



Сравнительная эффективность фармакотерапии хронической сердечной недостаточности в эксперименте

Д. Ю. Ивкин[✉], А. Б. Зеленцова, М. В. Краснова, А. А. Карпов, В. В. Пажельцев, С. М. Напалкова, И. И. Тернинко, И. А. Титович, С. В. Оковитый

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

[✉] Контактное лицо: Ивкин Дмитрий Юрьевич. E-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

ORCID: Д. Ю. Ивкин – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;
А. Б. Зеленцова – <https://orcid.org/0009-0006-2750-098X>;
М. В. Краснова – <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>;
А. А. Карпов – <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>;
В. В. Пажельцев – <https://orcid.org/0009-0008-1871-0680>;
С. М. Напалкова – <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>;
И. И. Тернинко – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>;
И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;
С. В. Оковитый – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Статья поступила: 11.11.2024

Статья принята в печать: 24.12.2024

Статья опубликована: 26.12.2024

Резюме

Введение. Комбинированная терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) является актуальной и важной стратегией лечения, поскольку она позволяет достичь улучшения прогноза, оптимального контроля симптомов заболевания и повышения качества жизни пациентов.

Цель. Сравнение эффективности производного малоновой кислоты этмабена, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера эмпаглифлозина и их комбинаций с вариативностью стартового препарата при экспериментальной постинфарктной хронической сердечной недостаточности у крыс.

Материалы и методы. На модели постинфарктной хронической сердечной недостаточности, воспроизведенной перманентным лигированием левой коронарной артерии у крыс, методом эхокардиографического исследования была проведена сравнительная оценка монотерапии этмабеном (60 мг/кг) и эмпаглифлозином (1 мг/кг) с комбинированным режимом применения этих препаратов в течение 1 месяца. Оценка концентрации этмабена в миокарде проведена методом ВЭЖХ.

Результаты и обсуждение. Выявлен антагонизм между этмабеном и эмпаглифлозином, проявляющийся снижением эффекта комбинированной терапии по отношению к любому из компонентов, показано снижение концентрации производного малоновой кислоты в миокарде под действием ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Заключение. На основании полученных данных спланирован пул дополнительных исследований фармакокинетики и фармакодинамики этмабена.

Ключевые слова: эмпаглифлозин, этмабен, крысы, ВЭЖХ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. Ю. Ивкин, М. В. Краснова и А. А. Карпов выполняли экспериментальное фармакодинамическое исследование, А. Б. Зеленцова, Д. Ю. Ивкин и В. В. Пажельцев – фармакокинетическое. Д. Ю. Ивкин, И. А. Титович, И. И. Тернинко и С. В. Оковитый осуществляли планирование эксперимента, обработку результатов и написание статьи. С. М. Напалкова выполняла консультативную работу.

Для цитирования: Ивкин Д. Ю., Зеленцова А. Б., Краснова М. В., Карпов А. А., Пажельцев В. В., Напалкова С. М., Тернинко И. И., Титович И. А., Оковитый С. В. Сравнительная эффективность фармакотерапии хронической сердечной недостаточности в эксперименте. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):349–357. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1998>

© Ивкин Д. Ю., Зеленцова А. Б., Краснова М. В., Карпов А. А., Пажельцев В. В., Напалкова С. М., Тернинко И. И., Титович И. А., Оковитый С. В., 2025

© Ivkin D. Yu., Zelentsova A. B., Krasnova M. V., Karpov A. A., Pazheltsev V. V., Napalkova S. M., Terninko I. I., Titovich I. A., Okovity S. V., 2025

Comparative efficacy study of experimental chronic heart failure

Dmitry Yu. Ivkin✉, Anna B. Zelentsova, Marina V. Krasnova, Andrey A. Karpov, Vasily V. Pazheltsev, Svetlana M. Napalkova, Inna I. Terninko, Irina A. Titovich, Sergey V. Okovitiy

¹ Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Dmitry Yu. Ivkin. **E-mail:** dmitry.ivkin@pharminnotech.com

ORCID: Dmitry Yu. Ivkin – <https://orcid.org/0000-0001-9273-6864>;
Anna B. Zelentsova – <https://orcid.org/0009-0006-2750-098X>;
Marina V. Krasnova – <https://orcid.org/0000-0001-8138-6408>;
Andrey A. Karpov – <https://orcid.org/0000-0003-0114-5896>;
Vasily V. Pazheltsev – <https://orcid.org/0009-0008-1871-0680>;
Svetlana M. Napalkova – <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>;
Inna I. Terninko – <https://orcid.org/0000-0002-2942-1015>;
Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;
Sergey V. Okovitiy – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Received: 11.11.2024

Accepted: 24.12.2024

Published: 26.12.2024

Abstract

Introduction. Combination therapy of chronic heart failure (CHF) is an urgent and important treatment strategy, as it allows to achieve an improvement in the prognosis, optimal control of the symptoms of the disease and an increase in the quality of life of patients.

