

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГАМК И АКТИВАТОРОВ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

И. Н. Тюренков¹, В. Н. Перфилова²

В обзоре дан анализ клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих о противоаритмическом действии ГАМК и веществ с ГАМК-позитивным действием (фенибута, пирасетама, натрия оксипутирата, лития оксипутирата и др.) при различных нарушениях сердечного ритма. Механизм их антиаритмического действия обусловлен активацией центральной и периферической тормозной ГАМК-ергической системы, антигипоксическими, антиоксидантными и антистрессорными эффектами.

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) впервые была синтезирована в 1883 г., 67 лет спустя одновременно в двух лабораториях было открыто наличие аминокислоты в головном мозге млекопитающих. Интерес к этому соединению возрос, когда было обнаружено, что ГАМК оказывает тормозное влияние на передачу возбуждения в синапсах центральной и периферической нервной системы.

В результате изучения физиологических функций аминокислоты и ее метаболитов был установлен широкий спектр ее биологической активности, в том числе, участие в регуляции кровообращения. Для ряда веществ с ГАМК-позитивным действием было отмечено наличие у них наряду с гипо-, антигипертензивными и противоишемическими свойствами противоаритмического эффекта.

В развитии аритмий могут принимать участие различные патогенетические факторы: стрессорные воздействия, ишемия миокарда, нарушение электролитного баланса в сердечной мышце, активация перекисного окисления липидов и др. Установлено, что стрессорные воздействия могут приводить к развитию аритмий у здоровых людей и у лиц с функциональной и органической патологией сердца [30, 38]. Стресс снижает резистентность сердца к факторам, вызывающим экстрасистолию и фибрилляцию. Аритмическая реакция на психоэмоциональную нагрузку свидетельствует о слабости или неполноценности стресс-лимитирующих систем, обеспечивающих и реализующих защиту при стрессорных нагрузках. Показано, что активация стресс-лимитирующих систем предупреждает нарушения сократительной функции сердца и его электрической стабильности [32, 33, 48, 52, 66], ингибирование, наоборот, провоцирует аритмии. Например, блокада ГАМК-ергической системы, одной из

главных центральных стресс-лимитирующих систем, 3-меркаптопропионовой кислотой или бикакулином приводит к возникновению аритмий [49]. Внутрициклическое введение агониста ГАМК_A-рецепторов мусцимола повышает порог развития аритмий, возникающих при стимуляции гипоталамической области, а блокаторы ГАМК-рецепторов бикакуллин и пикротоксин уменьшают этот порог и вызывают развитие полиморфных желудочковых экстрасистол и желудочковую тахикардию [41, 63]. Есть данные, что стойкие аритмии могут быть вызваны выключением ГАМК-рецепторов переднего амигдаллярного ядра путем микроинъекции в него пенициллина [15].

В связи с вышеизложенным, представляется вполне оправданным и патогенетически обоснованным использование у больных с низкой толерантностью к стрессорным воздействиям фармакологических средств, активирующих стресс-лимитирующие системы организма [37]. В работе В. В. Скибицкого [31] показано выраженное антиаритмическое действие фенибута-агониста ГАМК_B-рецепторов у больных с идиопатическими (стрессорного происхождения) аритмиями. При применении фенибута у больных с желудочковой экстрасистолией наблюдалось снижение частоты пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, полное устранение или уменьшение числа экстрасистол. Препарат ацедипрол (натриевая соль вальпроевой кислоты) увеличивает содержание ГАМК в головном мозге и крови [59, 60] за счет ингибирования ГАМК-трансаминазы, что приводит к закономерному повышению функциональных возможностей ГАМК-ергической системы. Ацедипрол предупреждает нарушения сердечного ритма, вызванные у больных умственно-эмоциональной нагрузкой [20]. Антиаритмический эффект ацедипрола также, по-видимому, следует трактовать с позиций представлений об участии в аритмогенезе стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем организма. Лития оксипутират оказывает антиаритмическое действие у больных с желудочковой экстрасистолией на фоне аффективных расстройств [6].

¹ Кафедра фармакологии и биофармации факультета усовершенствования врачей (зав. — проф. И. Н. Тюренков) Волгоградской медицинской академии, Волгоград, 400001, ул. Пугачевская, 3.

² НИИ фармакологии МЗ РФ, Волгоград.

