

## ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ

М.В. Краснова<sup>1\*</sup>, С.В. Оковитый<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>2</sup>, Д.Ю. Ивкин<sup>1</sup>, Е. Кашина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Минздрава России  
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
им. академика И.П. Павлова» Минздрава России  
197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербурге, ул. Льва Толстого, д. 6–8

<sup>3</sup> Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —  
Universitätsmedizin Berlin  
10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

Изучена противоаритмическая активность ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина на модели, вызванной хлоридом кальция, у мышей линии C57BL. Установлено, что предварительное введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг в течение четырех периодов полувыведения препарата эффективно предотвращало CaCl<sub>2</sub>-индуцированную желудочковую аритмию и смерть.

**Ключевые слова:** эмпаглифлозин, желудочковые аритмии, нарушение ритма

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Краснова М.В., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Ивкин Д.Ю., Кашина Е. Изучение антиаритмической активности эмпаглифлозина на экспериментальном скрининговом исследовании. *Биомедицина*. 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Поступила 29.06.2020

Принята после доработки 10.07.2020

Опубликована 10.09.2020

## EXPERIMENTAL SCREENING STUDY OF THE ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY OF EMPAGLIFLOSIN

Marina V. Krasnova<sup>1\*</sup>, Sergey V. Okovityy<sup>1</sup>, Alexander N. Kulikov<sup>2</sup>, Dmitry Yu. Ivkin<sup>1</sup>,  
Elena Kaschina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197376, Russian Federation, Saint Petersburg, Professora Popova str., 14

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia  
197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8

<sup>3</sup> Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité —  
Universitätsmedizin Berlin  
10117, Federal Republic of Germany, Berlin, Charitépl., 1

The antiarrhythmic activity of the type 2 sodium glucose co-transporter inhibitor Empagliflozin was studied in a model induced by calcium chloride in C57BL mice. It was found that preliminary administration of Empagliflozin at a dose of 1 mg/kg prevented CaCl<sub>2</sub>-induced ventricular arrhythmia and death during four periods of the biological half-life of the drug.

**Keywords:** empagliflozin, ventricular arrhythmias, rhythm disturbances

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

**For citation:** Krasnova M.V., Okovityy S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Kaschina E. Experimental Screening Study of the Antiarrhythmic Activity of Empagliflozin. *Journal Biomed.* 2020;16(3):73–76. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-3-73-76>

Submitted 29.06.2020

Revised 10.07.2020

Published 10.09.2020

## Введение

Подробный анализ исследования EMPA-REG OUTCOME [5] показывает, что достигнутое снижение сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с сахарным диабетом второго типа (СД2), получавших лечение эмпаглифлозином, не может быть объяснено только снижением риска декомпенсации сердечной недостаточности. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при использовании эмпаглифлозина, вероятно, связано с его способностью предотвращать развитие тяжелых, угрожающих жизни аритмий [3, 4]. В исследовании EMBODY было предположено, что эмпаглифлозин способен улучшать симпатическую активность нервной системы, которая играет важную роль в возникновении внезапной сердечной смерти после острого инфаркта миокарда у пациентов с СД2 [1]. В работе Mustroph J. и др. [2] впервые было показано, что эмпаглифлозин эффективно снижает активность кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII) в изолированных поврежденных и неповрежденных желудочковых миоцитах мышей, а также CaMKII-зависимое фосфорилирование рианодин-чувствительного канала не только в миоцитах мышей, но и в поврежденных желудочковых миоцитах человека. Это приводило к значительному снижению потери саркоплазматического  $Ca^{2+}$  и к улучшению сократительной способности миоцитов.

**Целью** экспериментального исследования было проверить гипотезу о том, что эмпаглифлозин может снизить смертность от желудочковых аритмий, вызванных хлоридом кальция.

## Материалы и методы

Исследование проводили в соответствии с принципами Базельской декларации, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и рекомендациями биоэтической комиссии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Все животные были взяты из одной партии и прошли карантин в течение 14-ти сут.

Воспроизведение экспериментальной модели желудочковой аритмии было проведено на мышах линии C57BL (масса 20–22 г), полученных из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская область). Нарушения ритма моделировали болюсной инъекцией 10% р-ра  $CaCl_2$  в хвостовую вену (*v. cava caudalis*) (доза 300 мг/кг). Экспериментальные животные ( $n=30$ ) были разделены на 3 равные группы. 10 мышей контрольной группы не получали никакого лечения, 10 мышей первой исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 1 мг/кг на протяжении четырех периодов полувыведения препарата до моделирования аритмии, 10 мышей второй исследуемой группы получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг/кг в том же режиме.

Электрокардиограммы были записаны и обработаны с помощью компьютерного электрокардиографа для ветеринарии «Поли-спектр-8/В» («Нейрософт», Россия) в стандартных отведениях (I, II, III).