Aim. Comparison of the effectiveness of the malonic acid derivative etimaben, the sodium-glucose cotransporter inhibitor empagliflozin and their combinations with the variability of the starting drug in experimental post-infarction chronic heart failure in rats.

Materials and methods. In a model of post-infarction chronic heart failure, reproduced by permanent ligation of the left coronary artery in rats, an echocardiographic study was used to compare etimaben and empagliflozin monotherapy with a combined regimen of these drugs. The concentration of etimaben in the myocardium was assessed by HPLC.

Results and discussion. Antagonism between etimaben and empagliflozin was revealed, manifested by a decrease in the effect of combination therapy in relation to any of the components, a decrease in the concentration of malonic acid derivative in the myocardium under the action of a type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitor was shown.

Conclusion. Based on the data obtained, additional studies of pharmacokinetics and pharmacodynamics of etimaben were planned.

Keywords: empagliflozin, etimaben, rat, HPLC

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitry Yu. Ivkin, Marina V. Krasnova and Andrey A. Karpov performed an experimental pharmacodynamic study, Anna B. Zelentsova, Dmitry Yu. Ivkin and Vasily V. Pazheltsev – pharmacokinetic. Dmitry Yu. Ivkin, Irina A. Titovich, Inna I. Terninko and Sergey V. Okovitiy carried out the planning of the experiment, processing the results and writing the article. Svetlana M. Napalkova performed advisory work.

For citation: Ivkin D. Yu., Zelentsova A. B., Krasnova M. V., Karpov A. A., Pazheltsev V. V., Napalkova S. M., Terninko I. I., Titovich I. A., Okovitiy S. V. Comparative efficacy study of experimental chronic heart failure. *Drug development & registration*. 2025;14(1):349–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1998>

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на имеющиеся достижения в области изучения патогенеза и лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН), данный клинический синдром остается одним из самых распространенных и тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Многокомпонентная терапия хронической сердечной недостаточности, основанная на приме-

нении нескольких препаратов, каждый из которых имеет свои собственные механизмы действия, эффективна для пациентов со сниженной фракцией выброса, обеспечивая значительные клинические преимущества, включая снижение смертности [3]. Арсенал средств для лечения ХСН постоянно расширяется, недавно в клинические рекомендации были внесены глифлозины [4]. В Санкт-Петербургском государствен-

ном химико-фармацевтическом университете было синтезировано производное малоновой кислоты этмабен (рисунок 1), прошедшее полный цикл доклинических исследований, показав в эксперименте выраженную кардиотропную активность, и первую фазу клинических исследований. Кардиотропная эффективность этмабена, возможно, является класс-эффектом, так как появляются свидетельства о том, что малонаты способствуют пролиферации взрослых кардиомиоцитов и регенерации сердца [5]. Ранее были проведены исследования фармакокинетики этмабена на двух видах животных (крысы и кролики) и на здоровых добровольцах, однако измерение концентрации проводили в биожидкостях – сыворотке крови и моче [6]. Исследование на животных позволяет оценить также распределение в органе-мишени.

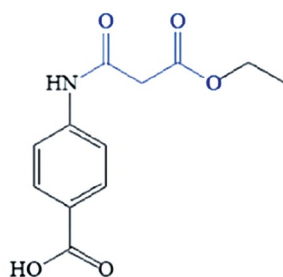


Рисунок 1. Структурная формула этмабена

Figure 1. Structural formula of ethmaben

Целью исследования явилось сравнение эффективности производного малоновой кислоты этмабена, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа эмпаглифлозина и их комбинаций с вариативностью стартового препарата при экспериментальной постинфарктной ХСН у крыс.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительное изучение эффективности различных режимов терапии через 30, 60 и 90 дней после формирования ХСН.
2. Оценить распределение этмабена в органе-мишени – миокарде крыс при монотерапии и при совместном введении с эмпаглифлозином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Крысы-самцы породы *Brown Norway Catholic Rats* были получены путем размножения в виварии ФГБОУ ВО СПХФУ, и в работе с ними соблюдались все биоэтические нормы (протокол биоэтической комиссии RATS-HF-2023 от 06.03.2023) в соответствии с рекомендациями Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14 ноября 2023 г. № 33 «О Руководстве по работе с лабораторными (экспериментальными)

животными при проведении доклинических (неклинических) исследований».

