

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, Е.П.Попова, Е.Г.Брусова

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА III КЛАССА КАРДИОЦИКЛИДА И ЕГО ХИМИЧЕСКОГО АНАЛОГА АЛ-298

ГУ НИИ фармакологии РАМН, Москва

В опытах на наркотизированных собаках проведено сравнительное изучение антиаритмических свойств и электрофизиологических механизмов действия двух химических аналогов из ряда дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот - кардиоциклида и АЛ-298.

Ключевые слова: аритмия, антиаритмические препараты, электрофизиологическое действие, рецепторное связывание

In the experiments on anesthetized dogs, the comparative study was carried out of antiarrhythmic properties and electrophysiological mechanisms of action of two chemical compounds from the family of dicyclohexylamides of aminocarbonic acids, namely: cardiocyclide and AL-298.

Key words: arrhythmia, antiarrhythmic drugs, electrophysiological effect, receptor binding

Несмотря на то, что клиника располагает большим количеством антиаритмических препаратов, поиск новых высокоэффективных средств остается актуальной задачей. Многим современным антиаритмикам свойственны недостатки, основными из которых являются небольшая широта терапевтического действия и аритмогенность. После исследований CAST I и II (1989-1992) [24, 25], показавших, что длительное применение антиаритмиков I класса у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приводит к возрастанию смертности, внимание исследователей привлекали препараты III класса – блокаторы калиевых каналов [22]. Их эффективность при нарушениях ритма сердца связана с удлинением реполяризации и, как следствие, возрастанием рефрактерности. Механизм действия большинства известных в настоящее время антиаритмических препаратов III класса, таких как семадил, d-соталол, дофетилид, связан с блокадой быстрого компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Kr}). Этим объясняется их частотно-зависимый эффект, а также способность проявлять аритмогенное действие [11].

В ГУ НИИ фармакологии РАМН в течение нескольких лет проводился поиск новых высокоэффективных соединений в ряду дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот, проявляющих антиаритмическое действие [21]. В результате изучения зависимости «структура-действие» было отобрано два наиболее активных соединения под шифрами АЛ-275 и АЛ-298, представляющие интерес для дальнейших исследований [6]. АЛ-275 в последствии получил название кардиоциклид [2].

Целью настоящей работы явилось сравнительное изучение антиаритмических свойств и электрофизиологических механизмов действия двух химических аналогов из ряда дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот - кардиоциклида и АЛ-298.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнительной оценки антиаритмической активности изучаемых соединений использовали мето-

ды определения максимально воспроизводимой частоты сокращений сердца и порога фибрилляции желудочков в опытах на наркотизированных кошках (n=5 для каждой серии) [3]. Вещества вводили в эквивалентных дозах (0,004мМ/кг).

Изучение рецепторного связывания оцениваемых соединений проводили на мембранах сердца и мозга крыс, выделенных по методу Р.В.Тиммерманс [26]. Влияние препаратов на связывание [3 H]-дигидроалprenолола ([3 H]-ДГА) с β_1 -адренергическими рецепторами сердца крыс изучали по методу R.J.Lefkowitz [18], [3 H]-хинуклидинилбензилата ([3 H]-ХНБ) с M_1 -мускариновыми рецепторами мозга крыс по методу R.J.Lefkowitz с модификациями [18]. Взаимодействие препаратов с местами специфического связывания имипрамина в тромбоцитах человека изучали по методу А.М.Фоменко и др. [7]. Влияние препаратов на обратный нейрональный захват серотонина (5-ОТ) в тромбоцитах человека исследовали по методу О.С.Брусова и др. [1]. Вытеснение радиолигандов проводили при концентрациях, близких к величинам их констант диссоциации (Kd). Специфическое связывание было равно 70% для [3 H]-ХДБ, 42% для [3 H]-ДГА, 90% для [3 H]-5-ОТ. Определение величины IC_{50} (концентрации препарата, вызывающей 50% ингибирование специфического связывания радиолиганда с рецепторами) проводили по методу наименьших квадратов с помощью компьютерной программы «Statistica, version 6». Использовали реактивы фирмы «Sigma» (США), а также отечественные реактивы квалификации «х.ч.» или «ч.д.а.».