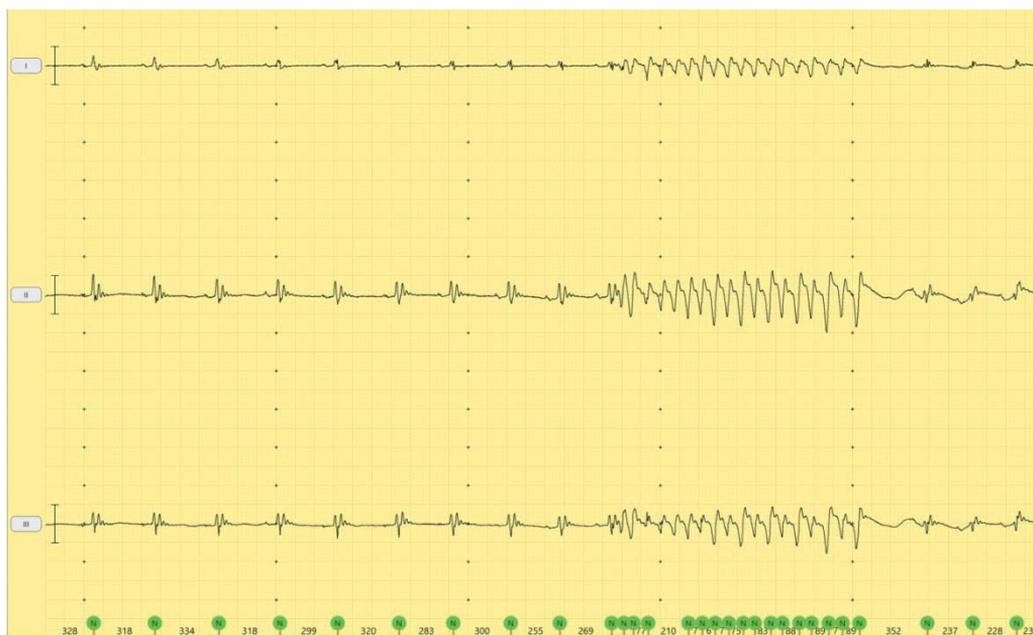
Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета программы GraphPad Prism 8 с использованием точного теста Фишера.

## Результаты исследования

Все животные контрольной группы умерли от желудочковой аритмии (желудочковой фибрилляции) (рис.). В первой исследуемой группе только у 5-ти из 10-ти животных были спровоцированы нарушения ритма, выживаемость составила 90% (9 из 10-ти мышей). Во второй исследуемой группе желудочковая аритмия была спровоцирована у всех 10-ти животных при выжи-

ваемости 50% (5 из 10-ти мышей). В первой группе частота провокации аритмии (5:10 против 10:10,  $p < 0,03$ ) и смертность мышей (1:10 против 10:10,  $p < 0,0001$ ) была значительно ниже, чем в контрольной группе. Подобная тенденция смертности наблюдалась и для второй исследовательской группы в сравнении с контролем (5:10 против 10:10,  $p < 0,03$ ), но в частоте провокаций аритмий не наблюдалось различия с контролем ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, введение эмпаглифлозина в дозе 1 мг/кг мышам эффективно предотвращало  $\text{CaCl}_2$ -индуцированную желудочковую аритмию и смерть. Но эффект, вероятно, является обратно зависимым от дозы препарата. Потенциальное антиаритмическое действие эмпаглифлозина и других ингибиторов SGLT2 требует дальнейшего исследования.



**Рис.** Репрезентативное изображение желудочковой аритмии (фибрилляции) у животного контрольной группы.  
**Fig.** Representative image of ventricular arrhythmia (fibrillation) in an animal from the control group.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

---

1. Kubota Y., Yamamoto T., Tara S., et al. Effect of Empagliflozin versus Placebo on Cardiac Sympathetic Activity in Acute Myocardial Infarction Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2107-2116.
2. Mustroph J., Wagemann O., Lücht C.M., et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes. *ESC Heart Fail.* 2018;5(4):642;648. DOI: 10.1002/ehf2.12336.
3. Rajasekeran H., Lytvyn Y., Cherney D.Z. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney International.* 2016;89(3):524–526.
4. Scheen A.J. Reduction in cardiovascular and all-cause mortality in the EMPA-REG OUTCOME trial: A critical analysis. *Diabetes & Metabolism.* 2016;42(2):71–76.
5. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(22):2117–2128.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Краснова Марина Викторовна\***, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;  
**e-mail:** [marina.krasnova@pharminnotech.com](mailto:marina.krasnova@pharminnotech.com)

**Marina V. Krasnova\***, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [marina.krasnova@pharminnotech.com](mailto:marina.krasnova@pharminnotech.com)

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

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

**Куликов Александр Николаевич**, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный 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., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;  
**e-mail:** [ankulikov2005@yandex.ru](mailto:ankulikov2005@yandex.ru)

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

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

**Кашина Елена**, д.м.н., Центр сердечно-сосудистых исследований, Институт фармакологии, «Шаритэ» — Университетский медицинский комплекс;  
**e-mail:** [elena.kaschina@charite.de](mailto:elena.kaschina@charite.de)

**Elena Kaschina**, Dr. Sci. (Med.), Center for Cardiovascular Research (CCR), Institute of Pharmacology, Charité — Universitätsmedizin Berlin;  
**e-mail:** [elena.kaschina@charite.de](mailto:elena.kaschina@charite.de)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author