

## ASPECTE FARMACOLOGICE ALE TRATAMENTULUI MEDICAMENTOS ACTUAL AL INFARCTULUI MIOCARDIC

dr. Gh. Feszt, dr. Margareta Főrika

Problema tratamentului medicamentos al infarctului miocardic (IM) prezintă o importanță practică deosebită, datorită incidenței mereu crescînde a acestei afecțiuni și al prognosticului atît de nefavorabil al complicațiilor sale. În ultimii ani au apărut o serie de lucrări care aprofundează aspectele farmacodinamice ale substanțelor utilizate în acest scop și contribuie la evaluarea clinică sau la reconsiderarea valorii terapeutice a diferitelor medicații. Considerăm că este deosebit de actual de a trece în revistă aceste achiziții, prezentînd sintetic datele esențiale mai noi cu privire la mecanismele de acțiune fundamentale și efectele hemodinamice ale principalelor medicamente aplicate în tratamentul infarctului.

1. *Calmarea durerii și a stării de anxietate* impune de obicei administrarea analgeticelor puternice din grupa opiaceelor sau a noilor derivați sintetici (pentazocina, prinadol, fentanil). Morfinei i se reproșează că ar avea efecte hemodinamice nedorite ca hipotensiunea, scăderea rezistenței periferice și a debitului cardiac, diminuarea întoarcerii venoase la cord, dilatarea vaselor de capacitate, acestea producîndu-se datorită deprimării centrale, eliberării de histamină și în urma bradicardiei cauzate prin stimularea centrului vagal. Deși unii, susțin că în IM morfina nu trebuie înlocuită cu alte analgetice, alții preconizează metadonul (Mecodin) injectat i.m., sau hidromorfona asociată eventual cu atropină. Petidinul (Mialgin) poate determina de asemenea o ușoară hipotensiune ortostatică. Heroina, propusă de unii autori, implică un prea mare pericol de adicție. Opiaceele pot provoca grețuri, vomă, deprimarea respirației și un sindrom vasovagal periculos. În tot cazul, analgeticele narcotice sînt medicamente indispensabile în IM, ele nu trebuie folosite însă în exces, deoarece accentuează hipotensiunea și hipoxia arterială, existente la mulți bolnavi de infarct.

Starea de neliniște a bolnavului reclamă deseori o medicație psihosedativă care poate avea o acțiune preventivă și împotriva aritmiilor. În acest scop sînt indicate barbiturice, anxiolitice și neuroleptice lipsite pe cît posibil de efecte hipotensive și cardiodepresive, cum sînt Fenobarbitaful, Hidroxizinel, Diazepamul (Seduxen, Valium), Meprobamatul, Napotonul, prometazina (Romergan) etc.

2. *Tulburările hemodinamice* în IM sînt complexe, dominate mai ales de hipotensiunea arterială și scăderea indicei cardiace, cu variații importante ale rezistenței vasculare periferice totale (RPT), atît în formele necomplicate cît și în caz de șoc. În combaterea acestor tulburări, pe primul plan stau substanțele care acționează asupra sistemului simpatoadrenergic, care trebuie să fie utilizate în funcție de dereglările fiziopatologice existente în cazul dat.

Simpatomimeticele, acționînd fie direct asupra receptorilor adrenergici ai celulelor efectoare, fie indirect prin eliberarea de noradrenalină (NA) din terminațiile nervoase, produc următoarele efecte mai importante: a) — vasoconstricția periferică prin stimularea adrenoreceptorilor de tip  $\alpha$ , b) — stimularea contractilității, ritmului și excitabilității inimii pe calea activării receptorilor beta, c) creșterea metabolismului tisular, a consumului de  $O_2$ , a glicolizei și a lipolizei, datorită formării sporite a adenilatului ciclic, d) — vasodilatația realizată atît prin receptorii beta, cît și indirect prin eliberarea de metaboliți activi, e) — declanșarea unor reflexe cardioinhibitorii prin intermediul presoreceptorilor caroticoaortici.

