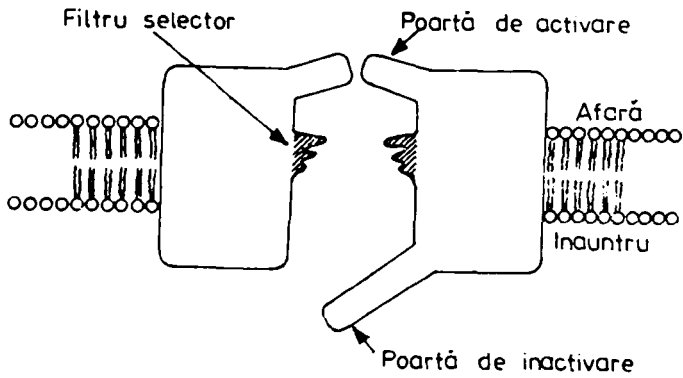


TRATAMENTUL ARITMIILOR CARDIACE CU BLOCANȚI AI CANALELOR DE CALCIU

S. Cotoi, E. Carașca

Termenul „antagonist de calciu” a fost introdus de *Fleckenstein* în anul 1969, pentru o categorie de substanțe ale căror efect era identic cu lipsa calciului. În ultimul timp, rolul important al calciului în legătură cu procesul de excitație a membranei celulare și contracția fibrei miocardice a fost bine documentat. Alături de schimburile de sodiu și potasiu este astăzi evident rolul important și al ionilor de calciu în activitatea electrică a membranei celulare (2, 3, 4, 7, 13, 24).

Excitația miocardului depinde de acțiunea unor canale din membrana celulară prin care ionii se pot mișca înspre interior din spațiul extracelular. Există astăzi documentate trei tipuri de astfel de canale: 1. canalele rapide de sodiu, cu un timp scurt de activare și cu intrare rapidă a sodiului; 2. canalele lente, cu o lungă perioadă de activare, cu intrare lentă de ioni de calciu, și 3. canale de tip intermediar, între rapid și lent, care transportă ionul magneziu, recent descrise și mai puțin studiate (1, 7, 13, 23).



X Fig. nr. 1: Schema ipotetică a canalului lent pentru ionul de calciu.

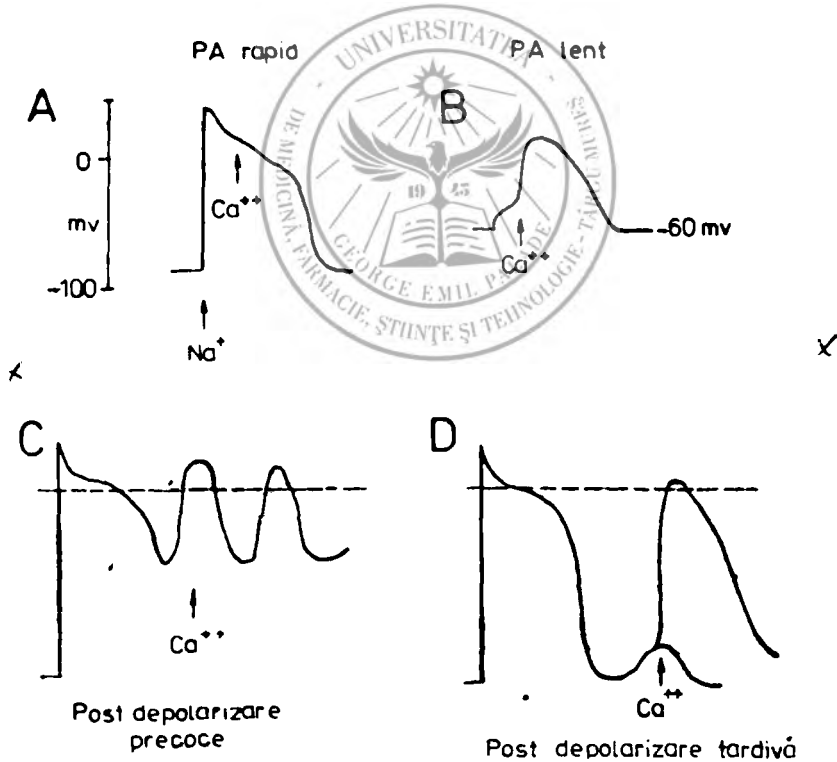


Fig. nr. 2: Potențialele de acțiune transmembranice de tip rapid, lent și post-depolarizare.