Гидазепам подавляет аритмогенный эффект стрессорной нагрузки у больных с нейроциркуляторной дистонией и ишемической болезнью сердца. Следует отметить способность препарата угнетать парную экстрасистолию, аллоритмию и ранние желудочковые экстрасистолии, что имеет большое практическое значение в свете данных о риске развития фибрилляции желудочков при желудочковых экстрасистолиях высоких градаций [20]. Таким образом, ГАМК-ергическая система может быть активирована опосредованно — через бензодиазепиновые рецепторы [43, 44, 46, 51, 55].

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что противоаритмический эффект фенибута, ацедипрола и гидазепама реализуется посредством активации ГАМК-ергической системы и антистрессорного механизма действия, который заключается, очевидно, в ограничении патологического адренергического компонента стресс-реакции [21].

Общепризнана большая роль в развитии сердечных аритмий ишемического (в том числе и реперфузионного) повреждения миокарда [16, 39, 45, 57].

Применение ГАМК и вальпроата натрия предупреждает аритмии и фибрилляцию сердца при острой ишемии и реперфузии миокарда [3, 21]. Пирацетам ингибирует развитие желудочковой экстрасистолии и тахикардии, вызванные экспериментальным инфарктом миокарда [12 – 14]. Пикамилон в условиях окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии уменьшает выраженность и продолжительность тахикардии и экстрасистолии. Лития оксибутират оказывает противофибрилляторное действие при острой ишемии миокарда, вызванной высокой перевязкой коронарной артерии, и реперфузии коронарной артерии [5]. ГОМК — один из конечных тормозных метаболитов ГАМК — купирует желудочковые экстрасистолии, оказывает превентивное действие при фибрилляциях желудочков сердца, индуцированных инфарктом миокарда [2], нормализует нарушенный ритм сердца, несколько увеличивая ЧСС при брадикардии и уменьшая ее при тахикардии [4, 24, 40].

Соединения РГПУ-147 и РГПУ-149 — аналоги ГАМК — в условиях реперфузии коронарной артерии при экспериментальной ишемии миокарда также предотвращают возникновение фибрилляции желудочков и снижают смертность животных [8, 35, 36].

Известно, что ключевые звенья в этиологии ишемии и реперфузии занимает внутриклеточный ацидоз, интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышение уровня свободных радикалов и перекисей [22, 39, 58, 65, 68, 69]. ГАМК и ГАМК-активирующие вещества обладают антиоксидантными и антигипоксическими свойствами [1, 11, 23, 26, 56, 61, 64, 67, 71]. Пирацетам снижает содержание малонового диальдегида в инфарктной, перинфарктной и “интактной” зонах миокарда собак [13]. ГАМК устраняет и предотвращает центральные вазо-

констрикторные эффекты малонового диальдегида [23]. Натрия оксибутират, лития оксибутират, пирацетам и фенибут повышают содержание оксигемоглобина, замедляют нарастание отношения лактат/пируват в крови, оттекающей из коронарного синуса, создают кислородный резерв в миокарде, ингибируют ПОЛ [17, 26]. Соединение РГПУ-147 в условиях ишемического повреждения миокарда оказывает корригирующее влияние на развитие окислительного стресса, в значительной мере предупреждая накопление продуктов ПОЛ и повышая уровень антиоксидантной защиты сердца [8, 9].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в условиях ишемии и реперфузии противоаритмические и противофибрилляторные эффекты ГАМК и веществ с ГАМК-позитивным действием реализуются, вероятно, посредством антиоксидантного и антигипоксического механизма.

Известно, что одним из патогенетических механизмов возникновения или усугубления электрической нестабильности сердца является электролитный дисбаланс. В эксперименте используют несколько моделей, отражающих патогенез такого рода нарушений сердечного ритма: аконитиновая модель обусловлена открытием Na-каналов; в условиях хлоридбариевой модели ионы Ba^{2+} , снижая в диастолической части сердечного цикла проводимость сарколеммы для ионов K^+ , способствуют тем самым преобладанию потоков Na^+ , мигрирующих из межклеточного пространства в саркоплазму миоцитов; хлоридкальциевая модель провоцирует нарушение сердечного ритма посредством избыточного вхождения Ca^{2+} в кардиомиоциты и клетки проводящей системы сердца; строфантинная модель отражает метаболические нарушения в миокарде, аналогичные интоксикации сердечными гликозидами, и изменяет внутриклеточный баланс калия и кальция.