Электрофизиологические механизмы действия соединений изучали в опытах на наркотизированных собаках весом 8-15 кг, используя модель позднего инфаркта миокарда. Собак брали в опыт через 3-5 дней после двухступенной перевязки коронарной артерии [12]. Животных наркотизировали и вскрывали грудную клетку в 4-м межреберье слева. Через бедренную артерию вводили зонд-электрод, который устанавливали в луковиче аорты для регистрации электрограммы пучка Гиса. Другой электрод-зажим устанавливали на

ушке левого предсердия для регистрации электрограммы левого предсердия и стимуляции. Третий биполярный электрод с расстоянием между электродами 5 мм погружали в толщу левого желудочка в области нормального (неинфартированного) миокарда для регистрации электрограммы левого желудочка и стимуляции. Для регистрации ЭКГ в II и III отведениях и электрограмм пучка Гиса, предсердий и желудочков и стимуляции использовали компьютерный комплекс Astrocadv (Россия).

Программа стимуляции включала: 1) частую стимуляцию предсердий прерывающимися сериями из 10 импульсов нарастающей по 10 имп/мин частотой (метод S1S1); 2) стимуляцию предсердий одиночными преждевременными импульсами с постоянной частотой базового ритма (метод S1S2). Использовались частоты, соответствующие длительности интервалов между стимулами 350, 300 и 250 мс; 3) стимуляцию желудочков одиночными преждевременными стимулами (метод S1S2) на фоне навязанного базового ритма. Более подробно программа стимуляции описана ранее [4].

После завершения контрольного исследования вводили один из изучаемых препаратов: кардиоциклд (5 мг/кг) или АЛ-298 (2,6 мг/кг), (n=5). Для обоих соединений использовалась максимально эффективная доза, которая была определена в ранее проведенных исследованиях. Дальнейшее повышение дозы считали нецелесообразным, так как наблюдалось выраженное снижение артериального давления и развитие брадикардии. Начиная с 10-ой минуты после введения, повторяли программную электростимуляцию.

Для статистической обработки результатов, полученных под влиянием препарата у одного животного, использовали парный t-тест. Для сравнения результатов, полученных у разных животных, использовали парный t-тест для двух выборок, предполагая дисперсии неравными. Результаты представляли в виде $M \pm S$. Статистически значимым считали различие при $P < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В опытах на наркотизированных кошках кардиоциклд уменьшает максимально воспроизводимую частоту на $24,5\% \pm 4,3$ ($P < 0,05$). Порог фибрилляции под влиянием кардиоциклда возрастает в $9,17 \pm 1,7$ раз ($P < 0,05$). АЛ-298 снижает максимально воспроизводимую частоту сердечных сокращений на $48,3\% \pm 13,6$ ($P < 0,05$) и повышает порог фибрилляции более чем в 10 раз.

Результаты исследования взаимодействия изучаемых соединений с M_1 -мускариновыми холинэргическими рецепторами коры мозга крыс и с β_1 -адренергическими рецепторами сердца крыс представлены в табл. 1.

У кардиоциклда обнаружена достаточно высокая способность связываться с M_1 -мускариновыми рецепторами ($IC_{50} = 2,8 \text{ мкМ}$). У АЛ-298 способность вытеснять радиолиганд из мускариновых рецепторов была примерно на порядок ниже ($IC_{50} = 27 \text{ мкМ}$). Кардиоциклд не связывался с β_1 -адренорецепторами в используемом диапазоне концентраций ($IC_{50} > 100 \text{ мкМ}$). АЛ-298 обладает относительно низким сродством в β_1 -адренорецепторам ($IC_{50} = 38 \text{ мкМ}$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что антимускариновая активность

Таблица 1.

Связывание кардиоциклда и АЛ-298 с мембранными рецепторами и влияние на обратный захват 5-ОТ (IC_{50} , мкМ).

	M_1 -мускариновые [3Н]-ХДБ	β_1 -адренорецепторы [3Н]-ДГА	МСС имиπραмина (20нМ[3Н]-имипрамин)	Обратный захват 5-ОТ (400 нМ [3Н]-5-ОТ)
Кардиоциклд	2,8	>100	>100	>100
АЛ-298	27	38	18	23

где, [3Н]-ХДБ – хинуклидинилбензилат; [3Н]-ДГА - дигидроалпронолол, МСС - места специфического связывания

Таблица 2.