Potențialele de acțiune ale diferitelor zone miocardice pot fi explicate în termeni de participare cu preponderență a canalelor rapide sau lente. În miocardul de lucru panta inițială, rapidă a potențialului (faza 0) este datorată influxului de sodiu, repolarizarea rapidă apărind când se închid aceste canale (faza 1), urmează apoi influxul lent de ioni de calciu, care realizează platoul potențialului (faza a 2-a), iar o dată cu închiderea și a acestora repolarizarea continuă cu faza a 3-a. În țesutul specific (nod sinuzal, nod atrioventricular) activarea este preponderent dependentă de canalele de calciu, faza 0 este lentă, apărind o depolarizare diastolică spontană. În condiții anormale, unele fibre miocardice pot să dezvolte potențiale de tip lent dependente de canalele de calciu, producându-se fenomenul de postdepolarizare precoce sau tardivă (after depolarization), care stă la baza producerii mecanismelor de depolarizare de tip trăgaci (triggered activity), un mecanism important în geneza aritmiilor (6, 9, 12, 15, 17, 22).

Celulele cardiace ce dezvoltă potențiale lente de acțiune sînt incriminate în geneza multor aritmii, care țin de automatismul normal, de activitatea de tip trigger și de blocurile unidireționale cu reintrarea excitației. În tabelul nr. 1 sînt arătate mecanismele ce stau la baza aritmiilor (12, 16, 17, 24, 25):

Tabelul nr. 1

-
- A. Producerea anormală a impulsului
- a) Automatism
 1. Lipsă
 2. Mărit normal
 3. Anormal
 - b) Activitate de trăgaci (triggered)
 1. Postdepolarizare precoce
 2. Postdepolarizare tardivă.
-
- B. Tulburări în conducerea impulsului
- a) Bloc
 - b) Bloc unidirecțional și reintrare
-

Astăzi se folosesc în practică și există experiență clinică privind acțiunea antiaritmică a patru medicamente blocante ale canalelor de calciu: verapamilul, diltiazemul, nifedipina și perhexilina (2, 19).

Verapamilul în special, dar și diltiazemul au acțiuni antiaritmice evidente. Nifedipina acționează preponderent ca vasodilatator, iar perhexilina are ambele proprietăți, dar de intensitate redusă. Această variabilitate de răspuns la „organele țintă“ este datorată faptului că ele acționează complex la nivelul canalelor ionice. Astfel: diltiazemul blochează parțial o dată cu canalele lente și cele rapide; nifedipina blochează canalele lente prin reducerea numărului canalelor activate, verapamilul modifică dinamica canalelor lente în ansamblu, scăzînd rata de acțiune, la care se adaugă și blocarea curentului spre exterior al potasiului. Tabelul nr. 2 arată efectele electrofiziologice, electrocardiografice, hemodinamice și vasculare ale blocantelor canalelor de calciu asupra diferitelor structuri cardiace (12, 23, 24):

nea bradycardizantă, cît și efectul inotrop negativ. Asociat cu digitala se contracarează efectul inotrop negativ, dar se accentuează efectul cronotrop negativ, util în tahiaritmii, dar periculos în alte situații. Efectul cronotrop negativ se poate corecta cu medicație beta agonistă ca norepinefrină, dopamină, dopamină, mai ales cînd apare hipotensiunea sau șocul. Trebuie administrate cu grijă la pacienții cu disfuncția nodului sinuzal, la cei cu tulburări de conducere A-V; se administrează cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă și renală (2, 7, 14, 24).

Probleme practice privind tratamentul aritmiilor cu verapamil.

Referirile sînt în exclusivitate pentru verapamil.

Denumirea comercială este de Isoptin, produs de firma Knoll AG și Verpamil produs în R. P. Ungară (Orion).

Este prezentat sub formă de comprimate conținînd 40 mg și 80 mg/compr., existînd și tablete retard de 120 mg/tb, precum și în fiole de Ioptin sau Verpamil ce conțin 5 mg de verapamil în 2 ml soluție/fiolă.