Tabelul nr. 1

Structuri efectoare	Tipul adrenoreceptorilor predominanți	Efectele activării receptorilor	
		alfa	beta
Vase sanguine Coronare	alfa, beta	dilatație (efect indirect)	dilatație
În mușchii scheletici	alfa, beta	constricție	dilatație
În viscerele abdominale: mesenteriale hepatice renale	alfa, beta	constricție	dilatație
În pielea și mucoase	alfa	constricție	
În glandele salivare	alfa	constricție	
Cerebrale	alfa	constricție (slabă)	
Pulmonare	alfa	constricție	
Cord			
Nodul sinoatrial	beta		crește frecvența
Nodul a-v și sistemul conductor a-v	beta		crește conductibilitatea
Atriu	beta, alfa	alungirea perioadei refractare	crește conductibilitatea și contractilitatea
Ventricul	beta, alfa	crește excitabilitatea în focarele ectopice	crește contractilitatea crește conductibilitatea crește excitabilitatea crește automatismul

În tabelul nr. 1 recapitulăm răspândirea adrenoreceptorilor de tip alfa și beta în sistemul cardiovascular, iar în tabelul nr. 2 principalele medicamente care acționează asupra acestora.

a) În tratamentul IM și al șocului cardiogen (SC) până în ultimul timp au fost utilizate în deosebi simpatomimeticele care stimulează deopotrivă receptorii alfa și beta, ca noradrenalina, metaraminol, Effortil, sinefrina, mefentermina, Novadral etc. Aceste substanțe produc vasoconstricție, măresc RPT, stimulează cordul, ridică tensiunea arterială (TA), iar în caz de șoc măresc debitul cardiac insuficient. Per

Tabelul nr. 2  
Substanțe simpatoadrenotrope

Efecte	Acțiunea asupra		
	receptorilor alfa	receptorilor beta	
Stimulant	direct	noradrenalina (Norartrina.) adrenalina methoxamina fenilefrina	adrenalina isoprenalina (Bronhodilatin) orciprenalina (A.lupent)
	mixt	dopamina metaraminol Effortil sinefrina (Sympatol) foledrina (Veritol) efedrina mefentermin	<del>bamethan sulfat</del> (Butedrin) mefentermina noradrenalina (cord) dopamina (cord) metaraminol Effortil efedrina sinefrina (Sympatol) foledrina (Veritol)
	indirect		
Blocant	dihidroergotoxina (Hydergin) fentolamina (Regitin) fenoxibenzamina (Dibenzylin)	propranolol (Inderal) oxiprenolol (Trasicor)	

fuzia vaselor coronare crește, în timp ce irigația altor țesuturi scade. Efectele lor nefavorabile constau în diminuarea debitului renal, accentuarea tendinței la hipoxie tisulară și acidoză, suprasolicitare ventriculului stâng și creșterea marcată a metabolismului miocardic; în doze mari pot declanșa aritmii, respectiv edem pulmonar. În IM recurgem la administrarea acestor medicamente numai dacă RPT este scăzută, în vederea susținerii presiunii de perfuzie necesară pentru circulația coronariană.

Intensitatea acțiunilor cardiace și vasculare ale substanțelor din această categorie prezintă mari deosebiri. *Fenilefrina și metoxamina* în doze terapeutice activează numai receptorii de tip alfa, provocând o vasoconstricție și hipertensiune puternică, fără stimularea cordului. Ca atare ele declanșează reflexe cardioinhibitoare, fiind utile în tratamentul tahicardiilor supraventriculare.

b) Derivații cu acțiune *stimulatoare electivă asupra receptorilor beta*, izoprenalina (Bronhodilatin) și orciprenalina (A.lupent) se caracterizează printr-o acțiune cardiostimulatoare energetică și vasodilatatoare la periferie. Ele măresc inotropismul miocardic, dilată îndeosebi vasele musculaturii scheletice și ale ariei splanhnice, scad RPT și TA. Întoarcerea venoasă și debitul cardiac cresc, coronarele se dilată, fluxul coronarian fiind dependent de presiunea de perfuzie. Este nefavorabil că totodată ritmul cardiac se accelerează și crește puternic consumul de O<sub>2</sub> al miocardului. În șocul cardiogen experimental s-a constatat scăderea concentrației acidului lactic în sângele periferic și creșterea producției de lactat la nivelul miocardului. Din cele de mai sus rezultă că substanțele beta stimulatoare ar fi de folos în acele forme de SC în care RPT este sporită și debitul cardiac scăzut. Rezulta-