Влияние кардиоциклда и АЛ-298 на интервалы ЭКГ и электрограммы пучка Гиса в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда.

	SNRT	PP	PQ	QRS	QT	QTc	PA	AH	HV	CL 1:1	ERPA	ERPv
Контроль	431±19	369±43	113±16	75±8	223±20	367±16	23±2	61±11	29±3	182±17	125±21	161±15
Кардиоциклд 5мг/кг	597±42	491±32	120±17	77±7	319±33	472±59	25±2	65±18	37±3	283±19	170±14	199±13
Δ, мс	146±23*	122±54*	7±23*	2±11	96±39*	105±61*	3±2.8	4±21	8±4.2	101±26*	45±7*	38±20*
Контроль	636±105	469±104	115±14	60±5,9	256±61	372±51	25±1,7	69±13	26±2,9	225±29	146±27	158±15
АЛ-298 2,6мг/кг	803±99	554±90	168±43	75±12	294±60	393±50	30±3,1	95±14	29±3,4	289±48	198±36	165±13
Δ, мс	167±28*	85±22*	53±42*	15±11*	38±10*	21±11*	5.2±3*	26±8.3*	3±1.2*	64±24*	52±8.7*	13±3*

где SNRT - время восстановления функции синусового узла, мс; PP, PQ, QRS и QT - интервалы ЭКГ, мс; PA, AH и HV - интервалы гисограммы, мс; CL 1:1 значение точки Венкебаха, имп/мин; ERPA и ERPv - эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, соответственно, определяемые на частоте базового ритма 200 имп/мин, мс, * - $P < 0,05$, n=5 для каждого препарата.

кардиоциклида может иметь значение в его антиаритмической и антифибрилляторной активности. Величина IC_{50} связывания соединения АЛ-298, как с мускариновыми рецепторами, так и с β -адренорецепторами невысока (соответственно 27 и 38 мкМ). Поэтому эти свойства могут иметь значение в реализации его кардиотропных свойств лишь при использовании высоких доз. У кардиоциклида отсутствует способность влиять на активность серотонинергической системы (СС) путем взаимодействия с местами связывания имипрамина и изменения скорости обратного захвата серотонина (5-ОТ).

АЛ-298 взаимодействует с этими серотонинергическими мишенями при высоких концентрациях препарата (табл. 1) Поэтому кардиоциклид не должен вызывать эффекты, связанные с влиянием на СС (брадикардия, постуральная гипотензия, обмороки, удлинение интервала QRS и др.), наблюдаемые у некоторых трициклических антидепрессантов, мишенью которых является СС. Такое влияние опосредуется путем ингибирования Na^+ и Ca^{2+} -токов в соответствующих каналах сердца [20]. Значительная брадикардия и снижение артериального давления наблюдается при использовании АЛ-298 в высоких дозах, что вероятно связано с влиянием на СС. Подобные эффекты, возможно, могут наблюдаться у АЛ-298 при применении высоких доз препарата.

Далее мы исследовали электрофизиологические механизмы действия изучаемых веществ в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда. Кардиоциклид увеличивает интервалы ЭКГ: PP, PQ; не вызывает изменений величины комплекса QRS и интервала АН гисограммы. Статистически значимого увеличения интервалов гисограммы РА и HV также не наблюдается (табл. 2). Наиболее значимым в действии кардиоциклида является удлинение интервалов QT и QTc (корригированного по частоте сердечных сокращений) на 43 и 28% соответственно. Препарат вызывает увеличение эффективных рефрактерных периодов (ЭРП) предсердий на 37% и желудочков на 24%. На фоне кардиоциклида возрастает интервал CL1:1, характеризующий точку Венкебаха, а также время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его корригированное значение (по частоте сердечных сокращений) ВВФСУ_{кор}.