Моделирование постинфарктной ХСН проводили по стандартной методике лигирования левой коронарной артерии [7]. Через месяц после перевязки животных вводили в наркоз [смесь «Золетила 50» (0,5 мг/кг массы тела, Virbac, Франция) и «Ксилазина» (0,05 мл/кг массы тела, Interchemie Werken «de Adelaar» BV, Нидерланды)] и осуществляли рандомизацию животных, исходя из значения фракции укорочения левого желудочка (ФУ ЛЖ), определяемой в ходе эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), проводимого с использованием ультразвуковой системы MyLab Touch SL 3116 (Esaote, Италия). Были сформированы 3 группы животных: группа № 1 – патология без лечения (контроль, $n = 10$), животные группы № 2 получали эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг ($n = 20$), группы № 3 – этмабен в дозе 60 мг/кг ($n = 20$). Через месяц ежедневного перорального введения препаратов животных вновь вводили в наркоз по описанной ранее схеме и повторно оценивали ЭхоКГ. Животные группы № 2 были повторно рандомизированы и разделены на 2 подгруппы: 2А – продолжали получать эмпаглифлозин, 2Б – с добавлением этмабена. Та же манипуляция была проведена с животными группы № 3: 3А – продолжили получать этмабен, 3Б – с добавлением эмпаглифлозина. После месяца терапии повторно проведено ЭхоКГ, все животные из групп 2Б и 3Б и 3 животных из группы 3А выводились из эксперимента для проведения скринингового фармакокинетического (ФК) анализа – оценки распределения производного малоновой кислоты в органе-мишени – миокарде. Далее, на протяжении последующего месяца, животные групп № 1, 2А и 3А продолжали лечение, затем они вновь подвергались ЭхоКГ-исследованию и ФК-анализу. Схема эксперимента приведена на рисунке 2.

Объектом скринингового фармакокинетического исследования служило сердце, полученное от здоровых экспериментальных животных и животных с целевой патологией. Оценка содержания этмабена в объекте исследования проводилась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Хроматографические условия были подобраны ранее при осуществлении аналитической части фармацевтической разработки лекарственного средства, содержащего этмабен, в форме таблеток.

Хроматографические условия определения этмабена [8]:

Колонка	250 × 4,6 мм, 5 мкм.
Сорбент	октадецилсиликагель
Марка:	Inertsil ODS-3 (Пр.: Phenomenex, США)

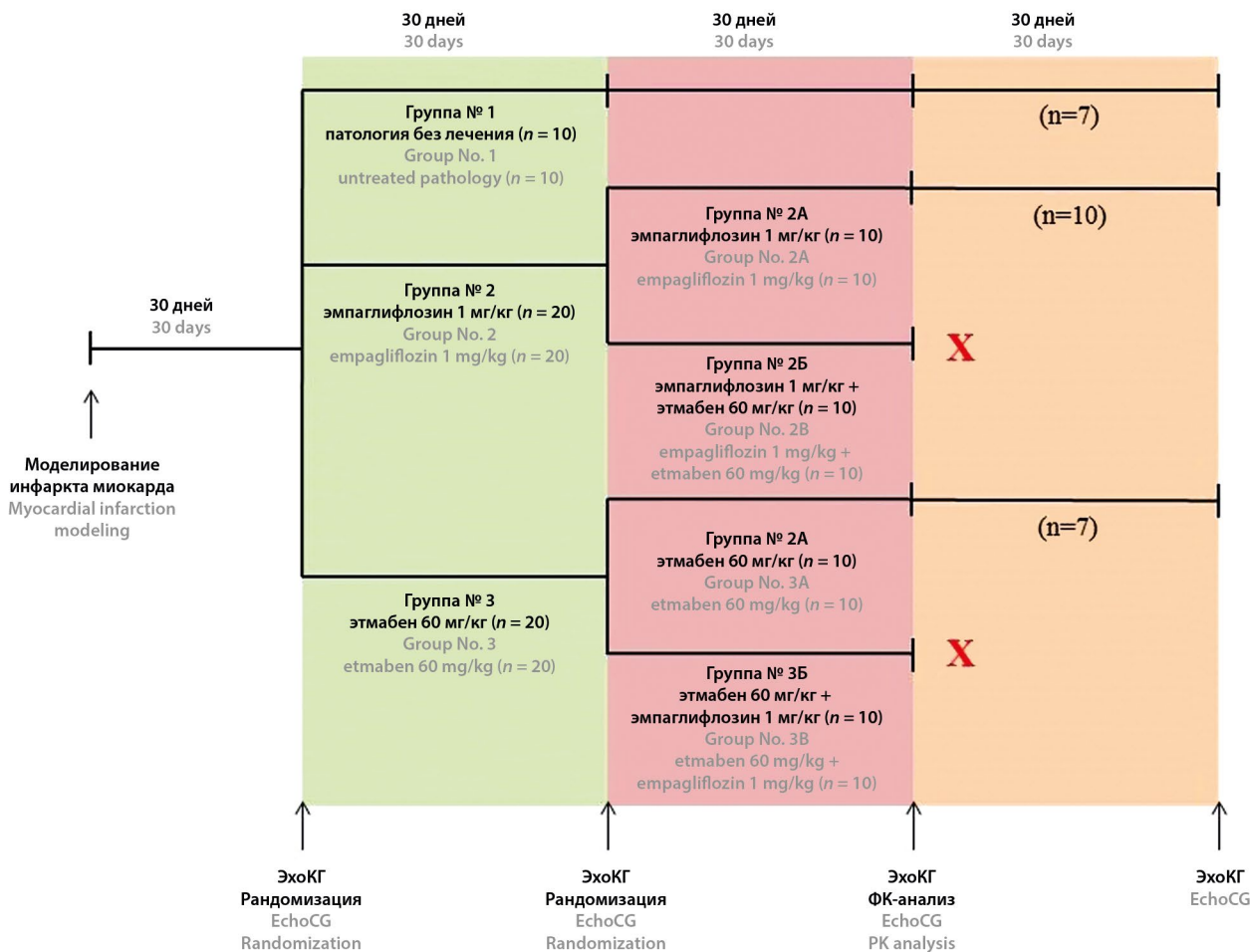


Рисунок 2. Схема проведения эксперимента.