Administrarea intravenoasă (i.v.) este indicată în cazul tuturor tulburărilor de ritm supraventricular cu frecvență cardiacă ridicată în scopul realizării conversiei medicamentoase la ritm sinuzal sau a bradycardizării (tahicardii paroxistice supraventriculare, flutter și fibrilația atrială paroxistică sau recentă). Doza curentă este de 5 mg (1 fiolă), care la nevoie poate fi repetată după 10 minute. Dacă este necesar se poate continua cu perfuzie lentă de 5—10 mg pe oră, în soluție glucozată sau ser fiziologic, fără a se depăși doza de 100 mg/zi. Este mai prudent ca administrarea i.v. să fie făcută lent, deși unii autori recomandă administrarea în bol. Efectul antiaritmie se instalează rapid, în timp de secunde/minute (2, 4, 7, 8, 14, 24).

Administrarea orală are trei indicații principale: a) reducerea frecvenței ventriculare în cazul fibrilației atriale cronice; b) realizarea conversiei la ritm sinuzal în cazul fibrilației atriale paroxistice (în asociere cu chinidina); c) profilaxia recidivelor de tahiaritmii după conversia la ritmul sinuzal. Se administrează de 3 ori 1—2 tb Isoptin 80 mg sau 1—2 tb de Isoptin retard/zi. Nu se recomandă depășirea dozei de 480 mg/zi în tratamentele de durată. Concentrația sangvină eficientă terapeutic se realizează în 30 de minute la persoanele sănătoase și în 60—90 minute la bolnavi. Asocierea cu Digoxin este posibilă, mai mult, recomandabilă în cazul fibrilației atriale cu frecvență ventriculară rapidă și/sau asociată cu insuficiență cardiacă întrucît se potențează reciproc în ce privește efectul bradycardizant, iar digitala anulează efectul inotrop negativ al Isoptinului. În profilaxia recidivelor de FA este recomandată asocierea verapamilului cu 0,4—0,6 g de chinidină/zi (8, 14).

Administrarea sublinguală este posibilă și este mai eficientă decît cea orală, fiind comparabilă cu cea intravenoasă. Pacientul zdrobește o tabletă de Isoptin 80 mg în dinți și o păstrează sublingual. Efectul terapeutic se instalează relativ rapid, în cca 20 de minute, prin faptul că absorbția se face excluzînd filtrul hepatic unde se produce metabolizarea exclusivă a Isoptinului.

Indicațiile de administrare sublinguală sînt comune cu cele menționate pe cale intravenoasă, iar rezultatele terapeutice comparabile. Procedeele are avantajul ușurinței de administrare în teren pentru obținerea unui efect rapid și inconvenientul gustului amar intens (4, 5).

Contraindicațiile absolute de administrare a Isoptinului sînt: 1) șocul

cardiogen neindus de aritmie; 2) infarctul miocardic acut complicat cu bradicardie, hipotensiune arterială și insuficiență cardiacă stângă; 3) blocul atrioventricular de grad II și III; 4) disfuncția nodului sinuzal; 5) insuficiența cardiacă manifestă.

Contraindicațiile relative și precauțiile apar în următoarele situații: 1) tahicardii supraventriculare asociate cu sindrom W.P.W., pentru riscul inducerii de tahicardii sau fibrilație ventriculară; 2) infarctul miocardic acut complicat cu bloc A-V de gr. I; 3) tahiaritmii supraventriculare cu insuficiență cardiacă congestivă la bolnavi nedigitalizați; 4) se vor reduce dozele în afecțiuni hepatice și renale importante; 5) se va administra cu rezervă în primele 3 luni de sarcină (numai în cazuri de urgență) deși nu are efect teratogen cunoscut; 6) se administrează cu prudență la bolnavii sub tratament beta blocant adrenergic pentru efecte aditive.

Supradozajul necesită tratament în măsura apariției efectelor adverse majore: hipotensiune arterială marcată pînă la stare de șoc, tulburări grave de conducere atrioventriculare (bloc A-V gr. II și III), bradicardie sinuzală simptomatică, oprire sinuzală.

Măsurile generale care se aplică sînt următoarele: spălătură gastrică, masaj cardiac extern, respirație asistată, cardiostimulare temporară, la nevoie.