Таким образом, кардиоциклид снижает частоту сердечных сокращений, удлиняет реполяризацию миокардиальных клеток и вызывает увеличение ЭРП предсердий и желудочков. Он угнетает функцию синусового узла и замедляет проведение по предсердиям и AV-узлу. При анализе зависимости удлинения интервала QT от частоты навязанного ритма было установлено, что увеличение QT происходит независимо от

частоты навязанного ритма. При этом, если в контроле существует зависимость интервала QT от ЧСС, то есть с возрастанием частоты интервал QT достоверно уменьшается, то на фоне кардиоциклида эта зависимость не проявляется (рис. 1). Увеличение ЭРП предсердий и желудочков также не зависит от частоты базового ритма. Таким образом, кардиоциклид проявляет частотно-независимое действие. ВВФСУ под влиянием кардиоциклида возрастает при всех частотах навязанного ритма (рис. 2). В контроле установлена зависимость между ВВФСУ и ЧСС: с увеличением частоты ВВФСУ достоверно возрастает. На фоне кардиоциклида эта зависимость сохраняется.

Электрофизиологические эффекты АЛ-298 отличаются от эффектов кардиоциклида. АЛ-298 вызывает увеличение интервалов ЭКГ: PP, PQ, QT и QTc. Комплекс QRS расширяется на 25%, что, значительно превосходит действие кардиоциклида. Интервалы гисог-

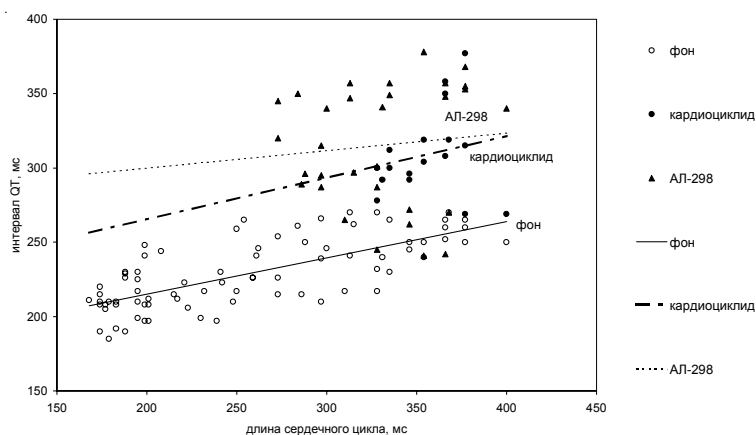


Рис. 1. Влияние кардиоциклида и АЛ-298 на интервал QT на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n=5$ для каждого препарата). Здесь и далее для каждой серии приведены уравнение регрессии $y=bx+a$ и коэффициент корреляции (R^2).

Фон $y = 0,2444x + 166,22 R^2 = 0,5151$

Кардиоциклид $y = 0,2808x + 209,22 R^2 = 0,0432$

АЛ-298 $y = 0,1181x + 276,17 R^2 = 0,0099$

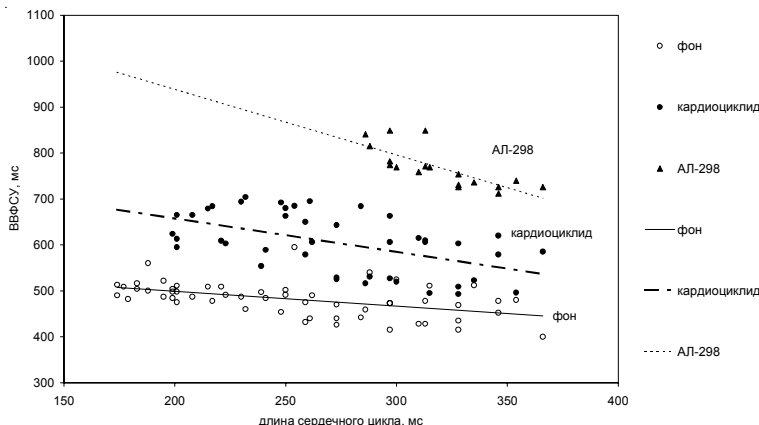


Рис. 2. Влияние кардиоциклида и АЛ-298 на ВВФСУ на различных частотах навязанного ритма в опытах на собаках с экспериментальным инфарктом миокарда ($n=5$ для каждого препарата).

