

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 2-(2'-ГИДРОКСИ-2'-ЗАМЕЩЕННЫХ)-ЭТИЛ-ОКТАГИДРОПИРРОЛО [1,2-а]ПИРАЗИНОВ

О. В. Филиппова¹, С. А. Крыжановский², В. П. Пересада², А. М. Лихошерстов²,
С. В. Ревенко¹, Н. В. Каверина², К. М. Резников¹

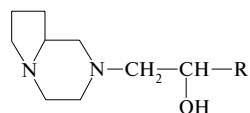
В работе исследованы антиаритмические свойства и токсичность ряда производных октагидропирроло [1, 2-а] пиразинов. Установлено, что среди этих веществ наиболее перспективно соединение с лабораторным шифром ПВ-238. Это соединение отличается высокой активностью, широким антиаритмическим спектром и низкой токсичностью.

Ключевые слова: антиаритмические средства, производные пиразинов

ВВЕДЕНИЕ

В течение ряда лет в ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН разрабатываются новые кардиотропные средства. В развитие этих исследований была синтезирована группа соединений, в которой обнаружен ряд веществ, способных предотвращать и купировать развитие аритмий, — гетероциклические соединения на основе производных пирролов, и в частности, 1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а] пиразины [8].

Целью данной работы явилось изучение антиаритмических свойств родственной группы соединений — 2-(2'-гидрокси-2'-замещенных) этил-октагидропирроло [1,2-а] пиразинов. 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные) этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-а] пиразины представляют собой вязкие высококипящие масла, не растворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Общая формула исследуемых соединений приведена на рисунке. В работе использованы соединения в виде солей fumarовой кислоты.



2-(2'-гидрокси-2'-замещенные) этил-октагидропирроло [1,2-а]пиразинов

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хлоридкальциевую и аконитиновую аритмии вызывали по стандартной методике [3]. Хлоридбариевую аритмию моделировали введением хлорида бария в дозе 35 мг/кг внутривенно [5]. Вышеперечисленные нарушения ритма воспроизводили на белых беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г, разделенных на серии по 6 – 10 животных, находящихся под наркозом (этаминал-натрия 40 мг/кг внутривенно). Строфантиную модель воспроизводили по стандартной методике [3] на морских свинках-самцах массой 450 – 500 г (этаминал-натрия 30 мг/кг внутривенно). Изучаемые соединения вводили за 5 мин до инъекции аритмогенного агента внутривенно в виде раствора объемом 0,1 мл на 100 г массы тела с постоянной скоростью введения. Влияние исследуемых соединений на

течение адреналиновой аритмии проводилось на модели, воспроизводимой на изолированном сердце крысы, перфузируемом по методу Лангендорфа раствором следующего состава: 140 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ NaHCO₃, 1 мМ MgCl₂, 2,5 мМ CaCl₂, 2 мМ трис-HCl (pH 7,4), 11 мМ глюкозы. Раствор насыщали кислородом и подогревали до 37 °С. Электрограмму сердца регистрировали при помощи пружинных электродов, соприкасающихся с миокардом желудочков. Аритмию моделировали путем добавления в перфузат адреналина в концентрации 36 мМ/л в течение 7 мин [6]. В опыте за 5 мин до моделирования аритмии сердце перфузировали раствором, содержащим исследуемые соединения в концентрации 28 мкМ/л. Такая же концентрация соединений содержалась в растворе с адреналином. Эталонные соединения вводили в эквимольных изучаемым соединениям и в среднетерапевтических дозах. Острую токсичность соединений определяли на 120 мышах обоего пола массой 18 – 20 г, разделенных на серии по 6 животных в каждой, по методу Литчфила [2, 7], вводя вещества внутрибрюшинно. Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На модели хлоридкальциевой аритмии активность исследуемых соединений убывает в порядке ПВ-238 > ПВ-237 > ПВ-234 > ПВ-226 > ПВ-227 (табл. 1, 2). Для наиболее активного соединения (ПВ-238) была определена доза ED₅₀, которая составляет 6,37 ± 0,59 (*p* = 97,76 %) мкМ/кг. При сравнении антиаритмического и антифибрилляторного эффектов обнаружено, что ПВ-238 не уступает по силе действия верапамилу и превосходит амиодарон, пропранолол и новокаиномид — эталонные антиаритмические средства. Следовательно, как следует из сравнения полученных данных с химическим строением исследуемых веществ (см. табл. 1, 2), для антиаритмического действия при хлоридкальциевой аритмии включение нафтилоксиметильных радикалов являлось более оптимальным, чем арильных. Исключение составил нитрофенилоксиметильный радикал — соединение ПВ-238, имеющее его в качестве заместителя, было максимально активным среди всех изученных веществ этого ряда на данной модели.

