

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

2-(2'-ГИДРОКСИ-2'-ЗАМЕЩЕННЫЕ) ЭТИЛ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРРОЛО [1,2-а]ПИРАЗИНЫ — НОВАЯ ГРУППА ВЕЩЕСТВ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

О. В. Филиппова¹, С. А. Крыжановский², В. П. Пересада², А. М. Лихошерстов², М. Б. Вититнова², Н. В. Каверина², К. М. Резников¹

Изучены антиаритмические свойства и токсичность 1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а] пиперазинов. Среди этих веществ наиболее перспективны соединения с лабораторными шифрами ПВ-168 и ПВ-174: они отличаются высокой активностью, широким антиаритмическим спектром и низкой токсичностью.

Ключевые слова: замещенные пирролы, скрининг, нарушение ритма сердца, антиаритмическая и антифибрилляторная активность

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания, и, в частности, нарушения ритма сердца, являются одной из ведущих причин смерти в мире, поэтому создание антиаритмических средств остается актуальной задачей. В ГУ НИИ фармакологии РАМН под руководством А. М. Лихошерстова и Н. В. Кавериной разрабатываются новые вещества, обладающие антиаритмической активностью. В развитие этих исследований синтезирована группа соединений, среди которых обнаружен ряд веществ, способных предотвращать и купировать развитие аритмий, — гетероциклические соединения на основе производных пирролов [6].

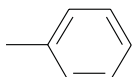
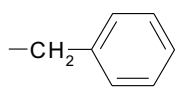
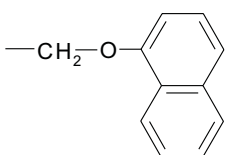
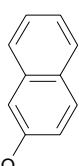
2-(2'-гидрокси-2'-замещенные) этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1, 2-а] пиперазины представляют собой вязкие высококипящие масла, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. В работе использованы соединения в виде солей фумаровой

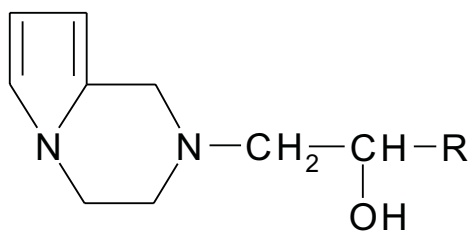
кислоты. Общая формула используемых соединений приведена на рисунке, характеристика отдельных соединений — в табл. 1.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хлоридкальциевую и аконитиновую аритмии вызывали по стандартной методике [2]. Адреналиновую аритмию воспроизводили путем введения адреналина гидрохлорида в дозе 100 мкг/кг внутривенно крысам [4]. Хлоридбариевую аритмию моделировали введением хлорида бария в дозе 35 мг/кг внутривенно [5]. Пе-

Таблица 1. Химическая структура исследованных соединений

Лабораторный код	R	Соль
ПВ-168		Фумарат
ПВ-174		Фумарат
ПВ-180	-CH ₂ -OCH ₃	Гидрофумарат
ПВ-182	-CH ₂ -O(CH ₃) ₃	Гидрофумарат
ПВ-185	-CH ₃	Гидрофумарат
ПВ-214		Гидрофумарат
ПВ-221		Гидрофумарат



Общая формула 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные) этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а]пиперазинов