Фон $y = -0,3219x + 563,17 R^2 = 0,2328$

Кардиоциклид $y = -0,7313x + 804,14 R^2 = 0,2814$

АЛ-298 $y = -1,4312x + 1225,2 R^2 = 0,5887$

раммы РА, АН и HV также возрастают. Он также вызывает увеличение интервала CL1:1, ВВФСУ и ВВФСУ_{корр} (табл. 2). АЛ-298 увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, при этом оказывает более выраженное действие на предсердия. ЭРП предсердий возрастает на 36%. Следует отметить, что влияние АЛ-298 на ЭРП более выражено при низких частотах базового ритма, чем при высоких. Так при частоте стимуляции 170 имп/мин (длина сердечного цикла 350 мс) ЭРП предсердий возрастает на $50,5 \pm 9,5$, а при 240 имп/мин (длина сердечного цикла 250 мс) на 27% ($p < 0,05$). АЛ-298 аналогично кардиоциклиду вызывает увеличение интервала QT на всех частотах навязанного ритма, при этом на фоне АЛ-298 также не наблюдается зависимости интервала QT от длины сердечного цикла (рис. 1). АЛ-298 в большей степени по сравнению с кардиоциклидом увеличивает ВВФСУ (рис. 2).

Так как АЛ-298 вызывает расширение комплекса QRS, был проведен анализ зависимости величины комплекса QRS от частоты навязанного ритма. В контроле не было обнаружено зависимости комплекса QRS от ЧСС. Изучаемое соединение вызывает достоверное увеличение QRS на всех частотах сердечного ритма, а также проявляется отрицательный частотно-зависимый эффект АЛ-298, то есть увеличение QRS на высоких частотах навязанного ритма было слабее, чем на низких (рис. 3). Этацизин, взятый в качестве препарата сравнения, проявляет положительное частотно-зависимое действие, то есть с увеличением частоты стимуляции его влияние на величину комплекса QRS возрастает. Такой характер действия свойственен препаратам I класса.

По результатам экспериментов можно сделать следующий вывод: кардиоциклид проявляет свойства препаратов III класса, увеличивает интервалы QT и QTc, а также ЭРП предсердий и желудочков. Эффекты кардиоциклида не уменьшаются с увеличением ЧСС, то есть он проявляет частотно-независимое действие. Такие свойства препарата несомненно обусловлены механизмом его электрофизиологического действия, который заключается в блокаде быстро активируемого (I_{Kr}) и медленно активируемого (I_{Ks}) компонентов

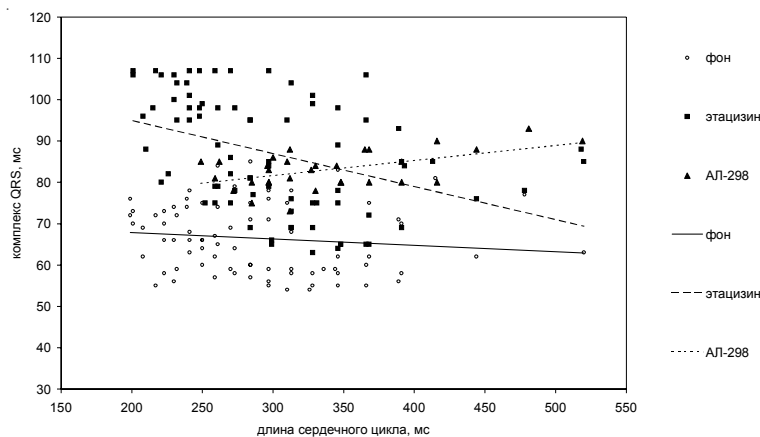


Рис. 3. Влияние этацизина и АЛ-298 на зависимость интервала QRS от ЧСС при экспериментальном инфаркте миокарда.

Фон $y = -0,0152x + 70,855 R^2 = 0,0143$

Этацизин $y = -0,0801x + 111,04 R^2 = 0,1619$

АЛ-298 $y = 0,0366x + 70,639 R^2 = 0,2722$

калиевого тока задержанного выпрямления [17]. Возможно, эффект препарата связан с его способностью взаимодействовать с мускариновыми рецепторами, которые регулируют работу K^+ -каналов. Такой эффект на K^+ -каналы некоторых других антиаритмических средств класса III, обладающих антимускариновой активностью, описан в литературе [19, 28]. Можно полагать, что в реализации антиаритмического действия кардиоциклида несомненно вносит вклад его антихолинергическая активность, что может быть важно при фибрилляции предсердий.