На модели аконитиновой аритмии исследуемые соединения по своей антиаритмической активности располагаются в следующем порядке: ПВ-234 > ПВ-227 > ПВ-237 ≈ ПВ-238 > ПВ-226. Последние три соединения не препятствуют развитию аритмий, но способст-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. К. М. Резников) Воронежской государственной медицинской академии, Воронеж, 394000, ул. Студенческая, 10.

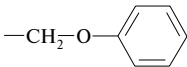
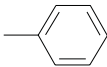
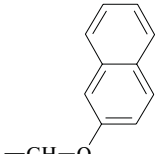
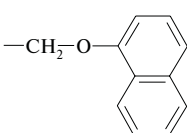
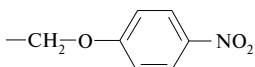
² ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

вуют выживанию животных. Соединение ПВ-234 не уступало по антиаритмической активности эталонным антиаритмическим средствам. Таким образом, на данной модели самым активным было соединение с нафтилоксиметильным заместителем (табл. 3).

На хлоридбариевой модели активность производных октагидропирролопиперазинов убывала в порядке ПВ-237 > ПВ-234 > ПВ-238. Вещество ПВ-227 не обладало антиаритмическим действием на данной модели, а соединение ПВ-226 не только не защищало крыс от развития аритмий, но и увеличивало смертность животных по сравнению с контролем. Из эталонных средств только амиодарон отличался большей антиаритмической активностью на данной модели аритмий. Как следует из приведенных данных (табл. 4), на модели хлоридбариевой аритмии наблюдалась большая активность нафтилоксиметильных и нитрофенилоксиметильного производных по сравнению с веществами, имеющими в качестве заместителей арильные радикалы.

При воспроизведении аритмии на изолированном сердце введение адреналина в перфузионный раствор вызывало развитие аритмий в 100 % случаев — в 20 % наблюдений фибрилляцию желудочков и в 80 % — желудочковую тахикардию. На фоне исследуемых веществ не было ни одного случая фибрилляции желудочков. Вещества ПВ-226 и ПВ-227 влияли на частоту и тяжесть аритмий незначительно — в 100 % наблюдалось развитие желудочковой тахикардии. Соединение ПВ-238 уменьшало частоту развития аритмий до 60 %, при этом в 20 % случаев самым тяжелым нарушением

Таблица 1. Химическое строение 2-(2'-гидрокси-2'-замещенные) этил- октагидропирроло [1,2-а]пиперазинов

Лабораторный код	Радикал R
ПВ-226	
ПВ-227	
ПВ-234	
ПВ-237	
ПВ-238	

ритма были желудочковые экстрасистолы, а в 40 % — желудочковая тахикардия.

На модели строфантиновой аритмии была исследована антиаритмическая активность соединения, проявившего наибольшую антиаритмическую активность на предыдущих моделях — вещество ПВ-238. Оно вызывало удлинение времени начала аритмии с

Таблица 2. Влияние производных октагидропирроло [1,2-а]пиперазинов на течение хлоридкальциевых аритмий (n = 6)