речисленные нарушения ритма воспроизводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г, разделенных на серии по 6 – 12 животных, под наркозом этаминал-натрием (40 мг/кг внутривентриально). Строфантиную модель воспроизводили по стандартной методике [2] на морских свинках-самцах массой 450 – 500 г (наркоз этаминал-натрием, 30 мг/кг внутривентриально). Изучаемые соединения вводили за 5 мин до инъекции аритмогенного агента внутривенно в растворе объемом 0,1 мл/100 г массы с постоянной скоростью введения. На моделях адреналиновой, строфантинной и хлоридбариевой аритмий исследуемые вещества использовали в эквимолярных относительно основания дозах. Эталонные соединения вводили в эквимолярных и среднетерапевтических дозах. Острую токсичность соединений определяли на мышцах обоего пола массой 18 – 20 г, разделенных на серии по 10 животных в каждой, по методу Литчфилда [1, 7], вводя вещества внутривентриально. Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели хлоридкальциевой аритмии активность исследуемых соединений убывает в порядке ПВ-174 > ПВ-168 > ПВ-182 > ПВ-214 > > ПВ-180 ≈ ПВ-185 ≈ ПВ-221 (табл. 2). Как следует из данных, приведенных в табл. 1 и 2, введение арильного радикала повышало антиаритмическую активность, а алифатического и нафтилоксиметильного — снижало. Промежуточную активность проявляло соединение ПВ-182, имеющее в качестве заместителя третбутилоксиметильный радикал, сопоставимый по размерам с арильными. Для двух наиболее активных соединений ED_{50} составляет: $6 \pm 0,29$ ($p = 86,68$) мкмоль/кг для ПВ-168 и $1,62 \pm 0,26$ ($p = 88,87$) мкмоль/кг для ПВ-174. При сравнении антиаритмического и антифибрилляторного эффектов обнаружено, что соединение ПВ-174 не уступает по эффективности верапамилу и превосходит новокаинамид, амиодарон и пропранолол — эталонные антиаритмические средства. Механизм развития данного вида аритмий связан с тем, что избыток ионов кальция вызывает деполяризацию кардиомиоцитов, способствуя образованию мно-

Таблица 2. Влияние производных тетрагидропирролопипразинов на течение хлоридкальциевых аритмий

Соединение	Доза, мг/кг	% развития аритмий	Время начала аритмий, с	Длительность аритмий, мин	% развития фибрилляции	% гибели	Длительность жизни, мин
Контроль		100	5,0 ± 0,0	1,21 ± 0,18	100	100	1,26 ± 0,18
	0,6	83,3	18,0 ± 8,3	1,51 ± 0,96	0	33,3	1,25 ± 0,25
ПВ-168	1,2	66,7	21,2 ± 8,0	3,46 ± 1,76	0	33,3	17,25 ± 15,75
	1,8	66,7	20,0 ± 8,6	4,12 ± 2,63	0	16,7	12,5 ± 0,0
	0,7	66,7	5,0 ± 0,0	1,71 ± 0,71	16,7	16,7	3,0 ± 0,0
ПВ-174	1,3	50	10,0 ± 5,0	2,49 ± 1,21	0	16,7	5,0 ± 0,0
	2,0	16,7	5,0 ± 0,0	1,87 ± 0,0	0	0	–
	1	100	5,0 ± 0,0	7,13 ± 6,17	33,3	66,7	10,38 ± 9,21
ПВ-180	1,9	100	7,5 ± 2,5	1,07 ± 0,22	33,3	50	1,25 ± 0,14
	2,9	100	5,0 ± 0,0	2,54 ± 0,64	16,7	16,7	1,48 ± 0,48
	0,7	83,3	5,0 ± 0,0	4,92 ± 2,36	16,7	33,3	6,36 ± 5,63
ПВ-182	1,5	83,3	25,0 ± 6,9	2,19 ± 0,90	0	16,7	2,5 ± 0,0
	2,2	66,7	5,0 ± 0,0	0,49 ± 0,17	0	0	–
ПВ-185	1,3	100	5,0 ± 0,0	7,70 ± 3,15	33,3	83,3	7,75 ± 3,15
ПВ-214	1,5	83,3	5,0 ± 0,0	0,70 ± 0,25	16,7	33,3	0,75 ± 0,25
ПВ-221	1,5	100	5,0 ± 0,0	1,91 ± 0,12	33,3	66,7	1,95 ± 0,15
	2,3	100	5,0 ± 0,0	2,55 ± 0,14	33,3	33,3	2,67 ± 0,22
Новокаинамид	6,5	83,3	14,0 ± 7,8	1,99 ± 1,03	66,7	66,7	1,06 ± 0,33
Пропранолол	0,06	100	5,0 ± 0,0	0,70 ± 0,06	100	100	0,75 ± 0,06
	0,6	66,7	5,0 ± 0,0	1,03 ± 0,22	16,7	50	1,08 ± 0,22
	2,0	66,7	5,0 ± 0,0	0,80 ± 0,15	33,3	50	0,82 ± 0,18
Амиодарон	1,5	66,7	6,2 ± 1,2	2,31 ± 0,44	33,3	50	2,00 ± 0,25
	2	100	15,0 ± 9,04	6,48 ± 1,91	0	16,7	6,0 ± 0,0
Верапамил	0,07	83,3	5,0 ± 0,0	1,47 ± 0,30	16,7	33,3	24,80 ± 5,76
	1	50	5,0 ± 0,0	4,88 ± 1,55	0	16,7	8,0 ± 0,0

