

Disciplina de farmacologie (cond.: prof. dr. Gh. Feszt doctor în medicină a I.M.F.  
și Clinica medicală nr. 2 (cond.: prof. dr. A. Horváth doctor-docent)  
din Tîrgu-Mureș

## EFFECTUL DOZELOR TOXICE DE IMPRAMINA ASUPRA POTENȚIALULUI DE ACȚIUNE MONOFAZIC VENTRICULAR LA IEPURI

Margit Fórika, Gy. Fórika

Printre efectele secundare toxice ale antidepresivelor triciclice, complicațiile cardiovasculare stau pe primul plan. Au fost descrise tulburări de ritm și de conducere, tulburări de repolarizare de tip ischemic, semne clinice și electrocardiografice ale infarctului miocardic, chiar și insuficiență cardiacă.

În legătură cu patogenia modificărilor bioelectrice, rezultatele cercetărilor clinice și experimentale sînt în parte contradictorii. Am încercat să elucidăm unele aspecte ale acestor probleme, studiind modificările potențialului de acțiune monofazic sub efectul dozelor mari de imipramină.

### *Material și metodă*

Experiențele au fost efectuate pe 10 iepuri, de ambele sexe, cu greutate corporală între 1500—3000 g, aneșteziați cu uretan (2,4 g/kgc i.m.).

Potențialul de acțiune monofazic (PAM) a fost înregistrat într-o derivație bipolară, un electrod-cîrlig din metal inoxidabil fiind înfipt în musculatura virfului cordului, iar celălalt electrod a fost fixat la extremitatea anterioară dreaptă. Înregistrările s-au făcut cu electrocardiograful Cardior.

Concentrația potasiului și a sodiului plasmatic a fost determinată cu fotometrul cu flacără Zeiss model III.

După canularea vaselor femurale și instituirea respirației artificiale, a fost deschisă cutia toracică prin toracotomie mediană. Așteptând 5—10 minute, timp necesar pentru stabilizarea hemodinamicii, s-a înregistrat PAM de fond și s-a recoltat sânge pentru determinările electrolitice. După administrarea a 100 mg/kgc imipramină (Tofranil<sup>®</sup>) i. p., s-a înregistrat PAM la intervale de 5 minute, pînă la 60 de minute, respectiv pînă la sucombarea animalelor. La sfîrșitul experienței s-a recoltat sânge pentru dozările electrolitice.

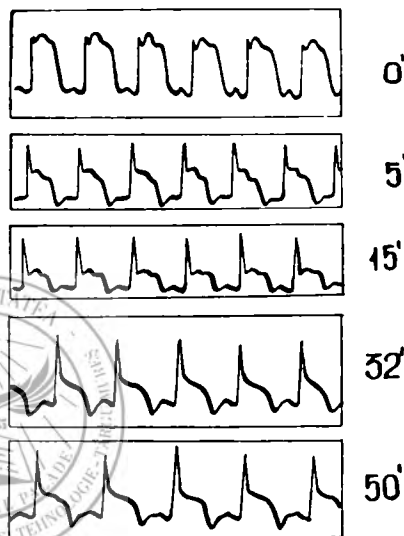


Fig. 1:  
Efectul unei doze toxice de imipramină  
asupra PAM ventricular la iepuri.

S-a calculat durata și amplitudinea fazelor PAM. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut cu testul „t” al lui Student.

### Rezultate

#### 1. Modificări electrice (vezi fig. 1):

1. Frecvența cardiacă scade semnificativ sub efectul imipraminei, începînd cu minutul 30 al experienței. Extrasistolele supraventriculare apar la 3 animale, de asemenea bloc a—v la 3.

2. Durata depolarizării ventriculare se comportă bifazic: începînd cu minutul 5 se scurtează semnificativ ( $11,8 \pm 4,6$  msec.), revine apoi la valoarea de fond ( $15,1 \pm 5,5$  msec.), iar din minutul 40 crește semnificativ ( $25,3 \pm 8,2$  msec.).

3. Amplitudinea undei de depolarizare: scade în minutul 10 ( $9,2 \pm 4,3$  mm), apoi crește semnificativ pînă în minutul 40 ( $12,6 \pm 6,2$  mm), după care urmează scăderea amplitudinii.

4. Durata repolarizării se modifică bifazic: la început apare o scurtare semnificativă ( $152,0 \pm 30$  msec.), apoi din minutul 30 are loc o alun-

gire semnificativă ( $185,5 \pm 29,0$  msec.) față de valoarea de fond ( $168,5 \pm 33,0$  msec.).

5. Faza I+II a repolarizării (durata platoului): crește în mod semnificativ din minutul 5—10 al experienței (la  $96,8 \pm 6,3$  de la  $75,0 \pm 6,6$  msec.).

