

MECANISMUL EFECTULUI ANTIANGINOS AL NITROGLICERINEI

Margit Főrika

Acţiunea antianginoasă a nitroglicerinei a fost pînă de curînd admisă că se realizează prin coronarodilataţie, fapt care a şi fost demonstrat, atît la oameni sănătoşi, cît şi la animale sănătoase de experienţă (4, 12).

Gorlin şi colab. (10) au fost primii, care au arătat că nitroglicerina scade debitul coronarian la bolnavii suferînd de scleroză coronariană şi prin urmare acţiunea antianginoasă nu poate fi rezultatul unei coronarodilataţii. Nici astăzi nu există o părere unanim acceptată asupra mecanismului de acţiune al nitroglicerinei, lucru ce poate fi parţial explicat prin faptul că locul de acţiune al substanţei este multiplu. Astfel, în producerea efectului antianginos au rol atît modificările survenite la nivelul circulaţiei sistematice, cît şi cele de la nivelul vaselor coronare, precum şi modificarea consumului de oxigen al miocardului. Efectul antianginos al substanţei şi mecanismul prin care acesta se realizează, depinde de doza nitroglicerinei, de calea de administrare şi de starea arterelor coronare, luînd în considerare că arterele sclerozate nu se pot dilata.

Efectul nitroglicerinei asupra circulaţiei sistematice

Conform datelor recente din literatură, în producerea efectului antianginos al nitroglicerinei rolul hotărîtor îl au modificările survenite în circulaţia sistematică. Din aceste date rezultă că acţiunea substanţei variază la nivelul diferitelor teritorii arteriale. Astfel nitroglicerina măreşte distensibilitatea vaselor mari (8, 9), produce o vasoconstricţie în teritoriul splanchnic, iar la nivelul arterelor pulmonare determină o vasodilataţie (8, 13) cu scăderea presiunii arteriale pulmonare şi consecutiv o reducere a muncii ventriculului drept (19). Asupra venelor mari şi mici produce o dilataţie, volumul membrului superior mărindu-se în mod considerabil deja la 3 minute după administrarea nitroglicerinei şi la 5 minute după administrarea pentaeritroltetranitratului (11) fără creşterea debitului circulator. Russek şi colab. (24) au efectuat electrocardiograma de efort, la 150 de bolnavi, care au primit înaintea probei 0.4 mg nitroglicerină. Autorii au observat că modificările ischemice se accentuează la 10% dintre bolnavi. Dozele mai mari de nitroglicerină au provocat modificări electrocardiografice şi mai pronunţate şi la un număr mai mare de cazuri. Fenomenul a fost explicat de autori în felul următor: nitroglicerina produce o vasodilataţie periferică, datorită căreia sîngele se acumulează în membrele inferioare, astfel scăzînd întoarcerea venoasă şi debitul cardiac, iar ca urmare apare o hipotensiune arterială însoţită de tahicardie, care determină scăderea irigaţiei coronarelor. Despre acţiunea hipotensivă a nitroglicerinei se găsesc multe referiri în literatura de specialitate. Scăderea tensiunii arteriale este accentuată mai ales în poziţie ortostatică (10, 21, 23, 24). Sint semnalate după doze terapeutice administrate la anginoşi în afară de colaps vascular, chiar şi cazuri de infarcte miocardice fatale (17, 21, 24, 26). Pentru prevenirea complica-

țiilor, autorii recomandă (21, 24, 26) folosirea dozelor mai mici (0,25—0,3 mg) și numai dacă acestea sînt ineficace, să se treacă la doze mai mari atrăgînd atenția bolnavului ca medicamentul să fie luat în poziție clinostatică. La determinarea dozelor este foarte importantă vîrsta bolnavului, cît și prezența semnelor de arterioscleroză pentru că în acest caz pericolul apariției complicațiilor este și mai mare (26)