Măsurile specifice care se recomandă în scopul eliminării efectului cardiodepresiv, hipotensiv și bradicardizant sînt: calciu gluconic, sol. 10%, i.v. 10—20 ml și la nevoie în continuare perfuzabil, care este antidotul specific; în tulburările de conducere A-V sau bradicardia și oprirea sinuzală se indică administrarea de atropină, isoprenalină, orciprenalină, cardiostimulare temporară; în hipotensiune se instituie perfuzie cu dopamină, dobutamină sau noradrenalină; insuficiența cardiacă agravată se tratează prin administrarea repetată de calciu, la nevoie dopamină, dobutamină (11, 21).

Blocanții canalelor de calciu, în speță verapamilul, au un spectru îngust de activitate antiaritmică, avînd și avantajul unei acțiuni rapide și prompte. Verapamilul este de mare utilitate în tratamentul tulburărilor de ritm, intrînd în medicația de urgență a tahicardiilor supraventriculare paroxistice, a fibrilației și flutterului atrial cu frecvență ventriculară rapidă.

Implicațiile practice ale înțelegerii mai clare a mecanismelor prin care blocanții canalelor de calciu își exercită acțiunea ridică cerința ca aceste medicamente să fie produse în viitor astfel încît să blocheze diferențiat canalele de calciu. S-ar putea să avem astfel medicamente care să acționeze în mod specific, permițînd medicului să trateze diferențiat tulburările de ritm legate de acest proces, la fel să acționeze pe diferite mecanisme ce stau la baza anginei vasospastice, a astmului bronșic și a altor organe și funcții unde aceste mecanisme operează (18).

Bibliografie

1. *Bigger T. J.*: Europ. Heart J. (1984), 5, 1; 2. *Bouthier J., Simon A., Levenson J.*: Rev. Prat. (1986), 36, 1246; 3. *Coraboef E.*: Am. J. Physiol. (1976), 234, 101; 4. *Cotoi S.*: Conf. Națională Cardiologie Galați 1986; 5. *Cotoi S., Carașca E., Moldovan D., Podoleanu D., Pop H., Dogaru G.*:

Sesiunea Cadrelor Didactice I.M.F. Tirgu-Mures 1986; 6. *Cranefield P. F.*: Circ. Res. (1977), 41, 415; 7. *Dargie H., Rowland E., Krikler D.*: Brit. Heart J. (1981), 46, 1; 8. *Eichelbaum M., Somogyi A.*: Arch. exp. Path. Pharmak. (1981), 316, Suppl. R 73; 9. *Gilmour R. F., Zipes D. P.*: Am. J. Cardiol. (1985), 55, 89; 10. *Gulamhusein S., Ko P., Carruthers S. G., Klein G. J.*: Circulation (1982), 65, 348; 11. *Haft I. I., Habbab H. A.*: Arch. Intern. Med. (1986), 146, 1085; 12. *Hasin Y., Kriwisky M., Gotsman M. S.*: Cardiology (1984) 71, 199; 13. *Katz M. A.*: J. Cardiovasc. Med. (1983), 8, 435; 14. *Klein H. O., Kaplinsky E.*: Am. J. Cardiol. (1982), 50, 894; 15. *Krikler D.*: Eur. J. Cardiol. (1974), 2, 3; 16. *Levine J. H., Michael J. R., Guarnieri T.*: New. Engl. J. Med. (1985), 21, 312; 17. *Massumi R. A., Marin J., Udhoji V. N.*: Am. Heart J. (1986), 400, 111; 18. *Packer M., Frishman W. H.*: Am. J. Cardiol. (1982), 50, 881; 19. *Pepine C. J., Conti C. R.*: Modern Concepts Cardiovasc. Dis. (1981), 50, 61; 20. *Pineiro J. D., Romano E. A., Gallo A., Vazquez-Blanco M., Suarez L. D.*: Medicina (Buenos Aires), (1985), 45, 563; 21. *Roguin N., Shapir Y., Blazer S., Zeltzer M., Berant M.*: Clin. Cardiol. (1984), 7, 613; 22. *Shenasa M., Denker S., Mahmud R., Lehmann M., Murthy V. S., Akhtar M.*: J.A.C.C. (1983), 2, 545; 23. *Talano J. V., Tommaso C.*: Progress Cardiovasc. Dis. (1982), 25, 2; 24. *Zipes P. D., Gilmour R. F.*: Angiol. (1982), 33, 540; 25. *Wu D., Kou H. C., Yeh S. J., Lin F. C., Hung J. S.*: Circulation (1983), 67, 426.