Примечание. ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование; ФК-анализ – фармакокинетический анализ

Figure 2. Scheme of the experiment.

Note. EchoCG – echocardiography; PK analysis – pharmacokinetic analysis

Подвижная фаза	0,02% раствор H_3PO_4 в воде деионизированной / ацетонитрил, градиентное элюирование, уравнивание колонки 10 мин
Время	0,02 % H_3PO_4 ацетонитрил
0 мин	85 % 15 %
20 мин	60 % 40 %
Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	40 °C
Детектор	УФ 270 нм
Объем пробы	10 мкл

Объем инъекции был увеличен до 100 мкл с целью повышения нижнего предела количественного определения методики анализа, а также увеличено время хроматографирования с сохранением наклона градиентного элюирования.

Для определения возможности применения аналитической методики количественного определения содержания основного вещества в субстанции для целей биоаналитических исследований путем проведения предварительной оценки по показателям «линейность», «предел количественного определения», «прецизионность» и «селективность». Предел количественного определения устанавливался путем последовательного разбавления модельного раствора этмабена до достижения величины «сигнал – шум» не менее 10. На основании полученных данных была построена и оценена градуировочная кривая в диапазоне концентраций ПКО – 100 · ПКО. Оценку прецизионности проводили во всем диапазоне линейности для трех уровней концентрации этмабена по значениям RSD времен удерживания и площадей пиков. Результаты предварительной оценки пригодности методики представлены в таблице 1

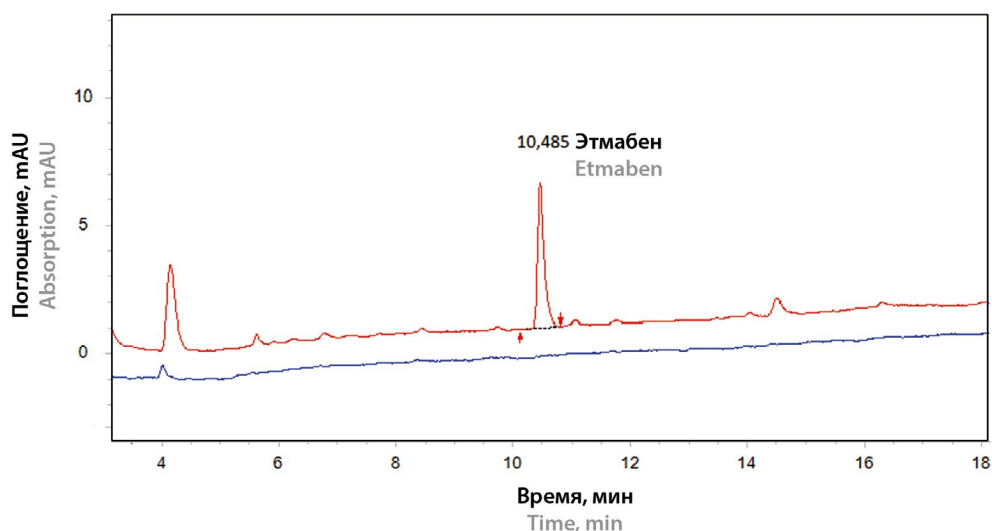


Рисунок 3. Наложение хроматограмм раствора интактной пробы (синий) и модельного (красный) раствора, полученного при использовании ацетонитрила в качестве осадителя, орган – сердце (приближенный вид хроматограммы)

Figure 3. Overlay of chromatograms of intact test (blue) and model (red) solutions, obtained by using acetonitrile as a precipitator, organ – heart (approximate view of the chromatogram)

Таблица 1. Результаты оценки пригодности методики определения этмабена

Table 1. Results of suitability assessments method of ethmaben

Характеристика Characteristic	Результаты Results
Предел количественного определения Limit of quantitative determination	ПКО = 10 нг/мл S/N = 11 ± 1 LOQD = 10 ng/ml S/N = 11 ± 1
Линейность Linearity	Диапазон концентраций: 10–1000 нг/мл. Уравнение линейной регрессии: $S = 0,40C + 1,42$. Коэффициент корреляции: 0,9991 Concentration range: 10–1000 ng/ml. Linear regression equation: $S = 0.40C + 1.42$. Correlation coefficient: 0.9991
Прецизионность Precision	C = 10 нг/мл RSD(t) = 1,1 % RSD(S) = 2,4 % C = 100 нг/мл RSD(t) = 0,9 % RSD(S) = 1,5 % C = 1000 нг/мл RSD(t) = 1,0 % RSD(S) = 0,9 % C = 10 ng/ml RSD(t) = 1.1% RSD(S) = 2.4% C = 100 ng/ml RSD(t) = 0.9% RSD(S) = 1.5% C = 1000 ng/ml RSD(t) = 1.0% RSD(S) = 0.9%

Значение свободного члена в уравнении калибровочного графика допустимо, что объясняется шумом базовой линии на хроматограмме и, как следствие, многокомпонентностью биологической матрицы. Ввиду относительно низкого значения он не оказывает значимого влияния на результаты измерений. Значения относительного стандартного отклонения при изучении прецизионности не превышают 15 %, допускаемых для биоаналитических методик, что удовлетворяет критериям приемлемости, установленным регулятором¹.