Acțiunea nitroglicerinei asupra circulației coronare

Părerile în legătură cu acțiunea nitroglicerinei asupra circulației coronariene sînt contradictorii. După *Lueb* și colab. (16) la oameni sănătoși, drogul crește debitul coronarian în mod semnificativ, însă la bolnavi cu angină pectorală această creștere nu mai are loc. Conform cercetărilor lui *Bernstein* și colab. (2), administrarea sublinguală a 0,4 mg de nitroglicerină scade debitul coronarian, dar totodată scade și munca ventriculului stîng, precum și consumul de oxigen al miocardului. Rezistența vasculară în aria coronariană nu este influențată nici la oamenii sănătoși, nici la bolnavii cu scleroză coronariană. *Lichten* și colab. (15), administrînd aceleași doze de nitroglicerină și tot pe cale sublinguală observă scăderea presiunii sanguine medii din aortă cu 21% la sănătoși, respectiv cu 17% la bolnavii cu scleroză coronariană. Concomitent, debitul coronarian scade la sănătoși cu 23%, iar la cei cu scleroză coronariană cu 17%, rezistența vasculară nefiind însă modificată. În schimb dacă substanța se administrează direct în circulația coronariană (2, 15), se constată scăderea rezistenței vasculare și creșterea debitului cu 64% la sănătoși, respectiv cu 34% la bolnavii cu scleroză coronariană. Cercetările efectuate pe animale de experiență confirmă rezultatele obținute la om, furnizînd date noi asupra mecanismului de acțiune al nitroglicerinei. Astfel *Rees* și colab. (22), *Bernstein* și colab. (2) după administrarea i. v. a nitroglicerinei la cîini, observă creșterea debitului coronarian, scăderea travaliului ventriculului stîng și scăderea consumului de oxigen al miocardului. Administrarea intracoronariană a substanței produce o scădere a rezistenței vasculare cu creșterea debitului coronarian. *McGregor* și colab. (7, 18) studiînd efectul nitroglicerinei și al dipiridamolului la cîini, constată că nitroglicerina scade rezistența vasculară la nivelul arterelor coronare mai mari, dar nu modifică tonusul arteriolelor. După părerea autorilor, prin acest mecanism nitroglicerina favorizează dezvoltarea circulației colaterale. Fapt care a fost dovedit în felul următor: s-a provocat la cîini o ocluzie coronariană progresivă, realizată în decurs de 3 săptămîni, în care timp apariția necrozei a fost împiedicată datorită dezvoltării unei circulații colaterale. După mai multe luni, canulind vasul în segmentul distal față de ocluzie, autorii au studiat circulația teritoriului ischemizat sub acțiunea nitroglicerinei și a dipiridamolului și au constatat că pe lîngă o presiune aortică constantă, nitroglicerina crește irigația acestui teritoriu. În schimb dipiridamolul a diminuat irigația sanguină prin colateralele din zona ischemiată, circulația crescînd numai în teritoriile sănătoase, datorită unei vasodilației arteriolelor. Determinarea tensiunii oxigenului în teritoriul ischemizat și în cel sănătos, a dat rezultate asemănătoare. Sub efectul nitroglicerinei tensiunea oxigenului crește în teritoriul ischemizat și nu se modifică în zonele sănătoase, în timp ce dipiridamolul are efect invers.

Efectul nitroglicerinei asupra travaliului cardiac, asupra consumului de oxigen și al metabolismului miocardic

După datele lui *Najmi* și *Grigg* (19) la bolnavii cu insuficiență coronariană, nitroglicerina scade travaliul ventriculelor cordului (2) prin scăderea presiunii din artera pulmonară și aortă. Sub efectul drogului diametrul inimii se micșorează semnificativ atît în repaus, cît și în timpul efortului (3). Consumul de oxigen al miocardului scade atît la om (2, 22) după administrarea sublinguală de nitroglicerină, cît și la animale după administrarea ei pe cale i. v. Diminuarea consumului de oxigen este determinată în primul rînd de scăderea travaliului

cardiac, dar după cercetările mai noi, în producerea acestui efect intervine și acțiunea directă a substanței asupra miocardului. Astfel Penn (27) a pus în evidență pe cordul izolat de iepure faptul, că refacerea contractilității după o perioadă de anoxie este favorizată prin nitritul de sodiu și prin dipiridamol. Datele recente ale lui Raab și colab. (cit. de 13), arată că în acest sens un rol oarecare l-ar avea o modificare a efectului catecolaminelor asupra miocardului deși referitor la legătura dintre nitriți și catecolamine există date contradictorii în literatură. După cercetările lui Kobayashi și colab. (14), sub efectul nitroglicerinei este mai accentuată inactivarea catecolaminelor. Aoyama (1) în schimb a demonstrat că după administrarea nitroglicerinei, crește cantitatea de noradrenalină și dopamină în miocard. Recent Ogawa și colab. (20) observă o scădere semnificativă a activității monoaminoxidazei în mușchiul cardiac atât in vivo cât și in vitro.

