

# ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Д.Ю. Ивкин<sup>1,3</sup>, кандидат биологических наук, А.А. Карпов<sup>2,3</sup>, А.В. Драчева<sup>2</sup>, Н.Н. Питухина<sup>1</sup>, А.С. Ивкина<sup>1</sup>, А.В. Бурякина<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, А.А. Теслев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия;

Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова;

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

<sup>3</sup>Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова;

Российская Федерация, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым осложнением многих заболеваний сердца, самое распространенное из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для ХСН характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), которые проявляются внезапным или постепенным усилением симптомов (одышка, отеки лодыжек, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки) и признаков (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких и др.).

**Цель исследования** – оценка влияния 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты на формирование экспериментальной постинфарктной хронической сердечной недостаточности.

**Материал и методы.** Модель ХСН воспроизводили путем перевязки левой коронарной артерии у беспородных крыс-самцов (постинфарктная хроническая сердечная недостаточность). Кардиотропный эффект производного аминокислоты изучали в соотношении с референсными препаратами (метилэтилпиридинол, мельдоний, триметазидин). Критерием эффективности служила оценка морфофункциональных показателей сердца, выполненная с помощью электро- и эхокардиографии. Экспериментальное ультразвуковое исследование сердца проводили через 35 дней после перевязки левой коронарной артерии с помощью многофункционального сканера MyLab™Touch 8100 с линейным датчиком SL 3116.

**Результаты.** Выраженность кардиотропного эффекта исследуемого вещества оказалась сопоставима с таковой у метилэтилпиридинола, мельдония, триметазидина. Введение производного аминокислоты предотвращало образование внутрисердечных тромбов, аневризм, явления асинергии и акинезии миокарда.

**Заключение.** Установлено, что оптимальным режимом введения производного аминокислоты является парентеральное введение в острой фазе ишемического повреждения (7 дней) с переходом на пероральное введение (28 дней и более) в дозе 60 мг/кг.

**Ключевые слова:** ишемия миокарда, эхокардиография, метилэтилпиридинол, мельдоний, триметазидин.

E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым осложнением многих заболеваний сердца, самое распространенное из них – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Для ХСН характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), которые проявляются внезапным или постепенным усилением симптомов (одышка, отеки лодыжек, утомляемость, плохая переносимость физической нагрузки) и признаков (набухание шейных вен, мелкопузырчатые хрипы в легких и др.). Общая причина заболевания – нарушение структуры и/или функций миокарда, в результате чего сердце оказывается не в состоянии удовлетворить потребность организма в кислороде.

Важнейшее значение имеет замедление прогрессирования ХСН за счет защиты органов-мишеней, прежде всего – сердца, от ремоделирования.

К традиционным средствам лечения ХСН можно отнести ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, β-адреноблокаторы, ивабрадин, диуретики, дигоксин, низкомолекулярные гепарины, оральные антикоагулянты.

Несмотря на несомненные успехи в области лечения и профилактики ИБС и ХСН, достигнутые за счет использования новых медицинских технологий, дальнейший прогресс невозможен без применения современных методов фармакотерапии.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо)бензойной кислоты на формирование экспериментальной

постинфарктной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на белых беспородных крысах-самцах массой 150–200 г с использованием ишемической модели ХСН, формируемой путем перевязки левой коронарной артерии (ЛКА) [1, 2]. Распределение животных по группам представлено в табл. 1. Введение препаратов начинали с 3-го дня после ишемического повреждения миокарда. Дозы референсных препаратов пересчитывали с человека на крысу [3].

Морфофункциональные показатели сердца оценивали с помощью электро- и эхокардиографии (ЭхоКГ) [4]. По результатам ЭКГ судили о формировании первичного ишемического повреждения миокарда после перевязки ЛКА по подъему сегмен-

та ST (во II стандартном отведении до 2 мм и aVL – до 5 мм) и дискордантным изменениям сегмента ST в III отведении.

ЭхоКГ является одним из самых информативных исследований анатомических и функциональных показателей миокарда [4–8]. Экспериментальное УЗИ сердца проводили через 35 дней после перевязки ЛКА с помощью многофункционального сканера MyLab™ Touch 8100 с линейным датчиком SL 3116. Диапазон частот датчика – 16–22 МГц, 20 мм; диапазон частоты доплера – 1,0–14,5 МГц. Оценку проявлений ХСН проводили по протоколу, описанному ранее [1].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя ЭКГ на 1-, 7-, 28-е сутки после перевязки ЛКА наблюдали стандартную динамику ЭКГ, характеризующуюся постепенным снижением выра-

женности подъема сегмента ST, достижением изолинии к 14-му дню и формированием патологического зубца Q во II и aVL отведениях.