Отсутствие пиков с временами удерживания, близкими к времени удерживания этмабена (около 10 мин), на хроматограмме интактной пробы (рисунок 3) служит одним из основных параметров подтверждения специфичности предложенных хроматографических условий.

Оптимальные условия пробоподготовки изучались в ходе эксперимента на миокарде, в который была произведена добавка с известным содержанием этмабена, по сравнению с органом, заведомо не содержащим целевой компонент (интактная проба).

Крыс декапитировали, производилась аутопсия, и извлекалось сердце. Сердце перфузировали 0,9%-м раствором хлорида натрия для удаления крови. Контроль удаления крови производился визуально. Каждое сердце взвешивалось, измельчалось до гомогенного состояния с 3-кратным объемом физио-

¹ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

Таблица 2. Сравнительная осадительная способность ацетонитрила и метанола

Table 2. Comparative precipitation abilities of acetonitrile and methanol

Орган Organ	Масса навески, мг Weight, mg	Осадитель Precipitator	Средняя площадь пиков и СКО (n = 3) Average peak area, RSD (n = 3)	Осадительная способность, % Precipitation abilities, %
Сердце Heart	396	Ацетонитрил Acetonitrile	17,3 (1,1 %)	80
Сердце Heart	333	Метанол Methanol	6,1 (1,3 %)	24

логического раствора. Гомогенат центрифугировали (8000 об/мин, 10 мин) для удаления механических включений клеточной матрицы. Затем к 1 мл полученного супернатанта добавляли в первом случае 1 мл метанола, а во втором случае 1 мл ацетонитрила для осаждения белков с целью сравнительного изучения осадительной эффективности каждого растворителя. Раствор был вновь центрифугирован (8000 об/мин, 15 мин), количественно отделен от выпавших в осадок белковых соединений и доведен выступающей в роли буфера 0,1%-й муравьиной кислотой до 5,0 мл.

Для модельного эксперимента опыт был повторен, но перед проведением пробоподготовки к органу была добавлена аликвота 10 мкл раствора этмабена с концентрацией 500 мг/мл. Модельный эксперимент проведен в трех повторях.

Интактные и модельные растворы хроматографировали трижды.

Для каждого из примененных растворителей была рассчитана эффективность осадительной способности, результаты которой приведены в таблице 2.

Из полученных данных можно сделать вывод, что для осаждения белков ацетонитрил эффективнее метанола, так как обладает лучшей осадительной способностью и удовлетворительной воспроизводимостью, поэтому он был выбран для дальнейшей работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После введения препаратов в течение 1 месяца ФУ ЛЖ у животных группы этмабена (группа № 3) статистически значимо увеличилась по отношению к контролю (группа № 1) в 1,59 раза ($p = 0,0064$) и эмпаглифлозину (группа № 2) в 1,35 раза ($p = 0,0250$). Сходная кардиотропная активность была выявлена и в коротких схемах лечения, оцененных ранее [9]. Эмпаглифлозин (группа № 2) не вызывал значимого увеличения ФУ ЛЖ по сравнению с контролем (группа № 1). Возможно, это обусловлено относительно коротким сроком лечения животных, так как эти данные коррелируют с ранее полученными сведениями при изучении долгосрочных схем терапии, где улучшение функциональной активности миокарда обычно происходило на более поздних

сроках наблюдения [10]. Через 2 месяца лечения продемонстрировано отсутствие синергизма между этмабеном и эмпаглифлозином вне зависимости от препарата стартовой терапии (группа № 2Б и группа № 3Б), однако продолжение лечения этмабеном (группа № 3А) все так же демонстрировало определенный прирост ФУ ЛЖ у животных (в 1,80, 1,67, 1,94 и 1,45 раз; $p = 0,0009$, $p = 0,0048$, $p = 0,0117$ и ns соответственно) по сравнению с остальными группами животных (группа № 1, 2, 2Б и 3Б соответственно). Последующее введение и эмпаглифлозина (группа № 2А), и этмабена (группа № 3А) на протяжении последующих 30 дней (суммарная длительность лечения – 3 месяца от рандомизации) способствовало дальнейшему увеличению ФУ ЛЖ у этих животных. Изменение ФУ ЛЖ в динамике продемонстрировано на рисунке 4.