Внутрижелудочковое введение ГАМК оказывает противоаритмическое действие при нарушениях сердечного ритма, вызванных введением аконитина, оубаина, повышает пороговые дозы аконитина, вызывающие желудочковую тахикардию, фибрилляцию желудочков и остановку сердца, снижает продолжительность желудочковых тахикардий, количество случаев летальной фибрилляции желудочков сердца в экспериментах на мышах, крысах, морских свинках. ГАМК повышает пороговые дозы аконитина, вызывавшие желудочковую тахикардию, фибрилляцию и остановку сердца на изолированных сердцах крыс, перфузируемых по Лангендорфу [42, 47, 50, 53, 54, 70], подавляет фибрилляцию желудочков сердца, оказывая прямое воздействие на пейсмекерные клетки синусового узла. Антиаритмические эффекты ГАМК обусловлены, вероятно, с одной стороны депримирующим влиянием ее на экстракардиальный адренергический аппарат, а с другой — прямым кардиотропным действием [62]. Лития оксибутират проявляет выраженное антиарит-

мическое (противофибрилляторное) действие при аритмиях центрального (введение строфантина, бария хлорида и аконитина в 4-й желудочек мозга кошек) и периферического (на строфантиновой, хлоридкальциевой и хлоридбариевой моделях аритмий у различных видов животных) происхождения [5, 7, 34]. Центральное действие лития оксибутирата может быть обусловлено накоплением его в гипоталамусе, тормозным влиянием на корковые и стволовые структуры и кардиоваскулярные нейроны “сердечного центра” продолговатого мозга, участвующие в генезе аритмий [18, 27, 29]. Периферическое действие препарата реализуется, вероятно, через способность его изменять натриевый, калиевый и кальциевый трансмембранные ионные токи [7]. Натрия оксибутират и диазепам предотвращают нарушения электрической стабильности сердца при строфантиновой интоксикации, повышают пороговую аритмогенную дозу строфантина. Одним из вероятных механизмов этого действия является нормализация баланса калия в клетке. ГОМК и диазепам уменьшают частоту возникновения и продолжительность аритмий, вызванных хлоридом кальция [10]. Соединения РГПУ-130 и РГПУ-147 оказывают выраженное противоаритмическое действие на различных моделях предсердных, желудочковых и смешанных аритмий [8, 25, 35, 36]. В экспериментах на изолированных сердцах крыс показано, что введение вальпроата натрия в перфузат оказывает выраженное антиаритмическое действие при острой ишемии и реперфузии миокарда [19]. Вегетативная блокада сердца с помощью пропранолола и атропина не устраняла противоаритмическое действие феназепам и гидазепам [32]. Они увеличивали эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения. Эти данные подтверждают наличие прямого кардиотропного эффекта у ГАМК-ергических соединений.