АЛ-298 также проявляет свойства препаратов III класса: увеличивает интервал QT и ЭРП предсердий и желудочков. Однако, в отличие от кардиоциклида он оказывает более выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла, что возможно, связано с наличием у него β -блокирующих свойств. Аналогичный эффект проявляет соталол, который также является β -блокатором [4]. Способность АЛ-298 расширять комплекс QRS и увеличивать интервалы РА и HV возможно обусловлена наличием свойств I класса. Здесь важно заметить, что кардиоциклид в высоких дозах также может угнетать внутрижелудочковое проведение и вызывать увеличение интервала HV [5]. АЛ-298 аналогично соталолу проявляет частотно-зависимое действие, что, возможно, обусловлено механизмом его электрофизиологического действия, то есть АЛ-298 подобно соталолу угнетает только быстро активируемый компонент (I_{Kr}) калиевого тока задержанного выпрямления, в отличие от кардиоциклида, который блокирует оба компонента [17].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из литературы известно, что вегетативная нервная система играет важную роль в развитии аритмии [8, 9, 10]. Повышение тонуса парасимпатической нервной системы имеет значение в возникновении и поддержании фибрилляции предсердий [15]. Препараты III класса могут быть эффективны при фибрилляции предсердий за счет увеличения рефрактерности и длины волны возбуждения, что приводит к прерыванию re-entry [14, 27]. Также в последние годы установлено, что препараты, которые могут проявлять антихолинергическую активность, ингибируют активируемый ацетилхолином калиевый ток I_{KAch} , что вносит дополнительный вклад в реализацию антиаритмического действия подобных препаратов при предсердной аритмии [14].

Активация симпатических влияний на сердце приводит к облегчению внутрижелудочкового проведения, увеличению автоматизма. Как известно, катехоламины могут значительно изменять работу различных ионных каналов: натриевых, калиевых, кальциевых, хлорных, что является причиной развития различных аритмий [13, 16, 23]. Поэтому средства, которые наряду с прямым влиянием на ионные каналы кардиомиоцитов, способны связываться с мускариновыми или адренорецепторами сердца и таким образом осу-

ществлять влияние на вегетативную регуляцию его деятельности, могут оказаться высокоэффективными при различных аритмиях.

Кардиоциклид удлиняет реполяризацию, уменьшает автоматизм синусового узла, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков. Особенностью действия кардиоциклида в отличие от большинства известных к настоящему времени препаратов III класса служит его способность проявлять антиаритмическое действие независимо от частоты стимуляции. Это связано с вызываемой им блокадой I_{Kr} быстро и I_{Ks} медленного компонентов калиевого тока задержанного выпрямления.

АЛ-298 в отличие от кардиоциклида и подобно соталолу проявляет частотно-зависимое действие, что возможно, обусловлено тем, что АЛ-298 блокирует только быстрый компонент калиевого тока задержанного выпрямления. АЛ-298 подобно соталолу проявляет выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла и проведение по предсердиям. Возможно этот эффект обусловлен наличием β -блокирующих свойств.