Серия	Доза, мг/кг	% развития аритмий	Время начала аритмий, с	Длительность аритмий, мин	% развития фибрилляции	% гибели	Длительность жизни, мин
Контроль		100	5,0 ± 0	1,21 ± 0,18	100	100	1,26 ± 0,18
ПВ-226	2	100	5,0 ± 0	0,83 ± 0,09	66,7	100	0,88 ± 0,09
	3	100	5,0 ± 0	1,03 ± 0,19	83,3	83,3	1,15 ± 0,22
ПВ-227	2	100	5,0 ± 0	0,74 ± 0,10	100	100	0,79 ± 0,10
	3	100	5,0 ± 0	1,03 ± 0,21	66,7	83,3	0,90 ± 0,12
ПВ-234	2	100	5,0 ± 0	1,13 ± 0,09	100	100	1,17 ± 0,08
	3	100	5,8 ± 0,8	1,38 ± 0,39	33,3	50	1,75 ± 0,63
ПВ-237	2	100	5,0 ± 0	1,44 ± 0,18	83,3	100	1,15 ± 0,24
	3	83,3	5,0 ± 0	1,70 ± 0,81	66,7	83,3	1,75 ± 0,8
ПВ-238	1	83,3	5,0 ± 0	1,15 ± 0,08	66,7	83,3	1,25 ± 0,22
	2	66,7	12,5 ± 2,5	4,30 ± 3,40	16,67	16,7	1,75 ± 0
	3	50	5,0 ± 0	1,98 ± 0,45	0	16,7	1,50 ± 0
Новокаинамид	6,5	83,3	14,0 ± 7,8	1,99 ± 1,03	66,67	66,7	1,06 ± 0,33
Пропранолол	0,06	100	5,0 ± 0	0,70 ± 0,06	100	100	0,75 ± 0,06
	0,6	66,7	5,0 ± 0	1,03 ± 0,22	16,7	50	1,08 ± 0,22
	2,0	66,7	5,0 ± 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 ± 9,0	6,48 ± 1,91	0	16,7	6,0 ± 0
Верапамил	0,07	83,3	5,0 ± 0	1,47 ± 0,30	16,7	33,3	24,80 ± 5,76
	1	50	5,0 ± 0	4,88 ± 1,55	0	16,7	8,0 ± 0

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

$0,58 \pm 0,08$ мин до $1,25 \pm 0,15$ мин ($p < 0,05$), а время жизни свинок в 2,6 раза — с $6,67 \pm 0,88$ мин до $17,33 \pm 2,59$ мин ($p < 0,05$).

Изучение острой токсичности наиболее активных из исследуемых соединений показало, что ЛД₅₀ составила для ПВ-234 — $116,33 \pm 4,39$ мг/кг, для ПВ-237 — $182,65 \pm 3,44$ мг/кг, и для ПВ-238 — $337,28 \pm 4,79$ мг/кг. Таким образом, менее токсично соединение ПВ-238. С учетом данных, полученных по антиаритмической активности на модели хлоридкальциевой аритмии, терапевтический индекс для ПВ-238 составил 96,0 усл.ед.

Как следует из полученных данных, наиболее активным и наименее токсичным было соединение ПВ-238, которое обладало выраженным антиаритмическим эффектом на модели адреналиновой, строфантинной и хлоридкальциевой аритмии, мало влияя на течение хлоридбариевой аритмии и практически не влияя на течение аконитиновой. Известно, что развитие хлоридкальциевых аритмий связано с тем, что избыток хлорида кальция вызывает деполяризацию кардиомиоцитов, способствуя образованию множества эктопических очагов автоматии и образование микро *re-entry*, что и обуславливает фибрилляцию желудочков. Дополнительный вклад в генез данного вида аритмий вносят холинергические и адренергические механизмы. Соответственно на данной модели наиболее эффективны препараты IV класса антиаритмических средств по классификации V. Williams и в меньшей степени I и II класса антиаритмических средств [3, 8]. При введении в организм аконитина происходит нарушение инактивации натриевых каналов, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации натрия. Это в свою очередь стимулирует натрий-кальциевый обмен, что приводит к повышению внутриклеточной