Таким образом, вещества, активирующие ГАМК-ергическую систему, оказывают антиаритмическое действие при нарушениях электрической стабильности сердца различного генеза. В механизме предотвращения нарушений сердечного ритма участвуют как центральные ГАМК-ергические структуры, так и периферический аппарат. На основании представленных данных можно считать целесообразным поиск противоаритмических препаратов среди веществ с ГАМК-ергическим действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Акопян, О. П. Соцкий, Г. А. Овечьян *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 40 – 43 (1996).
2. А. С. Бабаджанов, *Автореф. дис: канд. мед. наук*, Ташкент (1982).
3. Л. М. Белкина, Н. Б. Корчажкина, Ю. Г. Камскова, Н. А. Фомин, *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 18 – 21 (1997).
4. С. Д. Ващенко, *Труды Омского медицинского института*, Омск (1983), с. 27 – 32.
5. П. А. Галенко-Ярошевский, К. С. Шадурский, А. В. Тихонов, *Фармакол. и токсикол.*, 47(2), 54 – 59 (1984).
6. П. А. Галенко-Ярошевский, М. В. Покровский, В. В. Скибицкий, *Фармакол. и токсикол.*, 49(5), 63 – 67 (1986).
7. П. А. Галенко-Ярошевский, А. А. Столярчук, Б. И. Любимов и др., *Фармакол. и токсикол.*, 51(5), 115 – 119 (1988).
8. О. Ю. Гречко, *Автореф. дис: канд. мед. наук*, Волгоград (2000).
9. В. И. Закревский, И. Н. Тюренков, О. Ю. Гречко и др., *Тезисы Всероссийской научной конференции “Азотсодержащие гетероциклы: синтез, свойства, применение”*. Астрахань (2000), сс. 34 – 35.
10. Р. А. Камбург, И. Е. Зимакова, *Фармакол. и токсикол.*, 45(4), 16 – 19 (1982).
11. Ковалев Г. В., Гурбанов К. Г., Тюренков И. Н. и соавт., *Фармакол. и токсикол.*, 36(1), 38 – 41 (1983).
12. В. И. Кресюн, Л. С. Кравченко, Л. Л. Кадырова, *Фармакол. и токсикол.*, 53(2), 29 – 31 (1990).
13. В. И. Кресюн, Л. С. Кравченко, Л. Л. Кадырова, *Пат. физиол.*, № 3, 14 – 16 (1993).
14. В. И. Кресюн, Л. С. Кравченко, Л. Л. Кадырова, *Бюл. экпер. биол.*, № 2, 569 – 571 (1995).
15. Г. Н. Крыжановский, Ю. И. Пивоваров, *Бюл. экпер. биол.*, № 5, 26 – 29 (1982).
16. П. Ф. Литвицкий, В. А. Сандриков, Е. А. Демуров, *Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда*, Медицина, Москва (1994).
17. Д. М. Ломтадзе, И. Б. Цорин, Е. Ю. Чиркова и др. *Фармакол. и токсикол.*, 53(2), 31 – 34 (1990).
18. Б. И. Любимов, Н. С. Толмачева, Р. У. Островская, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 273 – 276 (1980).
19. Ф. З. Меерсон, Е. В. Шабунина, М. Г. Пшенникова и др., *Кардиология*, № 4, 87 – 89 (1987).
20. Ф. З. Меерсон, В. В. Скибицкий, *Кардиология*, 32(4), 25 – 30 (1992).
21. Ф. З. Меерсон, В. В. Скибицкий, Т. Р. Петрова, *Кардиология*, 31(11), 54 – 57 (1991).
22. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, А. Ф. Сафина, *Успехи современной биологии*, № 3, 362 – 370 (1997).
23. С. А. Мирзоян, В. П. Акопян, А. А. Манукян *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 16 – 17 (1994).
24. В. В. Оноприев, *Автореф. дис: канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1994).
25. В. Н. Перфилова, В. В. Ковтун, *Тезисы докладов 1-го съезда Российского научного общества фармакологов*, Волгоград (1995), с. 324.
26. В. Е. Погорелый, М. Д. Гаевый, Р. Р. Миргуев и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 19 – 21 (1995).
27. В. М. Покровский, *Нервная регуляция в деятельности сердца*, Краснодар (1981).
28. З. А. Рижинашвили, С. П. Голицын, В. В. Хармелашвили и др., *Кардиология*, № 6, 68 (1981).
29. А. С. Саратиков, Л. П. Алексеева, В. П. Агаркова и др., *Фармакол. и токсикол.*, № 4, 353 – 356 (1980).
30. Б. А. Сидоренко, В. Н. Ревенко *Психозоматическое напряжение и ишемическая болезнь сердца*, Москва (1988).
31. В. В. Скибицкий, *Кардиология*, 27(5), 48 – 52 (1987).
32. В. В. Скибицкий, *Автореф. дис.: докт. мед. наук*, Москва (1993).
33. В. В. Скибицкий, С. Г. Канорский *Кардиология*, 33(6), 45 – 49 (1993).
34. А. В. Тихонов, *Автореф. дис.: канд. мед. наук*, Ростов-на-Дону (1985).
35. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, О. Ю. Гречко и др., *Тезисы докладов VI Национального конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (1999), сс. 71 – 72.
36. И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, О. Ю. Гречко и др., *Тезисы докладов VII Национального конгресса “Человек и лекарство”*, Москва (2000), с. 553.