tele clinice obținute în IM n-au fost convingătoare. spre deosebire de alte forme de șoc. Ele sînt medicamente valoroase în tratamentul tulburărilor de conducere atrioventriculară (a-v), în sindromul Adams-Stokes.

În rîndul simpatomimeticeilor, *dopamina* ocupă un loc aparte. Acest precursor fiziologic al NA este folosit ca un medicament promițător în IM și SC. Dopamina, ca și substanțele beta stimulante, crește forța contractilă a miocardului, dar nu provoacă tahicardie. La periferie produce vasoconstricție prin activarea receptorilor  $\alpha$ , dilată însă în mod direct vasele renale și mezenteriale. Ca urmare debitul cardiac și renal crește, RPT scade, TA se ridică ușor.

c) *Simpatoliticele alfa-blocante* ca dihidroergotoxina (Hydergin), fentolamina (Regitin), fenoxibenzamina (Dibenzilin) își găsesc aplicație în IM complicat cu șoc. Utilizarea lor se bazează pe constatările care au demonstrat că în șoc simpatic-tonia și vasoconstricția periferică reflexă, cu tulburările consecutive metabolismului tisular, constituie o verigă esențială a mecanismului patogenetic. Alfa-adrenoliticele dilată vasele periferice, scad RPT și TA, fără să împiedice efectele cardiostimulatoare ale excitației simpatică. Scăderea presiunii de perfuzie poate altera irigația țesuturilor, din această cauză în IM ischemia miocardică poate fi influențată nefavorabil. Pentru aceste motive, condiția fundamentală a utilizării alfa-simpatoliticeilor în șoc este corectarea hipovolemiei prin perfuzia substituenților de plasmă sanguină.

În această categorie de substanțe, în tratamentul IM se întrebuițează în special *fentolamina* (Regitin) care exercită un efect inotrop pozitiv și crește debitul cardiac. Fentolamina, prin diminuarea RPT scade travaliul ventriculului stîng, micșorînd presiunea în vasele pulmonare. Nu produce tahicardie, ci dimpotrivă are un efect antiaritmie apreciabil. Unii o utilizează în asociere cu noradrenalina.

d) *Simpatoadrenoliticele beta-blocante*, atît propranololul (Inderal), cît și derivații mai noi oxiprenololul (Trasicor), Aptin ș.a., scad ritmul și metabolismul cordului, avînd și un efect inotrop negativ. În cardiologie sînt utilizate mai ales în tratamentul aritmiilor și al anginei pectorale. În IM administrarea substanțelor beta-blocante nu se recomandă, decît cu foarte mare prudență în unele tahicardii, deoarece ele produc o serie de efecte secundare, ca deprimarea forței contractile, scăderea fluxului coronarian, tulburări de conducere a-v, scăderea ritmului și debitului cardiac, alterări metabolice și morfologice ale miocardului și decompensare, care sînt deosebit de periculoase în IM.

e) Pe lîngă medicația vasoactivă, *perfuzia de lichide volumice* este indicată în IM cu hipovolemie. Cel mai avantajos este dextranul cu greutate moleculară mică (Rheomacrodex), care scade viscozitatea singelui, previne agregarea intravasculară a eritrocitelor în șoc, ameliorînd fluxul capilar. Terapia volumică necesită controlul presiunii venoase centrale.

f) *Substanțele coronarodilatatoare selective* în general nu sînt indicate în IM, cu excepția unor preparate mai noi: carbocromenul, oxifedrina și prenilamina.

*Carbocromenul* (Intensain) produce o creștere marcată a debitului coronarian fără modificări tensionale și fără să influențeze frecvența și debitul cardiac. Mărește tensiunea  $O_2$  în sinuzul coronarian și ameliorează toleranța față de pensare, care sînt deosebit de periculoase în IM.