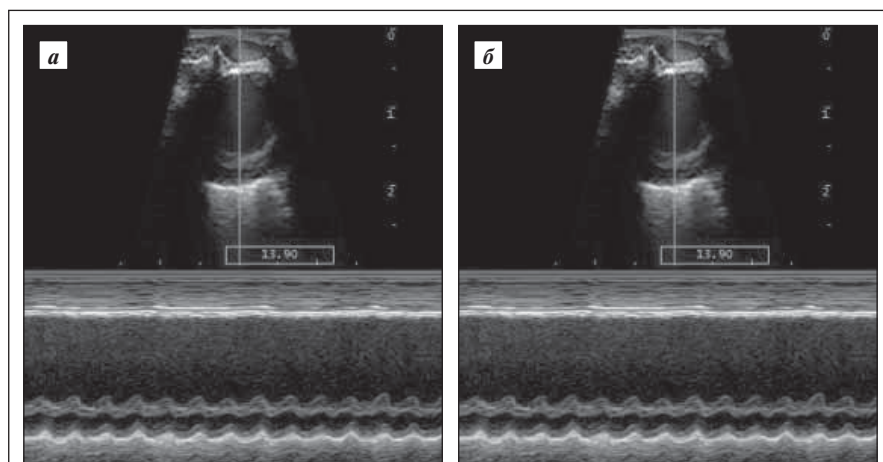
При проведении ЭхоКГ достоверные различия по группам были получены по показателям: размер левого предсердия, конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка, фракция выброса, скорость потока в легочной артерии (табл. 2). Максимальная выраженность положительного кардиотропного эффекта наблюдалась у животных 9-й группы, получавших тестируемое вещество инъекционно и перорально в дозе 60 мг/кг, о чем свидетельствует снижение выраженности патологического ремоделирования миокарда (меньший конечный систолический размер левого желудочка в сравнении с группой негативного контроля), а также сохранением систолической функции сердца (показатель фракция выброса), указанные параметры достоверно не отличаются от таковых у интактных животных.

Встречаемость пристеночных тромбов, кальцификации и аневризмы аорты, акинезии и асинергии в различных группах животных представлена в табл. 3.

СХЕМА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ

Группа	ИМ	Препарат, режим введения
1	--	Вода очищенная внутривенно (интактные)
2	+	Вода очищенная внутривенно (негативный контроль)
3	+	Триметазидин внутривенно, 6 мг/кг 4 нед
4	+	Тестируемое вещество внутривенно, 60 мг/кг 4 нед
5	+	Метилэтилпиридинол внутривенно, 26 мг/кг 7 дней
6	+	Тестируемое вещество внутривенно, 60 мг/кг 7 дней
7	+	Мельдоний внутривенно, 50 мг/кг 7 дней, в дальнейшем – внутривенно, 85 мг/кг 4 нед
8	+	Тестируемое вещество внутривенно, 20 мг/кг 7 дней, в дальнейшем – внутривенно, 20 мг/кг 4 нед
9	+	Тестируемое вещество внутривенно, 60 мг/кг 7 дней, в дальнейшем – внутривенно, 60 мг/кг 4 нед

Таблица 1



Эхокардиография крысы на уровне папиллярных мышц в М-режиме: а – группа негативного контроля; б – группа 9 (тестируемое вещество в оптимальном режиме введения)

Таблица 2

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКГ НА МОМЕНТ ОКОНЧАНИЯ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ В ГРУППАХ 1–9**

Группа	ЛП, см	КСР <sub>лж</sub> , см	КДР <sub>лж</sub> , см	Т <sub>зс</sub> , см	ФВ <sub>лж</sub> , см	СПК <sub>ла</sub> , см <sup>3</sup> /с
1	0,30±0,02	0,51±0,06	0,76±0,03	0,14±0,02	68,0±1,0	0,94±0,05
2	0,46±0,03*	0,78±0,02*	0,95±0,03*	0,13±0,01	42,0±1,0*	0,72±0,03*
3	0,36±0,03#	0,58±0,20	0,75±0,18	0,18±0,01#	54,5±14,5	0,73±0,02*
4	0,31±0,02#	0,57±0,06#	0,79±0,03#	0,15±0,01	57,7±8,8	0,95±0,01#
5	0,31±0,03#	0,66±0,07	0,81±0,05	0,14±0,01	42,5±9,6	1,06±0,06#
6	0,38±0,04#	0,76±0,07	0,97±0,06	0,15±0,02	47,6±6,8	0,88±0,11
7	0,33±0,03#	0,59±0,03#	1,13±0,33	0,17±0,01#	52,9±9,8	1,33±0,22
8	0,42±0,05*	0,57±0,05#	0,86±0,09	0,16±0,02	53,6±4,2	0,82±0,13
9	0,32±0,01#	0,49±0,12#	0,73±0,08#	0,14±0,01	64,9±8,4	0,97±0,09#

*Примечания.* ЛП – размер левого предсердия, КСР<sub>лж</sub> – конечный систолический размер левого желудочка, КДР<sub>лж</sub> – конечный диастолический размер левого желудочка, Т<sub>зс</sub> – толщина задней стенки, ФВ<sub>лж</sub> – фракция выброса левого желудочка, СПК<sub>ла</sub> – скорость потока крови в легочной артерии, \* – различия по отношению к группе 1, p<0,05; # – различия по отношению к группе 2, p<0,05.