37. И. Н. Тюренков, К. Г. Гурбанов, Г. И. Пупышева, *Нейрофармакология (новые препараты в неврологии)*, Ленинград (1980), сс. 170 – 172.
38. Б. М. Федоров, *Стресс и система кровообращения*, Москва (1991).
39. А. В. Шабалин, Ю. П. Никитин, *Кардиология*, № 3, 4 – 9 (1999).
40. В. М. Яковлев, Л. Б. Иткин, С. Д. Ващенко, *Тезисы докладов рабочего совещания Всероссийского научного общества кардиологов и научного Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям МЗ СССР*, Кострома (1983), сс. 84 – 85.
41. С. М. Bernards and A. A. Artru, *Anesthes*, **78**(5), 902 – 910 (1993).
42. B. Birnir, A. B. Everitt, M. S. F. Lim, et al., *Journal of Membrane Biology*, **174**, 21 – 29 (2000).
43. M. C. Breschi, C. Martini, R. Scatizzi, et al., *Life-Sci*, **57**(11), 1131 – 1140 (1995).
44. G. Campiani, I. Fiorini, M. P. De-Filippis et al., *J. Med. Chem.*, **39**(15), 2922 – 2938 (1996).
45. J. G. Coghlan, W. D. Flitter, C. D. Ilsley et al., *Lancet*, **338**(2), 1145 – 1146 (1992).
46. M. C. Collado, J. Beleta, E. Martinez, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **123**(6), 1047 – 1054 (1998).
47. A. Crambes, L. Monassier, D. Chapleau et al., *Hypertens*, **27**(1), 148 – 154 (1996).
48. J. A. Di Micco, K. Gale, et al., *Science*, **204**(4397), 1106 – 1109 (1979).
49. J. A. Di Micco and V. M. Abshire, *Brain Res*, **402**(1), 1 – 10 (1987).
50. C. Dong and F. S. Werblin, *J. Neurophysiol*, **73**(2), 916 – 919 (1995).
51. M. R. Farmer, J. C. Vaile, F. Osman, et al., *Clin. Sci. Colch.*, **95**(3), 241 – 248 (1998).
52. N. A. Flores, N. V. Goulieimos, M. J. Seghatchian et al., *Cardiovasc. Res.*, **28**(11), 1662 – 1671 (1994).
53. R. F. Halliwell, P. Thomas, D. Patten, et al., *European Journal of Neuroscience*, **11**, 2897 – 2905 (1999).
54. V. Jayaraman, S. Thiran and C. P. Hess, *Biochemistry*, **38**, 11372 – 12378 (1999).
55. R. E. Johnson, P. J. Silver, R. Becker et al., *J. Med. Chem.*, **38**(14), 2551 – 2556 (1995).
56. R. A. Kahn, M. Panah, and J. Weinberger, *Anest. & Analg.*, **84**(5), 997 – 1003 (1997).
57. Y. V. Ladilov, B. Siegmund, C. Balsler et al., *Circ. Res.*, **80**(1), 69 – 75 (1997).
58. S. Lau, N. Patnaik, M. R. Sayen et al., *Circ.*, **96**(7), 2287 – 2294 (1997).
59. W. Loerscher and D. Schmidt, *Epilepsia*, **21**, 611 – 615 (1980).
60. W. Loerscher and M. Vetter, *Neurosci. Lett.*, **47**, 325 – 331 (1984).
61. L. Monassier, E. Tibirica, J. C. Roegel et al., *Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol.*, **352**(5), 550 – 556 (1995).
62. T. Narahashi, *Adv-Neurol.*, **79**, 457 – 480 (1999).
63. J. C. Roegel, N. Yannoulis, W. De-Yong, et al., *Naunyn-Schmiedebergs-Arch-Pharmacol.*, **354**(5), 598 – 605 (1996).
64. R. Sah and R. D. Schwartz-Bloom, *Neurosci.*, **19**(21), 9209 – 9217 (1999).
65. J. Simmons, H. J. Willens, and K. M. Kessler, *Chest*, **107**(6), 1732 – 1743 (1995).
66. J. E. Skinner, *Stress and Heart Disease*, R. E. Beamish, et al. (eds.), Boston (1985), pp. 44 – 59.
67. E. Tibirica, M. Catelli, M. A. Lessa, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **115**(7), 1331 – 1335 (1995).
68. F. A. Van Nieuwenhoven, R. J. Musters, and J. A. Post, *J. Mol. Cel. Cardiol.*, **28**(7), 1429 – 1434 (1996).
69. T. L. Vanden Hoek, C. Li, Z. Shao et al., *J. Mol. Cel. Cardiol.*, **29**(9), 2571 – 2583 (1997).
70. L. Y. Wang, T. Wu, R. Z. Li et al., *Chung-Kuo-Yao-Li-Hsueh-Pao.*, **13**(5), 423 – 427 (1992).
71. G. Wright and V. Reichenbecher, *Exp. Cell Res.*, **446**(2), 443 – 450 (1999).

Поступила 14. 05.2001

THE ANTIARRHYTHMOGENIC PROPERTIES OF GABA AND GABAERGIC SYSTEM ACTIVATORS

I. N. Tyurenkov and V. N. Perfilova

Pharmacology and Biopharmacy Chair, Department of Postgraduate Medical Training, Volgograd State Medical Academy, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400066 Russia

Clinical and experimental data available in the literature are summarized, which are indicative of the antiarrhythmogenic properties of GABA and substances possessing GABA-positive activity (phenibut, piracetam, sodium hydroxybutyrate, lithium hydroxybutyrate, etc.). The antiarrhythmic effects are manifested in various cases of the heart rhythm violation. The mechanism of this action is related to activation of the central and peripheral retarding GABAergic system, as well as to antihypoxant, antioxidant, and antistressor effects.