6. Faza a III-a a repolarizării: în minutul 5 scade semnificativ ( $67,5 \pm 8,1$  msec.) apoi revine și rămâne la valoarea inițială ( $88,3 \pm 9,7$  msec.) în tot timpul experienței.

7. Amplitudinea platoului unde de repolarizare scade după imipramină (de la valoarea inițială  $15,2 \pm 2,7$  mm, la  $12,0 \pm 4,5$  mm).

## II. Modificările electrolitice:

1. Concentrația potasiului seric crește în mod semnificativ de la valoarea medie de bază de  $5,11 \pm 0,54$  mEq/l la  $8,78 \pm 2,8$  mEq/l. Gradul de creștere a potasemiei variază în limite largi, cea mai mică fiind de  $1,54$  mEq/l iar cea mai mare de  $8,56$  mEq/l.

2. Sodiul plasmatic scade în mod semnificativ de la concentrația de  $136,5 \pm 1,1$  mEq/l la  $127,8 \pm 3,82$  mEq/l.

Este de remarcat faptul că toate serurile recoltate după imipramină au prezentat o hemoliză de grad variabil.

## Discuția rezultatelor

Modificările PAM, descrise mai sus, în parte sînt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, dar aduc și noi contribuții la patogenia tulburărilor electrocardiografice provocate de imipramină (IMI). Un aspect nou constă în aceea că creșterea duratei depolarizării și a repolarizării ventriculare, semnalate deja de Matsuo (1967), Auclair și colab. (1969), Gulda și colab. (1969), în experiențele noastre apar după o scurtare prealabilă. Referitor la comportarea fazei de repolarizare, rezultatele autorilor citați sînt contradictorii; dacă apare o prelungire a ei aceasta este considerată ca secundară, consecință a prelungirii depolarizării. În cercetările noastre prelungirea fazei de repolarizare începe mai devreme decît prelungirea depolarizării, ceea ce denotă că tulburările de repolarizare sînt primare. După cum reiese din analiza rezultatelor, numai faza a III-a a repolarizării prezintă o scurtare inițială, platoul prelungindu-se monoton după IMI.

Din punctul de vedere al mecanismului acestor modificări bioelectrice, sînt importante observațiile noastre referitoare la prezența hemolizei, creșterea concentrației potasiului și a scăderii sodiului. Potrivit datelor din literatura de specialitate IMI în concentrații mici ( $10^{-5}$  M) are un efect stabilizant de membrană, mărind rezistența osmotică a eritrocitelor (Despopoulos 1970, Baur 1971, Nemec 1974), iar observațiile noastre arată că în doze toxice produce liză eritrocitară. Astfel, IMI poate avea, în funcție de doză, un efect stabilizant respectiv labilizant la nivelul membranei, asemănător cu derivații fenotiazinici, chinidina, anestezicele locale etc. (Seeman, 1972). Aceste substanțe, în doză mică, scad permeabilitatea ionică a membranei, iar în concentrație mare au un efect litic, cu abolirea gradientelor ionice. Tot așa în funcție de cantitatea fixată de membrană, IMI poate avea un efect stabilizant sau labilizant la nivelul miocardului ducînd la modificarea transportului și a repartiției electroliti-

ților care stau la baza modificărilor potențialului de acțiune. După datele din literatura de specialitate (*Cranefield și Hoffmann 1960 Trautwein 1963*), durata și amplitudinea undei de depolarizare sunt determinate de: valoarea potențialului de repaus (cu cât aceasta este mai mare cu atât crește viteza de depolarizare și amplitudinea undei); de gradientul de concentrație a Na-lui și de permeabilitatea membranei celulare. La început cînd se fixează în cantități mici, cu efect stabilizant, IMI scade permeabilitatea membranei celulare față de Na, astfel scade viteza cu care Na intră în celulă, deci durata depolarizării crește. În fazele avansate, cînd IMI se fixează în cantități mai mari, apare efectul labilizant cu scăderea gradientului de Na transmembranar, care frînează și mai mult influxul de Na. La aceste fenomene se adaugă scăderea potențialului de repaus determinat de creșterea concentrației extracelulare de K.

În ce privește unda de repolarizare, după cercetările recente, platoul potențialului este determinat de persistența unui influx de Na (*Langer 1967, Noble 1962*) de influxul de Ca, care participă și la cuplarea excitației cu contractia (*Reuter 1974*). Substanțele care blochează influxul de Ca, scad amplitudinea platoului și cresc durata ei (*Kohlhardt și colab. 1973 a, b, Cranefield și colab. 1974, Nayler și colab. 1974*). Astfel și prelungirea platoului și scăderea amplitudinii platoului PAM determinate de IMI pot fi atribuite scăderii influxului de Ca și Na, ceea ce explică și efectul inotrop negativ al dozelor mari. Scurtarea fazei a III-a a repolarizării denotă creșterea permeabilității membranei față de ionii K.