Rezumând datele expuse cu privire la acțiunea antianginoasă a nitroglicerinei, reținem următoarele:

— Efectul antianginos al nitroglicerinei se realizează atât prin modificările survenite în circulația sistemică, cât și prin acțiune asupra coronarelor și miocardului.

— La nivelul circulației periferice substanța produce o vasodilație predominant venoasă, cu acumularea sângelui în aceste teritorii, determinând scăderea întoarcerii venoase, a debitului cardiac, a travaliului ventriculelor, precum și a consumului de oxigen al miocardului.

— Producind o vasodilație la nivelul arterelor coronare mai mari, substanța intensifică irigația prin anastomozele intercoronare și favorizează dezvoltarea circulației colaterale în teritoriile ischemice.

Sosit la redacție: 5 mai 1968

Bibliografie

1. AOYAMA S.: Jap. Heart. J. (1965), 6, 4, 335; 2. BERNSTEIN L., FRIESINGER G. C., LICHTLEN P. R., ROSS Z. S.: Circulation (1966), 33, 1, 107; 3. BOUSVAROS G. A., CAMPBELL J. E., MCGREGOR M.: Brit. Heart. J. (1966), 28, 3, 331; 4. BRACHFELD N., BOZER J., GORLIN R.: Circulation (1959), 19, 697; 5. CHRISTENSEN B., KARLEFORS T., WESTLING H.: Brit. Heart. J. (1965), 27, 4, 511; 6. DEWAR H. A., GRIMSON T. A.: Brit. Heart. J. (1950), 12, 54; 7. FAM. V. R., MCGREGOR M.: Circ. Res. (1964), 15, 355; 8. FERRER M. J., BRADLEY E. E.: Circulation (1966), 33, 3, 357; 9. GENSINI G. G., DI GIORGI S., MURAD-NETTO S., BLACK A.: Angiology (1962), 13, 550; 10. GORLIN R., BRACHFELD N., McLEOD C., BOPP P.: Circulation (1959), 19, 705; 11. JOHNSON G., HENNING M., ABLAD B.: Scand. J. Clin. lab. Invest. (1965), 17, 6; 12. JOHNSON P. C., SEVELIUS G.: J.A.M.A. (1960), 173, 1231; 13. KLEINERMAN L.: Cardiopatiile isch. coronariene. Ed. Med. București 1966; 14. KOBAYASHY T., KAYIHARA T și colab.: Jap. Heart. J. (1966), 7, 5, 430; 15. LICHTEN P., ROSS R. S., FRIESINGER B. C.: Cardiologia (1966), 48, 371; 16. LUEBS E. D., COHEN A., ZALESKI E. J., BRING R. J.: Amer. J. Cardiol. (1966), 17, 4, 535; 17. LUETH H. C., HANKS T. G.: A.M.A. Arch. Intern. Med. (1938), 62, 97; 18. MCGREGOR M., FAM W.: Bull. M. J. Acad. Med. (1966), 42, 11, 940; 19. NAJMI M., GRIGG YR. și colab.: Circulation (1967), 35, 1, 46; 20. OGAWA K., GUDBJARNASON S., BING R. J.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1967), 155, 3, 449; 21. PRODGER S. H., AYMAN D.: Amer. J. Med. Sci. (1932), 184, 480; 22. REES J. R., REDDING V. J., ASHFIELD R. și colab.: Brit. Heart. J. (1966), 28, 3, 374; 23. RESTALL P. A., SMIRK F. H.: Brit. Heart. J. (1952), 14, 1; 24. SPRAGUE H. B., WHITE P. D.: Med. Clin. North Am. (1933), 16, 895; 25. RUSSEK H. J., URBACH K. F., ZOHMAN B. L.: J.A.M.A. (1955), 158, 1017; 26. VAGN RONNOV-JESSEN: Acta Med. Scand. (1963), 174, 4, 27. PENN R. G.: Br. J. Pharmac. Chemoth. (1965), 24, 253.