Феномен отсутствия синергизма между производным малоновой кислоты и ингибитором натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа стал неожиданностью и потребовал дополнительной оценки. На сегодняшний день накоплен большой объем информации о возможных механизмах реализации кардиотропного действия эмпаглифлозина [11–17], а данные о механизме действия этмабена фрагментарны [18], что не позволяет выдвинуть гипотезу о фармакодинамическом взаимодействии.

В связи с этим было проведено исследование распределения этмабена в органе-мишени – миокарде. При анализе концентрации в сердце животных группы 3А (797 ± 77 нг/г), группы 2Б (78 ± 7 нг/г) и группы 3Б (80 ± 6 нг/г) была выявлена разница в концентрациях практически в 10 раз, т.е. введение эмпаглифлозина уменьшало этот показатель, что могло привести к выявленному снижению эффективности комбинированной терапии. Статистически значимой разницы между группами 2Б и 3Б не наблюдалось, что не позволяет сделать однозначный выбор в пользу одного или другого фармакологического агента на старте терапии. Был определен возможный метаболит этмабена и спланированы дополнительные исследования сравнительной фармакокинетики производного малоновой кислоты у здоровых животных и крыс с целевой патологией, синтез возможного метаболита и оценка его эффективности.

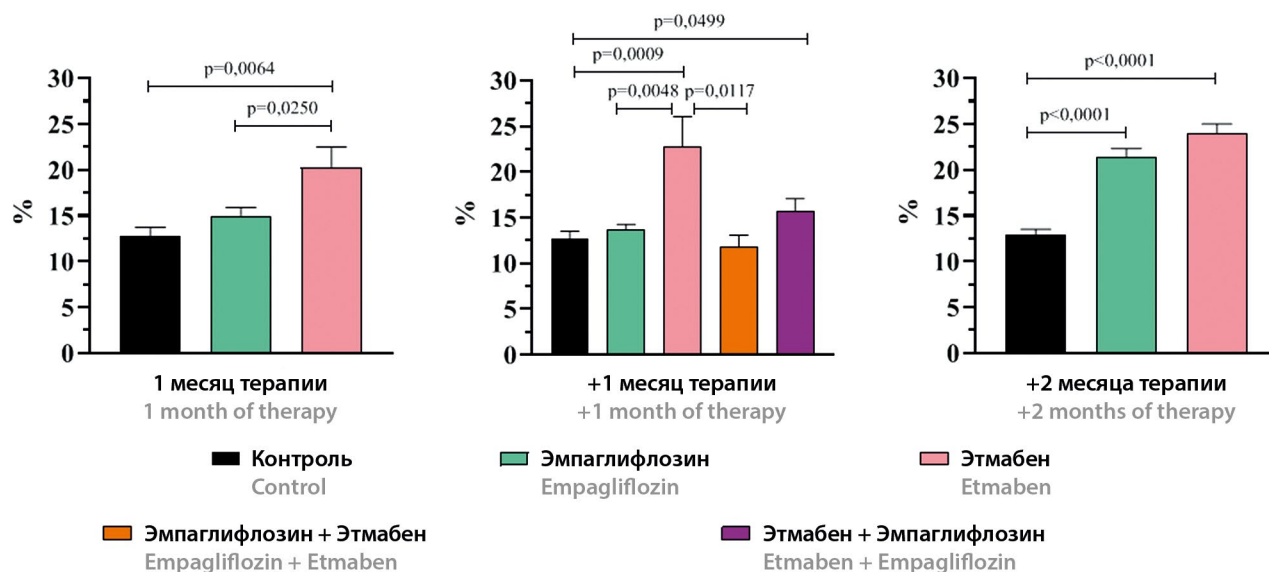


Рисунок 4. Результаты оценки фракции укорочения миокарда левого желудочка при терапии экспериментальной ХСН.

Примечание. Контроль – группа № 1, Эмпаглифлозин – группа № 2, Этмабен – группа № 3, Эмпаглифлозин + Этмабен – группа № 2Б, Этмабен + Эмпаглифлозин – группа № 3Б

Figure 4. Results of left ventricular myocardial shortening fraction evaluation in experimental CHF.

Note. Control – group № 1, Empagliflozin – group № 2, Etmaben – group № 3, Empagliflozin + Etmaben – group № 2B, Etmaben + Empagliflozin – group № 3B

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило кардиотропный эффект этмабена начиная с первого месяца применения и эмпаглифлозина – при длительности лечения не менее трех месяцев – при монотерапии экспериментальной ХСН у крыс, антагонистическое взаимодействие между препаратами при совместном назначении и позволило спланировать дальнейшие неклинические исследования, касающиеся фармакокинетики и фармакодинамики производного малоновой кислоты, как перспективного средства при сердечно-сосудистой патологии.