Pe lângă aceste efecte directe, în cardiotoxicitatea dozelor mari de IMI un rol important are și hiperkalemia. Hiperkalemia observată de noi, o explicăm cu efectul labilizant al IMI exercitat asupra membranelor celulare, în primul rînd asupra eritrocitelor, cu liză consecutivă. Este cunoscut din literatura de specialitate că hiperkalemia determină tulburări de conducere, aritmii cu creșterea excitabilității (*Surawicz 1967, Fisch 1973*), modificări ECG similare cu cele imipraminice, care la rîndul lor sînt potențate de KCl (*Auclair și colab., 1969, Gulda și colab. 1969*).

Al treilea mecanism patogenetic este reprezentat prin efectul IMI asupra catecolaminelor. IMI în doză mică împiedică captarea și inactivarea acestora prin blocarea pompei aminice în membrana neuronilor adrenergici (*Hertting și colab., 1961; Iversen și colab. 1965*), crescînd concentrația noradrenalinei în singele circulante (*Thoenen și colab. 1964*). Acest efect explică scurtarea duratei depolarizării și a repolarizării în prima fază a acțiunii IMI, întrucît catecolaminele accelerează transportul transmembranar de Na și de Ca (*Mendez și Moe 1964, Williams și colab. 1972, Kimura și colab. 1968, Nayler 1974, Kohlhardt 1973*). Acțiunea labilizantă a IMI în faza a doua a efectului duce însă la golirea depozitelor de catecolamine (*Titus și colab. 1966, Leitz și colab. 1970 a, b.*), fapt ce determină totodată accentuarea cardiotoxicității hiperkalemiei (*Pappano 1970, Greidner și colab. 1970*).

Sosit la redacție: 27 iulie 1976.

#### Bibliografie

1. Auclair M. C., Gulda O., Lechat P.: Arch. int. Pharmacodyn. (1969), 181, 1, 218; 2. Auclair M. C., Gulda O., Lechat P.: C. R. Soc. Biol. (1969), 163, 5, 1093; 3. Baur E. W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1971), 177, 1, 219.

4. Cranefield P. E., Aronson R. S., Wit A. L.: *Circ. Res.* (1974), 24, 204;
5. Despopoulos A.: *Biochem. Pharm.* (1970), 19, 2907;
6. Fisch Ch.: *Circulation* (1973), 57, 2, 408;
7. Greidner J., Stuckey J., Vasallr M.: *Am. J. Cardiol.* (1970), 26, 636;
8. Gulda O., Auclair M. C., Lechat P.: *Symposium International, Nancy*, in „*Medicaments et metabolisme du myocarde et du muscle striè.*“ France, 1969, 325;
9. Heritting G., Axelrod J., Whitby L. G.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1961), 134, 146;
10. Iversen L. L.: *J. Pharm. Pharmacol.* (1965), 17, 62;
11. Kimura H., Bajusz E., Herrlich H. C., Raab W.: *Cardiologia* (1968), 53, 175;
12. Kohlhardt M., Bauer B., Krause H., Fleckenstein A.: *Pflügers Arch.* (1973), 338, 115;
13. Langer G. A.: *J. Gen. Physiol.* (1967), 50, 1221;
14. Leitz F. H., Stefano F. J. E.: *Biochem. Pharm.* (1970), 19, 1797;
15. Matsuo S.: *Jap. J. Pharmacol.* (1967), 17, 279;
16. Mendez C., Moe G. K.: *Circulat. Res.* (1964), 14, 318;
17. Nayler W. G., Krikler D.: *Post grad. Med. J.* (1974), 50, 441;
18. Nemeč J.: *Activ. nerv. sup.* (1974), 16, 182;
19. Noble D.: *J. Physiol.* (1962), 160, 317;
20. Pappano A. J.: *Circulat. Res.* (1970), 27, 379;
21. Reuter H.: *Circulat. Res.* (1974), 34, 599;
22. Seeman P.: *Pharmacol. Rev.* (1972), 24, 583;
23. Surawicz B.: *Am. Heart J.* (1967), 73, 814;
24. Titus E. O., Matussek N., Spiegel H. E., Brodie B. B.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1966), 152, 469;
25. Thoenen H., Huerlimann A., Haefely W.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1964), 144, 405;
26. Trautwein V.: *Pharmacol. Rev.* (1963), 15, 277;
27. Williams R. L., Vich R. L., Riopel D. A.: *J. Electrocardiol.* (1972), 5, 111.