*Oxifedrina* (Ildamen) este o aminocetonă beta-adrenergică care nu provoacă tahicardie, accentuînd doar contractilitatea miocardică, debitul cardiac, fluxul coronarian și utilizarea  $O_2$  la nivelul inimii. Mărirea eficiența travaliului cardiac duce la rezultate clinice promițătoare și în IM.

*Prenilamina* (Agozol) crește debitul cardiac și coronarian fără să mărească consumul de oxigen al miocardului. Mecanismul acțiunii este complex, prenilamina scade conținutul în catecolamine al miocardului, pe de o parte eliberînd NA, ca și substanțele simpatomimetice indirecte, pe de altă parte împiedicînd captarea NA în stocurile tisulare. În plus are o acțiune spasmolitică de tip papa-verinic. Se pretează bine la tratamentul IM în faza de convalescență, dar este contraindicată în caz de insuficiență cardiacă.

Există date care indică faptul că în IM experimental, coronarodilatatoarele ameliorează circulația colaterală în jurul leziunilor ischemice.

3. *Tonicardiacele* au un rol important în IM, în tratamentul fenomenelor de insuficiență cardiacă discretă sau gravă (plusecompensație, edem pulmonar). Sînt indicate în special preparatele cu acțiune rapidă: Lanatozid C, Cedilanid, Digoxin și strofantina. Modificînd transportul activ al Na și K prin membrana fibrelor miocardice, precum și interacțiunea ionilor Ca intracelulari cu proteinele contractile, tonicardiacele măresc forța și viteza contracțiilor sistolice, cresc debitul inimii insuficiente și scad presiunea venoasă. Sînt medicamente deosebit de valoroase și în tratamentul aritmiilor supraventriculare. În caz de edem pulmonar, în afară de tonicardiace, sînt indicate aminofilina și diureticele cu acțiune promptă (furosemid, ac. etacrinic).

La animale, în IM experimental, s-a observat accentuarea toxicității digitalelor, producîndu-se mai ușor aritmii; dar în clinică glicozidele mai sus menționate sînt bine tolerate.

4) *Tratamentul tulburărilor de ritm*, complicații cu o incidență considerabilă și un prognostic nefavorabil în IM, a realizat progrese importante în anii din urmă, datorită monitorizării electrocardiografice și a metodelor electrice de defibrilare și cardiostimulare. Un alt factor de seamă al rezultatelor obținute este utilizarea rațională a medicației antiaritmice.

Substanțele antiaritmice cele mai importante sînt antifibrilantele. Ele acționează în mod complex, atît prin inervația vegetativă, cît și direct asupra fibrelor miocardice. Acțiunea lor comună, numită chinidinică, se caracterizează la nivelul celular prin inhibarea transportului activ de Na în timpul excitației, ceea ce pe plan electrofiziologic duce la încetinirea depolarizării și scăderea amplitudinii potențialului de acțiune, fără să afecteze însă potențialul de repaus. Acest efect de stabilizare a membranei fibrelor miocardice este strîns legat de alte activități farmacodinamice ale diferitelor substanțe, astfel găsim antifibrilante eficiente printre anestezicele locale (lidocaina, procainamida ș.a.), medicamentele anticonvulsivante (difenilhidantoina), beta-adrenolitice, antihistaminice, spasmolitice etc. În IM se preconizează acei derivați care deprimă în cît mai mică măsură forța contractilă a inimii.

În tratamentul tahicardiilor supraventriculare, al fibrilației și al flutterului atrial în IM, sînt indicate în primul rînd glicozidele tonicardiace (Lanatozidul A și C) care, datorită acțiunii lor vagale și dromotrop negative, frîcăză ritmul atrial și protejează miocardul ventricular. În afară de acestea, se recomandă difenilhidantoina, electroconversia, eventual chinidina.