Таблица 3

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ТРОМБОВ, КАЛЬЦИФИКАЦИИ И АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ, АКИНЕЗИИ И АСИНЕРГИИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ ЭХОКГ**

Группа	Данные ЭхоКГ								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Пристеночный тромб, %	0	40	20	0	0	20	0	20	0
Кальцификация аорты, %	0	0	0	0	40	0	20	0	0
Аневризма аорты, %	0	20	0	0	0	20	40	40	0
Акинезия миокарда, %	0	60	20	0	20	40	0	0	0
Асинергия миокарда, %	0	40	0	0	0	40	0	40	0

В группе 9 (крысы, получающие тестируемое вещество в оптимальном режиме) частота развития осложнений инфаркта миокарда была достоверно ниже по сравнению с группой 2 (негативного контроля).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Согласно результатам проведенного исследования, исследуемое вещество 4-(3-оксо-3-этоксипропанамидо) бензойной кислоты способно снижать ремоделирование миокарда после ишемического повреждения, что сопоставимо с препаратами сравнения. Оптимальным режимом введения производного аминокислоты является парентеральное введение в острой фазе ишемического повреждения с переходом на пероральное введение в дозе 60 мг/кг. При введении в оптимальном режиме исследуемое вещество предотвращает образование внутрисердечных тромбов, аневризм, явления асинергии и акинезии миокарда.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Карпов А.А., Ивкин Д.Ю., Драчева А.В., Питухина Н.Н. и др. Моделирование постинфарктной сердечной недостаточности путем 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. et al. Rat model of post-infarct heart failure by left coronary artery occlusion: technical aspects, functional and morphological assessment. Biomedicine, 2014; 3: 32–48) (in Russian).

2. Experimental Surgical Models in the Laboratory Rat. CRC Press Taylor & Francis Group Boca Raton London New York, 2009; 252.

3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. (под ред. Миронова А.Н.). Часть 1. М.: Гриф и К, 2012; 944. (Guidelines for preclinical studies of drugs. (ed. Mironov A.N.) Part 1. Moscow: Griff & K, 2012; 944) (in Russian).

4. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Густайнис К.Р. и др. Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности. Экспер. и клин. фармакология, 2008; 71. (6): 16–19. (Kazachenko A.A., Okovityi S.V., Kulikov A.N., Gustainis K.R. et al. Comparative characteristics of some pharmacological models of chronic heart failure. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya, 2008; 71. (6): 16–19) (in Russian).

5. Slama M., Susic D., Varagic J., Frohlich E.D. Echocardiographic measurement of cardiac output in rats. Am.J.Physiol. Heart.Circ. Physiol., 2003; 284: 691–97.

6. Watson L.E., Sheth M., Denyer R.F., Dostal D.E. Baseline Echocardiographic Values For Adult Male Rats. J. Am. Soc. Echocardiogr., 2004; 17:161–7.

7. Wasmeier G.H., Zimmermann W-H., Schineis N., Melnychenko I. et al. Real-time myocardial contrast echocardiography for assessing perfusion and function in healthy and infarcted wistar rats. Ultrasound in med. & biol., 2008; 34. (1): 47–55.

8. Geyer H., Caracciolo G., Abe H., Wilansky S. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J. Amer. Soc. Echocardiogr., 2010; 23: 351–369.

Поступила 15 ноября 2015 г.

## EFFECT OF A BENZOIC ACID DERIVATIVE ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL CHRONIC HEART FAILURE

D. Yu. Ivkin<sup>1,3</sup>, PhD; A. A. Karpov<sup>2,3</sup>; A. V. Dracheva<sup>2</sup>; N. N. Pitukhina<sup>1</sup>; A. S. Ivkina<sup>1</sup>; A. V. Buryakina<sup>1</sup>, PhD; A. A. Teslev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation;

<sup>2</sup>Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russian Federation;

<sup>3</sup>V. A. Almazov Federal Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341, Russian Federation

### SUMMARY

**Background.** Chronic heart failure (CHF) is the most common complication of many heart diseases; the most common one of them is coronary heart disease (CHD). CHF is characterized by periodical recurrent exacerbation episodes (decompensations) that appear as a sudden or gradual worsening of symptoms (dyspnea, ankle swelling, fatigue, and poor exercise tolerance) and signs (cervical vein swelling, small bubbling rales, etc.).