Примечания: 1. Пропранолол при использовании в дозе 2 мг/кг вызывал значительные расстройства проводимости у крыс, поэтому дальнейшее увеличение дозы не проводили. 2. Время начала аритмии для нарушений ритма, возникших в период введения раствора хлорида кальция и в течение первых пяти секунд принимали равным 5 с.

жества эктопических очагов автоматии, а также формированием микро *re-entry*, что, по-видимому, и обуславливает фибрилляцию желудочков. В генезе такой аритмии значительную роль играют также холинергические и адренергические механизмы [2, 8]. Соответственно на данной модели наиболее эффективны препараты IV класса, в меньшей степени — I и II класса антиаритмических средств.

Результаты сравнительного изучения антиаритмической активности исследуемых соединений на модели аконитиновой аритмии представлены в табл. 3. По активности на данной модели вещества располагаются в следующем порядке: ПВ-174 > ПВ-168 > ПВ-221 > ПВ-182 > ПВ-185. Последние три соединения не препятствуют развитию аритмий, но способствуют выживанию животных. Соединение ПВ-174 превосходит по своей антиаритмической активности лидокаин, новокаинамид, пропранолол, амиодарон. ED_{50} составляет $3,15 \pm 0,12$ мкмоль/кг для ПВ-168 ($p = 97,77$) и $1,71 \pm 0,49$ мкмоль/кг для ПВ-174 ($p = 61,09$). Аконитин вызывает существенные изменения свойств натриевых каналов, замедляя их инактивацию и делая ее неполной. В результате входящий натриевый ток превышает выходящий ионный ток, уменьшается потенциал покоя, ускоряется медленная диастолическая деполяризация, замедляется скорость проведения импульса в сердечной мышце. Возникшие изменения способствуют формированию гетеротопных очагов автоматии, но могут также иметь место аритмии, возникающие по

механизму *re-entry* [9]. Очевидно, на модели аконитиновой аритмии наибольшую антиаритмическую активность могут проявить соединения, блокирующие натриевый ток, т.е. вещества, похожие по механизму антиаритмического действия на антиаритмики I класса.

На модели хлоридбариевой аритмии (табл. 4) в ряду исследуемых соединений эффективность убывала в порядке ПВ-168 > ПВ-174 > ПВ-221. Таким образом, наиболее активными были также соединения с арильными заместителями. Ионы бария — относительно селективный блокатор Ik_1 -каналов, вызывающий удлинение эффективного рефрактерного периода желудочков, с чем может быть связано увеличение поступления кальция внутрь клетки во время потенциала действия, а, возможно, и в покое [10]. Одновременно под действием ионов бария повышается тонус симпатической нервной системы [11]. В результате наблюдается увеличение длительности потенциала действия, различное по степени выраженности в отдельных кардиомиоцитах, что служит причиной развития аритмии. Наиболее активными на данной модели являются антиаритмические средства III класса; также эффективны β -адреноблокаторы.

Влияние изучаемых веществ на течение аритмий, вызываемых введением строфантина, представлено в табл. 5. Как следует из приведенных в ней данных, соединение ПВ-168 достоверно увеличивает продолжительность жизни животных в 7,5 раз, вещества ПВ-180, ПВ-182 и ПВ-221 — в 2 раза, остальные ве-

Таблица 3. Влияние тетрагидропирролопиразинов на течение аконитиновых нарушений сердечного ритма