ВЫВОДЫ

1. Кардиоциклид – новый антиаритмический препарат III класса удлиняет интервалы QT и QTc, увеличивает ЭРП предсердий и желудочков, оказывает угнетающее действие на функцию синусового узла и замедляет проведение по АВ-узлу. Электрофизиологическое действие кардиоциклида связано с блокадой медленно (I_{Ks}) и быстро (I_{Kr}) активируемого компонента калиевого тока задержанного выпрямления, что, по-видимому, обеспечивает его частотно-независимое действие.
2. Новое производное дициклогексиламидов аминокислот АЛ-298 проявляет свойства III класса – увеличивает время реполяризации и ЭРП, а также I класса – замедляет желудочковое проведение, расширяет комплекс QRS и вызывает увеличение интервала HV. Наличие β -блокирующих свойств обуславливает его выраженное угнетающее влияние на функцию синусового узла. Препарат обладает частотно-зависимым действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брусов О.С., Беляев Б.С., Катаонов А.Б. и др. Развитие субчувствительности к имипрамину системы обратного захвата серотонина на тромбоцитах больных эндогенными депрессиями // Журнал неврологии и психиатрии, 1988, т. 88, вып. 9, с. 96-100.
2. Заявка на тов. знак №2000707458 от 04.04.2000.
3. Каверина Н.В., Бердяев С.Б., Кишук Е.П., Пасхина О.Е. Методические указания по изучению антиаритмической активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва, 2000, с. 209-216.
4. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Попова Е.П. Электрофизиологические эффекты нового антиаритмического препарата III класса кардиоциклида в сравнении с соталолом при β -адренергической стимуляции // Вестник Аритмологии, 2002, 26, 71-76.
5. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Соколов С.Ф., Кишук Е.П. Новый антиаритмический препарат III класса. Фармакологические свойства и электрофизиологические механизмы // Вестник Аритмологии, 1998, №9, с. 39-42.
6. Кишук Е.П. Поиск и изучение соединения с антиаритмической активностью среди некоторых производных амидов аминокислотных кислот. Дис. на соиск. уч. степени к.б.н., Москва, 1996.
7. Фоменко А.М., Пляшкевич Ю.Г., Щурин М.Р. и др. Влияние химической модификации серотонинсодержащих аминокислотных остатков на высоко- и низкоаффинное связывание 3H -имипрамина // Вест. Акад. Мед. Наук, 1998, №10, с. 48-53.
8. Aupett GF., Frasti D, Bui-Xuan et al. Efficacy of a beta-adrenergic receptor antagonist, propranolol, in preventing ischaemic ventricular fibrillation: dependence on heart rate and ischaemia duration // Cardiovasc Res., 1998, v. 37, N 3, p. 646-655.
9. Eschenhagen T., Mende V., Diederich M. Chronic treatment with carbachol sensitive the myocardium to cAMP-induced arrhythmia // Circul., 1996, N4, p. 763-771.
10. Furushima H., Niwano S., Chinush M. et al. Effect of atropine on QT prolongation and torsade de pointes induced by intracoronary acetylcholine in the long QT syndrome // Amer. J. Cardiol, 1999, N4, p. 714-718.
11. Gintant G.A. Two components delayed rectifier current in canine atrium and ventricle: does I_{Ks} play a role in the reverse rate-dependence of class III agents // Circ. Res., 1996, v.78, pp.26-37.
12. Harris AS. Delayed development of ventricular ectopic rhythms following experimental coronary occlusion // Circ. Res. 1950, 1, 1318-1328.
13. Harvey RD., Hume YR. Autonomic regulation of a chloride current in heart // Science, 1989, 244, 983-988.
14. Hayashi H., Fujiki A., Tani M. et al. Different effects of class IC and III antiarrhythmic drugs on vagotonic atrial fibrillation in the canine heart // J. Cradiovasc. Pharmacol., 1998, 31, 101-107.
15. Hohnlos'er SH., van de Loo A., Klingenheben T. Atrial fibrillation and the autonomic nervous system // Z. Kardiol., 1994, 84, Suppl. 5: 21-27.
16. Kasselbaum DJ., Van YR. Autonomic regulation of a chloride current in heart // Science. 1989, 244, 983-988.
17. Klapperstyk M., Markward F. The new antiarrhythmic substance AWD 23111 inhibits the delayed rectifier potassium current (IK) in guinea pig ventricular myocytes // Pharmacie, 1999, 54, 61-69.
18. Leftowitz R.J. // Heterogeneity of adenylate cyclase coupled beta-adrenergic receptor // Biochem. Pharmacol. 1975, v. 24, p. 583-590.
19. Mori K., Hara U., Saito Y. et al // Anticholinergic effects of class III antiarrhythmic drugs in guinea pig atrial cells. Different molecular mechanisms // Circulation 1995, 91(11), 2834-2843.
20. Pacher P., Ungvari Z., Nanasi P.P. et al. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? // Curr. Med. Chem., 1999, 6(6), 469-480.
21. Poppe H, Schinder R, Marx D. New Aminocarbonylamides with Class III Antiarrhythmic Activity // Arch. Pharm.