**Objective:** to evaluate the effect of 4-(oxo-3-ethoxypropanamide)benzoic acid on the development of experimental post-infarction chronic heart failure.

**Material and methods.** A chronic heart failure model was reproduced by ligation of the left coronary artery in outbred male rats (post-infarction chronic heart failure). The cardiotropic effect of an aminobenzoic acid derivative was studied comparing with reference drugs (methylethylpyridinol, meldonium, trimetazidine). The criterion of efficiency was the estimation of cardiac morphofunctional parameters, which was made by electro- and echocardiography. Experimental cardiac ultrasonography was carried out 35 days after ligation of the left coronary artery with a multifunctional MyLabTMTouch 8100 scanner having a SL 3116 linear transducer.

**Results.** The magnitude of the cardiotropic effect of the test substance proved to be comparable with that of methylethylpyridinol, meldonium, and trimetazidine. The incorporation of the aminobenzoic acid derivative prevented the formation of intracardiac thrombi, aneurysms, and the development of the phenomena of myocardial asynergy and akinesia.

**Conclusion.** The optimal route of administration of the aminobenzoic acid derivative was ascertained to be its parenteral injection in the acute phase of ischemic lesion (for 7 days), by switching to its oral intake at a dose of 60 mg/kg) (for 28 days or longer).

**Key words:** myocardial ischemia, echocardiography, methylethylpyridinol, meldonium, trimetazidine.

Информация

### АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИБИОТИКОВ

На пресс-мероприятии, организованном компанией «Сандоз», ведущие специалисты в области инфекционных заболеваний и клинической фармакологии обсудили наиболее важные вопросы, связанные с рациональным применением антибиотиков. Особое внимание было уделено выбору дженериков, эквивалентных оригинальным препаратам, и резистентности бактерий к основным классам антибиотиков в России. Именно эти вопросы обсуждались на прошедшей научной конференции «Актуальные проблемы использования антибиотиков».

Согласно исследованиям, антибиотики хранятся в домашних аптечках у 90% россиян. В большинстве случаев пациенты используют эти препараты самостоятельно, без консультации с врачом. Опросы показывают, что специалисты здравоохранения считают самолечение крайне опасным, в том числе из-за роста резистентности среди основных возбудителей респираторных заболеваний. Бесконтрольное применение антибиотиков может катастрофически сказаться на терапии в будущем (например, привести к потере целых фармакологических групп лекарств, ранее эффективных в лечении опасных для жизни заболеваний).

«Проблема рационального применения антибиотиков стоит сейчас очень остро. Было бы полезно размещать историю антибактериальной терапии на титульном листе истории болезни пациента. Так как зачастую выбор терапии зависит от прошлого опыта применения антибиотиков», — дал свою экспертную оценку Ю. В. Лобзин, академик РАН, профессор, главный эксперт Минздрава России по инфекционным болезням детей, директор Научно-исследовательского института детских инфекций Федерального медико-биологического агентства.

Антибиотики — дорогостоящие лекарственные препараты. В связи с этим количество потребляемых антими-

кробных дженериков увеличивается в условиях нестабильной экономической ситуации. В России доля дженериков на рынке составляет более 70%. По потреблению дженериков в денежном эквиваленте Россия находится в первой пятерке государств. По данным социологов, для 77% населения покупка лекарств оказывается серьезным ударом по семейному бюджету, а 69% пациентов иногда или постоянно отказываются от использования препаратов именно из-за их высокой стоимости. Поэтому многие потребители отдадут предпочтение дженерикам, стоимость которых значительно ниже, чем оригинальных препаратов. В таких случаях чрезвычайно важно отдавать предпочтение дженерику, который максимально эквивалентен оригинальному лекарственному средству. Так, М. В. Журавлева, докт. мед. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; главный специалист Департамента здравоохранения Москвы, отметила: «Применение дженериковых антибиотиков оказывает положительное влияние на доступность современной терапии для широких слоев населения. Основными критериями при выборе такого препарата является высокий профиль безопасности и международный опыт применения лекарственного средства».

Участники дискуссии сошлись во мнении, что сегодня в России динамичный рынок лекарственных средств, на котором представлены как оригинальные препараты, так и качественные дженерики. Однако ключевым вопросом рациональной антибиотикотерапии и профилактики резистентности остается четкое соблюдение рекомендаций врача по выбору препарата и использование антибиотиков строго в соответствии с предписаниями специалистов.