Соединение	Доза, мг/кг	% развития аритмии	Время начала аритмии, мин	Длительность аритмии, мин	% гибели животных	Длительность жизни, мин
Контроль		100	$1,95 \pm 0,41$	$30,85 \pm 3,94$	100	$32,80 \pm 4,32$
	0,6	83,33	$12,34 \pm 6,35$	$39,54 \pm 17,32$	66,66	$48,23 \pm 9,74$
ПВ-168	1,2	66,67	$9,88 \pm 5,98$	$35,86 \pm 15,57$	33,33	$58,50 \pm 28,50$
	1,8	50	$4,33 \pm 0,67^*$	$40,67 \pm 15,34$	0	—
	0,7	66,67	$13,75 \pm 5,62$	$37,75 \pm 20,63$	50	$58,68 \pm 33,82$
ПВ-174	1,3	66,67	$2,88 \pm 0,97$	$28,88 \pm 2,47$	33,33	$45,50 \pm 8,50$
	2,0	0	—	—	0	—
	1	100	$0,79 \pm 0,10$	$18,54 \pm 3,14$	100	$19,33 \pm 3,14$
ПВ-180	1,9	100	$0,88 \pm 0,06$	$20,29 \pm 2,67$	100	$21,17 \pm 2,68$
	2,9	100	$0,83 \pm 0,08$	$20,33 \pm 4,55$	100	$21,17 \pm 4,56$
ПВ-182	1,5	100	$1,13 \pm 0,13$	$41,42 \pm 6,01$	66,66	$33,38 \pm 1,84$
ПВ-185	1,3	100	$0,75 \pm 0,09$	$20,70 \pm 4,42$	83,33	$21,40 \pm 4,44$
ПВ-214	1,5	100	$0,67 \pm 0,08$	$20,17 \pm 3,62$	100	$20,83 \pm 3,61$
ПВ-221	1,5	100	$0,74 \pm 0,12$	$19,85 \pm 4,31$	100	$20,59 \pm 4,42$
Лидокаин	0,5	66,67	$1,25 \pm 0,25$	$10,08 \pm 1,25$	50	$11,33 \pm 1,31$
	1	66,67	$1,68 \pm 0,51$	$35,81 \pm 3,85$	50	$35,00 \pm 4,36$
Новокаинамид	6,7	66,67	$0,87 \pm 0,16$	$39,63 \pm 5,99$	66,67	$40,50 \pm 5,91$
Пропранолол	0,6	83,3	$1,25 \pm 0,25$	$18,50 \pm 1,55$	66,7	$19,75 \pm 1,65$
Амиодарон	1,5	83,33	$0,78 \pm 0,31$	$18,74 \pm 4,40$	66,66	$19,44 \pm 2,25$
	2	66,67	$1,12 \pm 0,31$	$12,63 \pm 4,99$	66,67	$13,75 \pm 5,07$
Верапамил	0,07	83,33	$1,85 \pm 0,35$	$22,95 \pm 5,45$	83,33	$24,80 \pm 5,76$

Примечание. * — отличия от контроля достоверны, $p < 0,01$.

Таблица 4. Влияние исследуемых соединений на течение хлорбариевой аритмии

Соединение	Доза, мг/кг	% развития аритмий	Время развития аритмий, с	Длительность аритмий, мин			% погибших животных	Длительность жизни, мин
				Общая	Для погибших животных	Для выживших животных		
Контроль (8)		100	7,5 ± 1,3	5,9 ± 1,7	7,2 ± 1,9	3,9 ± 2,9	75	7,3 ± 1,9
ПВ-168 (6)	1,2	66,7	10,0 ± 2,9	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,9	3,75	50	3,4 ± 0,9
ПВ-174 (6)	1,3	83,3	14,0 ± 1,0	10,8 ± 8,5	2,9 ± 0,2	22,5 ± 22,3	50	3,2 ± 0,2
ПВ-180 (6)	1,9	100	16,7 ± 4,4	7,4 ± 1,6	6,3 ± 0,9	9,3 ± 5,5	66,7	6,6 ± 0,9
ПВ-182 (6)	1,5	100	70,8 ± 54,9	6,5 ± 1,2	6,5 ± 1,2	—	100	7,7 ± 1,3
ПВ-185 (6)	1,3	100	9,0 ± 1,0	8,3 ± 1,4	8,3 ± 1,4	—	100	8,4 ± 1,4
ПВ-214 (6)	1,5	100	7,5 ± 1,1	9,6 ± 4,1	7,5 ± 2,5	0,9	83,3	11,4 ± 4,5
ПВ-221 (6)	1,5	100	11,7 ± 1,1*	8,9 ± 1,8	14,7 ± 0,6	6,2 ± 0,6	33,3	14,8 ± 1,3
Новокаинамид (6)	6,7	83,3	7,0 ± 1,2	8,3 ± 2,6	8,3 ± 2,6	—	83,3	8,4 ± 2,6
Пропранолол (6)	0,07	100	6,2 ± 1,2	25,3 ± 9,9	25,3 ± 9,9	—	100	13,2 ± 2,9
	0,5	83,3	10,0 ± 2,2	7,9 ± 4,3	3,7 ± 0,8	25,0	66,7	3,9 ± 0,8
Амиодарон (6)	2	83,3	12,0 ± 2,0	5,6 ± 1,7	4,1 ± 0,8	12,5	50	4,3 ± 0,8
	6	0	—	—	—	—	0	—
Верапамил (6)	0,07	100	6,7 ± 1,1	10,9 ± 2,9	11,9 ± 3,7	9,0 ± 0,0	66,7	12,0 ± 3,7
	1,0	66,7	5,0 ± 0,0	> 60	49,6	> 60	16,7	47,0