концентрации свободного кальция. В результате входящий ток превышает выходящий, уменьшается потенциал покоя, ускоряется медленная диастолическая деполяризация, замедляется скорость проведения импульса в сердечной мышце. Возникшие изменения потенциала действия и электрофизиологических параметров сердечной мышцы способствуют формированию гетеротопных очагов автоматии [10]. 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. Хлоридбариевая аритмия развивается вследствие селективной блокады ионами бария I_{kl}-каналов, что вызывает увеличение поступления кальция внутрь клетки во время потенциала действия, а, возможно, и в покое [11]. Одновременно под действием ионов бария повышается тонус симпатической нервной системы [12]. 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; эффективны также β-адреноблокаторы. Адреналин обладает аритмогенным действием за счет стимуляции β-адренорецепторов, что приводит к повышению автоматизма, вызывает образование эктопических очагов в миокарде, увеличивает скорость проведения возбуждения [1]. Данная модель специфична для выявления адренолитических свойств соединений, т.е. их принадлежности ко II классу антиаритмических средств. Строфантин проявляет аритмогенные свойства за счет гетеротопного повышения автоматизма и нарушения проведения импульса в миокарде желудочков. Известно, что

Таблица 3. Влияние производных октагидропирроло [1,2-а]пиразинов на течение аконитиновой аритмии (n = 6)

Серия	Доза, мкМ/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	$32,80 \pm 4,32$
ПВ-226	2	100	$1,75 \pm 0,67$	$29,88 \pm 4,56$	100	$31,63 \pm 6,10$
	3	100	$1,83 \pm 0,11$	$27,25 \pm 10,40$	66,7	$12,75 \pm 1,49$
ПВ-227	2	100	$2,10 \pm 0,60$	$32,26 \pm 3,94$	66,7	$34,36 \pm 5,24$
	3	83,3	$5,31 \pm 2,99$	$42,00 \pm 14,50$	16,7	17,0
ПВ-234	1	100	$1,55 \pm 0,25$	$19,75 \pm 9,15$	66,7	$21,30 \pm 7,45$
	2	83,3	$1,05 \pm 0,25$	$30,25 \pm 8,94$	50	$31,33 \pm 9,40$
	3	83,3	$8,80 \pm 4,47$	$20,60 \pm 5,75$	0	—
ПВ-237	2	100	$0,92 \pm 0,05$	$18,08 \pm 2,81$	100	$18,67 \pm 2,99$
	3	100	$0,92 \pm 0,05$	$23,50 \pm 6,03$	83,3	$24,40 \pm 6,07$
ПВ-238	2	100	$0,67 \pm 0,05$	$10,10 \pm 2,41$	100	$12,80 \pm 0,97$
	3	100	$1,54 \pm 0,69$	$18,19 \pm 3,76$	83,3	$19,00 \pm 3,87$
Лидокаин	0,5	66,7	$1,25 \pm 0,25$	$10,08 \pm 1,25$	50	$11,33 \pm 1,31$
	1	66,7	$1,68 \pm 0,51$	$35,81 \pm 3,85$	50	$35,00 \pm 4,36$
Новокаинамид	6,7	66,7	$0,87 \pm 0,16$	$39,63 \pm 5,99$	66,7	$40,50 \pm 5,91$
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	83,3	$0,78 \pm 0,31$	$18,74 \pm 4,40$	66,7	$19,44 \pm 2,25$
	2	66,7	$1,12 \pm 0,31$	$12,63 \pm 4,99$	66,7	$13,75 \pm 5,07$
Верапамил	0,1	83,3	$1,85 \pm 0,35$	$22,95 \pm 5,45$	83,3	$24,80 \pm 5,76$

Таблица 4. Влияние производных октагидропирроло [1,2-а]пиразинов на течение хлоридбариевых аритмий