În cazul tahicardiilor ventriculare lidocaina (Xilina, xilocaina, lignocaina) administrată prin injecție sau infuzie i.v. este medicamentul de elecție. Aceasta afectează mai puțin TA decît procainamida administrată parenteral, și nu deprimă contractilitatea miocardului în așa măsură ca și chinidina. Cele două antifibrilante clasice se folosesc mai mult pe cale orală, împotriva extrasistolelor, pentru prevenirea tahicardiilor, respectiv pentru consolidarea efectului lidocainei sau a defibrilației electrice.

În caz de bradicardii și tulburări de conducere a-v, se întrebuițează atropina, precum și substanțele beta-stimulante și corticosteroizii menționați în altă parte a referatului.

5) *Dintre substituenții și agenții metabolici* utilizați în IM menționăm pe scurt soluțiile repolarizante care conțin ioni de potasiu, glucoză și insulină. Acestea par a acționa prin creșterea conținutului în K al fibrelor miocardice și a potențialului de repaus al membranei, prevenind aritmiile. Rezultatele clinice sînt însă foarte contradictorii, mai mult negative.

Dintre hormoni, preparatele de glucocorticosteroizi sînt utile în vederea combaterii tulburărilor de conducere a-v, datorită probabil suprimării inflamației perifocale în jurul zonelor necrotice. Efectele lor favorabile în șoc, descrise de unii autori, s-ar putea explica printr-o acțiune vasodilatatoare, de favorizare a micro

circulației tisulare și prin compensarea unei eventuale insuficiențe corticosuprenale relative.

Glucagonul, hormonul celulelor alfa ale insulelor Langerhans, a fost recomandat recent ca agent inotrop în tratamentul insuficienței cardiace refractare la digitalice. Experiențele indică utilitatea glucagonului și în cazurile de tulburări de conducere a-v precum și în șocul cardiogen în IM.

Hipoxia arterială existentă în multe cazuri de IM impune o oxigenoterapie. Acidoza lacticemică consecutivă hipoxiei tisulare, care în șoc diminuează efectul medicației vasopresoare, poate fi combătută cu  $\text{NaHCO}_3$  sau THAM (tris-puffer).

6) *Medicația anticoagulantă* uzuală în IM contribuie la prevenirea complicațiilor tromboembolice și a recidivelor de infarct. Tratamentul se începe, de obicei, cu heparina care are o acțiune promptă. Se continuă cu un derivat de oximarina sau indandionă, cel mai frecvent cu acenocumarol (Trombostop), care inhibă formarea factorilor de coagulare în ficat (protrombină, proconvertină, factorii IX și X). Eficacitatea medicației anticoagulante, mult discutată în jurul anului 1960, pare a fi dovedită prin cercetările recente de farmacologie clinică.

La medicația fibrinolitice se recurge de obicei în cazurile de urgență. În acest scop se pot folosi preparatele de streptokinază (Streptase, Kabikinase) respectiv de urokinază. Ele acționează după combinarea cu factorii proactivatori din organism, asupra plasminogenului adsorbit de trombusuri, transformându-l în plasmină activă (fibrinolizină). Astfel se poate obține fibrinoliza și tromboliza, cu condiția ca medicația să fie instituită în curs de cel mult 12 ore după producerea trombozei. Impiedicând precipitarea fibrinei în capilare, medicația fibrinolitice înlătură și unele tulburări de microcirculație. Tratamentul necesită un control de laborator corespunzător, în caz de supradozare administrându-se preparate de acid epsilon-aminocaproic sau de acid para-aminometilbenzoic.

Din cele expuse se desprinde *concluzia* că dispunem de o gamă largă de medicamente pentru combaterea complicațiilor infarctului (ca aritmiile, insuficiența cardiacă, șocul, tromboemboliile) și favorizarea vindecării leziunilor ischemice necrotice din miocard. Eficacitatea medicației depinde însă în mare măsură de decelarea promptă a tulburărilor fiziopatologice produse în organism și de aplicarea diferențială a medicamentelor, în funcție de aceste tulburări și de proprietățile farmacologice ale substanțelor utilizate.

*Sosit la redacție: 21 octombrie 1970*

*Bibliografia la autori.*