Примечание. * — отличия от контроля достоверны, $p < 0,01$. В скобках — число животных.

щества обнаруживают тенденцию к удлинению жизни морских свинок. Строфантин усиливает триггерную активность кардиомиоцитов, что способствует возникновению гетеротопных водителей ритма. Известно, что наиболее эффективными в лечении гликозидных аритмий являются антиаритмические средства I и II класса [3].

На модели адреналиновой аритмии исследованы два соединения, показавшие наибольшую активность на предыдущих моделях. В контрольной группе у всех животных в течение 5 с развивалась аритмия, и все животные погибали через $6,08 \pm 0,58$ мин. Соединение ПВ-168 не препятствовало развитию нарушений ритма, однако через $5,62 \pm 2,33$ мин восстанавливался синусовый ритм, и все животные были живы в течение 1 ч. Предварительное введение вещества ПВ-174 также не предотвращало развитие аритмий, но в 50 % случаев синусовый ритм восстанавливался через

$3,84 \pm 1,5$ мин и крысы выживали; остальные животные погибали в сроки, неотличимые от контрольных. Следовательно, оба соединения на данной модели обладают антиаритмическим действием, способствуя нормализации ритма у выживших животных и препятствуя гибели крыс. Данная модель считается специфической для выявления антиаритмических средств II класса.

Исследования острой токсичности проводили на белых мышках. Для соединения ПВ-168 острая токсичность была оценена по методу Литчфилда. LD_{50} составляет $689,75 \pm 0,04$ мкмоль/кг. Для соединения ПВ-174 токсичность была определена с учетом аппроксимации кривой по уравнению экспоненциальной зависимости. Этот метод не совсем корректен, но в связи с недостаточной растворимостью соединения не представляется возможным получить верхние точки кривой “доза-летальность” в эксперименте. Для ПВ-174

Таблица 5. Влияние тетрагидропирилопиразинов на течение аритмий, вызываемых введением строфантина

Соединение (n = 6)	Доза, мг/кг	Время начала аритмий, мин	Длительность аритмий, мин	Длительность жизни, мин
Контроль		0,58 ± 0,08	6,08 ± 0,88	6,67 ± 0,88
ПВ-168	1,2	2,50 ± 0,05**	51,33 ± 15,16*	53,83 ± 15,15**
ПВ-174	1,3	1,69 ± 0,28**	26,31 ± 10,41	28,00 ± 10,40
ПВ-180	1,9	1,33 ± 0,17**	14,17 ± 2,13**	16,00 ± 2,08*
ПВ-182	1,5	1,40 ± 0,13**	12,90 ± 1,31**	14,30 ± 1,42**
ПВ-185	1,3	1,21 ± 0,16**	9,24 ± 2,64	10,44 ± 2,65
ПВ-214	1,5	1,44 ± 0,28**	11,78 ± 5,87	13,23 ± 5,47
ПВ-221	1,5	1,39 ± 0,19**	12,85 ± 2,46**	14,24 ± 2,28*

Примечание. Отличия от контроля достоверны при: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица 6. Интегральные показатели эффективности и токсичности тетрагидропирролопиразинов

