КСОлж: 3<4 ФВ(С): 3>4	—
4	Тзс: 1>4	КСРлж: 2<4 ФУ: 2>4 ФВ(Т): 2>4 ФВ(С): 2>4	КДРлж: 3<4 КСРлж: 3<4 ФУ: 3>4 ФВ(Т): 3>4 КДОлж: 3<4 КСОлж: 3<4 ФВ(С): 3>4		—
5	—	—	—	—	

Примечание: КДОлж — конечный диастолический объём левого желудочка; КДРлж — конечный диастолический размер левого желудочка; КСОлж — конечный систолический объём левого желудочка; КСРлж — конечный систолический размер левого желудочка; ЛПд — левое предсердие в диастолу, ППд — правое предсердие в диастолу; Тзс — толщина задней стенки; ФВ(С) — фракция выброса по Симпсону; ФВ(Т) — фракция выброса по Тейхольцу; ФУ — фракция укорочения.

Note: КДОлж — left ventricle volume during diastole; КДРлж — left ventricle internal diameter during diastole; КСОлж — left ventricle volume during systole; КСРлж — left ventricle internal diameter during systole; ЛПд — left atrium in diastole; ППд — right atrium in diastole; Тзс — left ventricle posterior wall; ФВ(С) — ejection fraction by Simpson; ФВ(Т) — ejection fraction by Teicholtz; ФУ — shortening fraction.

Выводы

Результаты исследования по совокупности показателей эхокардиографического исследования, толерантности к физической

нагрузке и выживаемости позволяют сделать вывод о наибольшей эффективности комбинации «эмпаглифлозин + фозиноприл».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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 kryss: tekhnika i metody morfofunktsional'noy otsenki [Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: Technical aspects, functional and morphological assessment]. *Biomeditsina* [Journal Biomed]. 2014;3:32–48. (In Russian)].
2. 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 Schmiedebergs 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

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

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

Куликов Александр Николаевич, д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский го-
сударственный медицинский университет им.
академика И.П. Павлова» Минздрава России;
[e-mail: ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru)

Alexander N. Kulikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., First
Saint Petersburg State Medical University named
after Academician I.P. Pavlov of the Ministry
of Health Care of Russia;
[e-mail: ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author