Соединение	n	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-226	6	2	100	14,2 ± 3,5	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,6	—	100	4,9 ± 0,6
ПВ-227	6	2	100	12,5 ± 4,0	13,7 ± 9,3	4,5 ± 0,9	60,0	83,3	4,6 ± 0,9
ПВ-234	6	2	83,3	13,0 ± 1,2	1,6 ± 0,6	3,84	1,1 ± 0,4	16,7	4,0
ПВ-237	6	2	50	10,0 ± 2,9	8,7 ± 3,2	8,7 ± 3,2	—	50	10,5 ± 4,8
ПВ-238	6	2	83,3	9,0 ± 1,0	4,9 ± 0,7	4,9 ± 0,7	—	83,3	5,0 ± 0,7
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	0,1	100	6,2 ± 1,2	25,3 ± 9,9	25,3 ± 9,9	—	100	13,2 ± 2,9
	6	0,6	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	6	0	—	—	—	—	0	—
Верапамил	6	0,1	100	6,7 ± 1,1	10,9 ± 2,9	11,9 ± 3,7	9,0 ± 0	66,7	12,0 ± 3,7
	6	1,0	66,7	5,0 ± 0	> 60	49,6	> 60	16,7	47,0

наиболее эффективны в лечении гликозидных аритмий антиаритмические средства I и II класса [4].

Сравнение механизмов аритмогенеза, свойственных различным моделям нарушения ритма, с эффективностью ПВ-238 на этих моделях позволяет предположить, что соединение ПВ-238 по своим антиаритмическим свойствам может быть отнесено к антиаритмическим средствам II класса. Возможно, у соединения имеются также свойства антиаритмика IV класса.

ВЫВОДЫ

1. Среди 2-(2'-гидрокси-2'-замещенных) этил-октагидропирроло [1,2-а] пиразинов имеются вещества, обладающие антиаритмическими свойствами.

2. Наибольшей антиаритмической активностью и наименьшей токсичностью среди изученных производных октагидропирролопиразинов обладает соединение ПВ-238, имеющее в качестве заместителя нитрофенилоксиметильный радикал.

3. Соединение ПВ-238 по механизму действия, по-видимому, относится ко II классу антиаритмических средств, то есть, адrenoблокаторам.

ЛИТЕРАТУРА

1. О. М. Авакян, *Фармакологическая регуляция функции адrenoрецепторов*, Медицина, Москва (1988).

2. М. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Рига (1959).

3. Н. В. Каверина, С. Ю. Бердяев, Е. П. Кищук, О. Е. Пасхина, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 209 – 216.

4. Б. Г. Катцунг, *Базисная и клиническая фармакология*, т. 1.

5. М. И. Миронова, *Автореф. дис. докт. мед. наук*, Москва (1986).

6. К. М. Резников, О. В. Винокурова, В. В. Алабовский, А. А. Винокуров, *Экспер. и клин. фармакол.*, **57**(6), 31 – 33 (1994).

7. В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева, Е. И. Маевский, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000), сс. 360 – 385.

8. О. В. Филиппова, С. А. Крыжановский, В. П. Пересада и др., *VIII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы докладов*, Москва (2001), с. 630.

9. Г. Н. Хрусталева, *Автореф. канд. мед. наук*, Ярославль (1978).

10. И. А. Юрвичюс, Л. В. Розенштраух, А. В. Юшманова, *Кардиология*, **XX**(8), 61 – 64 (1980).

11. P. Dorian, P. A. Penkoske, and F. X. Witkowski, *Can. J. Cardiol.*, **12**(4), 399 – 406 (1996).

12. C. B. Higgins, W. R. Roeske, J. S. Karliner, et al., *Br. J. Radiol.*, **49**(588), 1023 – 1027 (1976).

Поступила 26.09.02

ANTIARRHYTHMIC PROPERTIES OF 2-(2'-HYDROXY-2')-SUBSTITUTED ETHYL-1,2,3,4-OCTAHYDROPYRROLO[1,2-a]PYRAZINES

O. V. Filippova¹, S. A. Kryzhanovskii², V. P. Peresada², A. M. Likhoshesterov², S. V. Revenko¹, N. V. Kaverina², and K. M. Reznikov¹

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

² Laboratory of Circulation System Pharmacology, Zakusov 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 ethyloctahydropyrrolo[1,2-a]pyrazines were studied. Two most promising compound (PV-238) is characterized by high antiarrhythmic activity, broad spectrum of action, and low toxicity.