- Burn. Med. Chem., 1999, 332, 233-242.
22. Roden DM. Current status of Class III Antiarrhythmic drugs // J. Am. Cardiol., 1993, v.72, p.44B-49B.
23. Sanguinetti M.C., Jurkiewicz N.K., Scott A., Siegl P.K. Isoproterenol antagonises prolongation of refractory period by the class III antiarrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. Mechanism of action // Circ. Res. 1991, 68, 77-84.
24. The Cardiac Arrhythmia's Suppression Trial Investigators (CAST) // N. Engl. J. Med., 1989, v. 321, pp. 406-412.
25. The Cardiac Arrhythmia's Suppression Trial Investigators (CAST). N. Engl. J. Med., 1992, v. 327, pp. 233-277.
26. Timmermans P.B., Mathy M.F., Wiefert B. 2-Adrenoreceptor agonist selectivity of mono- and dihydro-2-N,N-di-N-propyl-aminotetralines // Eur. J. Pharmacol., 1984, v.97, p. 55-65.
27. Wang J., Bourne GW., Wang Z et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation // Circulation, 1993, 88, 1030-1044.
28. Watanabe Y., Hara Y., Tamagawa M., Nakaya H. Pirmenol inhibits muscarinic acetylcholine receptor-operated K^+ -current in guinea pig heart // Eur. J. Pharmacol., 1997, 338(1), 71-74.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРЕПАРАТА III КЛАССА
КАРДИОЦИКЛИДА И ЕГО ХИМИЧЕСКОГО АНАЛОГА АЛ-298

Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, Е.П.Попова, Е.Г.Брусова

В результате исследования в ГУ НИИ фармакологии РАМН были найдены и изучены два высокоэффективных соединения в ряду дициклогексиламидов аминокарбоновых кислот - кардиоцикличид и его химический аналог АЛ-298. В опытах на наркотизированных собаках с помощью метода программной электрической стимуляции были изучены антиаритмические эффекты и электрофизиологический механизм действия новых соединений. С помощью метода радиолигандного связывания была исследована способность новых соединений взаимодействовать с различными мембранными рецепторами. Кардиоцикличид проявляет свойства препарата III класса антиаритмического действия: он удлиняет реполяризацию и эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков. При этом его эффекты являются частотно-независимыми, что возможно связано с его способностью блокировать оба компонента калиевого тока задержанного выпрямления (I_{Ks} и I_{Kr}). АЛ-298 также замедляет реполяризацию и увеличивает эффективные рефрактерные периоды предсердий и желудочков, но проявляет более выраженное угнетающее действие на синусовый узел. Его действие в отличие от кардиоцикличид частотно-зависимое.

COMPARATIVE STUDY OF ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF A III-CLASS ANTIARRHYTHMIC DRUG
CARDIOCYCLIDE AND ITS CHEMICAL ANALOGUE AL-298

N.V.Kaverina, V.V.Lyskovtsev, E.P.Popova, E.G.Brusova

In the Research Institute of Pharmacology of the Russian Academy of Medical Sciences, two highly effective compounds were found and studied among the family of dicyclohexylamides of aminocarbonic acids, namely: cardiocyclide and its chemical analogue AL-298. In the experiments on anesthetized dogs with a technique of programmed electrical stimulation, the antiarrhythmic properties and electrophysiological mechanism of action of these new compounds were examined. With the aid of radioligand binding technique, the ability of these new compounds to interact with different membrane receptors was investigated. Cardiocyclide has the properties of the III-class antiarrhythmic drug: it makes longer the repolarization times and atrial and ventricular effective refractory periods. Moreover, its effects are frequency-independent that is possibly connected with its ability to block both components of the delayed rectified potassium current (I_{Ks} and I_{Kr}). AL-298 was also found to reduce the repolarization times and to increase the effective refractory periods of atria and ventricles, but it has a more pronounced depressing effect on the sinus node. Its effect, unlike cardiocyclide one, is frequency-dependent.