ЛИТЕРАТУРА

- McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Crespo-Leiro M. G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C. S. P., Lyon A. R., McMurray J. J. V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G. M. C., Ruschitzka F., Skibellund A. K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J. G. F., Generosa Crespo-Leiro M., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C. S. P., Lyon A. R., McMurray J. J. V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G. M. C., Ruschitzka F., Skibellund A. K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
- Shoji S., Mentz R. J. Beyond quadruple therapy: the potential roles for ivabradine, vericiguat, and omecamtiv mecarbil in the therapeutic armamentarium. *Heart Failure Reviews*. 2024;29(5):949–955. DOI: 10.1007/s10741-024-10412-y.
- Шляхто Е. В., Терещенко С. Н., Чесникова А. И., и др., ред. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2024. 236 с.
- Bae J., Salamon R. J., Brandt E. B., Paltzer W. G., Zhang Z., Britt E. C., Hacker T. A., Fan J., Mahmoud A. I. Malonate Promotes Adult Cardiomyocyte Proliferation and Heart Regeneration. *Circulation*. 2021;143(20):1973–1986. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049952.
- Карнакова П. К., Карнакова К. К., Комаров Т. Н., Багаева Н. С., Попова М. О., Ивкин Д. Ю., Арчакова О. А., Шохин И. Е., Наркевич И. А. Изучение фармакокинетики производного малоновой кислоты этмабена в рамках

- I фазы клинического исследования. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):259–271. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1965.
7. 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 путем окклюзии левой коронарной артерии у крыс: техника и методы морфофункциональной оценки. *Биомедицина*. 2014;1(3):32–48.
 8. Генералова Ю. Э., Тернинко И. И., Зеленцова А. Б. Сквозная стандартизация оригинальных лекарственных средств при определении родственных примесей. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(4):209–216. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
 9. 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;65(4):49–52.
 10. 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 Archives of Pharmacology*. 2020;393(9):1649–1658. DOI: 10.1007/s00210-020-01873-7.
 11. Карпушев А. В., Краснова М. В., Ивкин Д. Ю., Михайлова В. Б., Клименко Е. С., Оковитый С. В., Куликов А. Н. О возможном механизме влияния эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(4):223–230. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1868.
 12. Chen S., Wang Q., Bakker D., Hu X., Zhang L., van der Made I., Tebbens A. M., Kovácsházi C., Gíricz Z., Brenner G. B., Ferdinandy P., Schaart G., Gemmink A., Hesselink M. K. C., Rivaud M. R., Pieper M. P., Hollmann M. W., Weber N. C., Balligand J.-L., Creemers E. E., Coronel R., Zuurbier C. J. Empagliflozin prevents heart failure through inhibition of the NHE1-NO pathway, independent of SGLT2. *Basic Research in Cardiology*. 2024;119(5):751–772. DOI: 10.1007/s00395-024-01067-9.
 13. Goerg J., Sommerfeld M., Greiner B., Lauer D., Seckin Y., Kulikov A., Ivkin D., Kintscher U., Okovityi S., Kaschina E. Low-dose empagliflozin improves systolic heart function after myocardial infarction in rats: Regulation of MMP9, NHE1, and SERCA2a. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5437. DOI: 10.3390/ijms22115437.
 14. Trum M., Riechel J., Lebek S., Pabel S., Sossalla S. T., Hirt S., Arzt M., Maier L. S., Wagner S. Empagliflozin inhibits Na⁺/H⁺ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4429–4437. DOI: 10.1002/ehf2.13024.
 15. Zuurbier C. J., Baartscheer A., Schumacher C. A., Fiolet J. W. T., Coronel R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: Persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2699–2701. DOI: 10.1093/cvr/cvab129.
 16. Chung Y. J., Park K. C., Tokar S., Eykyn T. R., Fuller W., Pavlovic D., Swietach P., Shattock M. J. SGLT2 inhibitors and the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger-1: the plot thickens. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2702–2704. DOI: 10.1093/cvr/cvab184.
 17. Chung Y. J., Park K. C., Tokar S., Eykyn T. R., Fuller W., Pavlovic D., Swietach P., Shattock M. J. 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. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2794–2806. DOI: 10.1093/cvr/cvaa323.
 18. Ивкин Д. Ю., Гришина А. Ю., Красова Е. К. Сравнение возможных фармакологических эффектов инновационных препаратов производных малоновой кислоты – этмабена и малобена. В сб.: От молекулы до лекарственного препарата: Сборник материалов II Всероссийской научной конференции. 23 сентября 2024 года. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; 2024. С. 29–31.