Соединение	ED ₅₀ , мкмоль/кг, крысы, внутривенно		LD ₅₀ , мкмоль/кг, мыши, внутривентрально	ТИ, усл,ед	
	Аконитиновая аритмия	Хлоркальциевая аритмия		Аконитиновая аритмия	Хлоркальциевая аритмия
ПВ-168	3,15 ± 0,12 (p = 97,77)	6,00 ± 0,29 (p = 86,68)	689,75 ± 0,04 (p = 97,81)	218	115
ПВ-174	1,71 ± 0,49 (p = 61,09)	1,62 ± 0,26 (p = 88,87)	3160,0 ± 0,0	1950	1848

LD₅₀ составляет 3160 мкмоль/кг. С учетом данных, полученных по антиаритмической активности производных тетрагидропирролопиразинов на моделях хлорид-кальциевой и аконитиновой аритмий, определены терапевтические индексы соединений (табл. 6). Терапевтические индексы классических антиаритмических средств не превышают 100, следовательно, производные тетрагидропирролопиразинов отличаются не только высокой эффективностью, но и низкой токсичностью.

Анализируя полученные материалы, можно предположить, что, так как исследуемые соединения проявляют антиаритмическую активность в большей или меньшей степени на всех использованных моделях аритмий, они в определенной мере обладают свойствами представителей четырех классов антиаритмических средств по классификации Williams.

ВЫВОДЫ

1. 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а]пиразины и их фумараты обладают антиаритмическими свойствами.

2. Введение арильных заместителей усиливает антиаритмическую активность соединений, алифатических и нафтилоксиметильных — понижает; α-нафтилоксиметильный радикал снижает антиаритмическую активность в большей степени, чем β-нафтилоксиметильный радикал.

3. Наиболее перспективны в качестве антиаритмических средств фумараты 2-(2'-гидрокси-2'-замещен-

ные)этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а]пиразинов, изучаемые под шифрами ПВ-168 и ПВ-174: они обладают высокой антиаритмической активностью и низкой токсичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Рига (1959).
2. Н. В. Каверина, С. Ю. Бердяев, Е. П. Кишук, О. Е. Пасхина, *Ведомости Фармакологического Комитета*, № 2, 11 – 19 (1998).
3. Б. Г. Катцунг, *Базисная и клиническая фармакология*, в 2-х т. Т. 1.
4. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, Д. С. Угдыжекова, *Экспер. и клин. фармакол.*, **58**(4), 26 – 28 (1995).
5. М. И. Миронова, *Автореф. дис... д-ра мед. наук*, Москва (1986).
6. М. Н. Мусин, *Автореф. дис... д-ра мед. наук*, Москва (1993).
7. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева, Е. И. Маевский, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 360 – 385.
8. Г. Н. Хрусталева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Ярославль (1978).
9. И. А. Юрвичюс, Л. В. Розенштраух, А. В. Юшманова, *Кардиология*, **XX**(8), 61 – 64 (1980).
10. P. Dorian, P. A. Penkoske, and F. X. Witkowski, *Can. J. Cardiol.*, **12**(4), 399 – 406 (1996).
11. C. B. Higgins, W. R. Roeske, J. S. et al., *Br. J. Radiol.*, **49**(588), 1023 – 1027 (1976).

Поступила 26.06.02

2-(2'-HYDROXY-2'-SUBSTITUTED) ETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROPYRROLO[1,2-a]-PYRAZINES: A NEW GROUP OF COMPOUNDS POSSESSING ANTIARRHYTHMIC ACTIVITY

O. V. Filippova¹, S. A. Kryzhanovskii², V. P. Peresada², A. M. Likhoshesterov², M. B. Vititnova², N. V. Kaverina², and K. M. Reznikov¹

¹ Pharmacology Department, Voronezh State Medical Academy, ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394000 Russia

² Laboratory of Circulation System Pharmacology, Zacusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Russia

The antiarrhythmic activity and acute toxicity of a series of 2-(2'-hydroxy-2'-substituted) ethyl-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazines were studied. Two most promising compounds (PV-168 PV-174) are characterized by a high antiarrhythmic activity, a broad spectrum of action, and low toxicity.