REFERENCES

1. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baum-bach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Crespo-Leiro M. G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C. S. P., Lyon A. R., McMurray J. J. V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G. M. C., Ruschitzka F., Skibelund A. K. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. McDonagh T. A., Metra M., Adamo M., Gardner R. S., Baum-bach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J. G. F., Generosa Crespo-Leiro M., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A. W., Jaarsma T., Jankowska E. A., Lainscak M., Lam C. S. P., Lyon A. R., McMurray J. J. V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Piepoli M. F., Price S., Rosano G. M. C., Ruschitzka F., Skibelund A. K. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2023;44(37):3627–3639. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad195.
3. Shoji S., Mentz R. J. Beyond quadruple therapy: the potential roles for ivabradine, vericiguat, and omecamtiv mecarbil in the therapeutic armamentarium. *Heart Failure Reviews*. 2024;29(5):949–955. DOI: 10.1007/s10741-024-10412-y.
4. Shlyakhto E. V., Tereshchenko S. N., Chesnikova A. I., et al., editors. Clinical guidelines. Chronic heart failure. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2024. 236 p. (In Russ.)
5. Bae J., Salamon R. J., Brandt E. B., Paltzer W. G., Zhang Z., Britt E. C., Hacker T. A., Fan J., Mahmoud A. I. Malonate Promotes Adult Cardiomyocyte Proliferation and Heart Regeneration. *Circulation*. 2021;143(20):1973–1986. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049952.
6. Karnakova P. K., Karnakova K. K., Komarov T. N., Bagaeva N. S., Popova M. O., Ivkin D. Yu., Archakova O. A., Shohin I. E., Narkevich I. A. Phase I pharmacokinetic study of etmaben, a malonic acid derivative. *Drug development & registration*. 2024;13(4):259–271. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1965.
7. Karpov A. A., Ivkin D. Yu., Dracheva A. V., Pitukhina N. N., Uspenskaya Yu. K., Vaulina D. D., Uсков I. S., Eyvazova Sh. D., Minasyan S. M., Vlasov T. D., Buryakina A. V.,

- Galagudza M.M. Modeling of postinfarction heart failure by occlusion of the left coronary artery in rats: technique and methods of morphofunctional assessment. *Bio-medicine*. 2014;1(3):32–48. (In Russ.)
8. Generalova Yu.E., Terninko I.I., Zelentsova A.B. End-to-end Standardization of Original Medicines when Determining Related Impurities. *Drug development & registration*. 2023;12(4):209–216. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-4-1573.
9. Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Dracheva A.V., Pitukhina N.N., Ivkina A.S., Buryakina A.V., Teslev A.A. Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure. *Pharmacy*. 2016;65(4):49–52. (In Russ.)
10. 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 Archives of Pharmacology*. 2020;393(9):1649–1658. DOI: 10.1007/s00210-020-01873-7.
11. Karpushev A.V., Krasnova M.V., Ivkin D.Yu., Mikhailova V.B., Klimenko E.S., Okovityi S.V., Kulikov A.N. Possible mechanism of effect of the empagliflozin on cardiovascular mortality. *Drug development & registration*. 2024;13(4):223–230. DOI: 10.33380/2305-2066-2024-13-4-1868.
12. Chen S., Wang Q., Bakker D., Hu X., Zhang L., van der Made I., Tebbens A.M., Kovácsházi C., Giricz Z., Brenner G.B., Ferdinandy P., Schaart G., Gemmink A., Hesselink M.K.C., Rivaud M.R., Pieper M.P., Hollmann M.W., Weber N.C., Balligand J.-L., Creemers E.E., Coronel R., Zuurbier C.J. Empagliflozin prevents heart failure through inhibition of the NHE1-NO pathway, independent of SGLT2. *Basic Research in Cardiology*. 2024;119(5):751–772. DOI: 10.1007/s00395-024-01067-9.
13. Goerg J., Sommerfeld M., Greiner B., Lauer D., Seckin Y., Kulikov A., Ivkin D., Kintscher U., Okovityi S., Kaschina E. Low-dose empagliflozin improves systolic heart function after myocardial infarction in rats: Regulation of MMP9, NHE1, and SERCA2a. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5437. DOI: 10.3390/ijms22115437.
14. Trum M., Riechel J., Lebek S., Pabel S., Sossalla S.T., Hirt S., Arzt M., Maier L.S., Wagner S. Empagliflozin inhibits Na⁺/H⁺ exchanger activity in human atrial cardiomyocytes. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):4429–4437. DOI: 10.1002/ehf2.13024.
15. Zuurbier C.J., Baartscheer A., Schumacher C.A., Fiolet J.W.T., Coronel R. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin inhibits the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger 1: Persistent inhibition under various experimental conditions. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2699–2701. DOI: 10.1093/cvr/cvab129.
16. Chung Y.J., Park K.C., Tokar S., Eykyn T.R., Fuller W., Pavlovic D., Swietach P., Shattock M.J. SGLT2 inhibitors and the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger-1: the plot thickens. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2702–2704. DOI: 10.1093/cvr/cvab184.
17. Chung Y.J., Park K.C., Tokar S., Eykyn T.R., Fuller W., Pavlovic D., Swietach P., Shattock M.J. 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. *Cardiovascular Research*. 2021;117(14):2794–2806. DOI: 10.1093/cvr/cvaa323.
18. Ivkin D.Yu., Grishina A.Yu., Krasova E.K. Comparison possible pharmacological effects of innovative drugs of malonic acid derivatives – ethmaben and maloben. In: From molecule to drug: Collection of materials of the II All-Russian scientific conference. September 23, 2024. St. Petersburg: St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University; 2024. P. 29–31.