

EFECTUL IMIPRAMINEI ASUPRA CONTRACTIBILITĂȚII MIOCARDULUI LA IEPURI

Margareta Fórika, dr. Gh. Fórika, dr. I. László

Antidepresivele cu structură triciclică, pe lângă tulburările electrocardiografice determină și tulburări de contractibilitate. După *Kaltenbach* și colab. (1970), o insuficiență cardiacă latentă apare în 54 % din cazurile tratate cu doze terapeutice de timoleptice.

Mecanismul efectului cardiodepresiv al timolepticelor, nu este încă elucidat. Dat fiind faptul că dozele de imipramină cu efect inotrop negativ cauzează serioase tulburări de ritm și de conducere, am considerat că urmărirea paralelă a modificărilor electrice și mecanice ale cordului ar putea contribui la clarificarea genezei tulburărilor de contractibilitate. În acest scop, pe lângă modificările potențialului monofazic de acțiune, descrise într-o lucrare precedentă (*Fórika* și *Fórika*, 1976), am urmărit și modificările mecanocardiogramei, presiunii arteriale și ale concentrației ionilor de K și Na sub efectul unei doze toxice de imipramină (IMI).

Material și metodă

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

1. Mecanocardiograma semiizometrică longitudinală, pentru determinarea amplitudinii și a duratei fazelor contracției, a fost înregistrată cu un traductor mecanoelectric descris de *László* (1971). Am calculat fazele contracției ventriculare după procedeul descris de *László* și *Fórika* (1975).

2. Presiunea arterială am înregistrat-o cu metoda directă prin canularea arterei carotide.

3. Concentrația potasiului și a sodiului plasmatic am determinat-o înaintea și la sfârșitul experienței cu fotometrul de flacără (Zeiss, model III). Concentrația de Na și K miocardic am dozat-o la sfârșitul experienței.

După instituirea respirației artificiale și deschiderea cutiei toracice prin toracotomie mediană, am așteptat 5—10 minute pentru stabilizarea hemodinamicii. După ce am înregistrat valorile de fond, am administrat 100 mg/kgc imipramină i. p. (Tofranil®) și am continuat înregistrările la intervale de 5 min., timp de 60 de min., respectiv până la sucombarea animalelor. Prelucrarea statistică a datelor s-a făcut cu testul „t” al lui Student.

Rezultate și discuții

I. Modificările contractibilității cardiace (fig. nr. 1):

1. Amplitudinea contracției ventriculare se modifică bifazic: până în minutul 10 al acțiunii IMI. crește semnificativ (de la $24,0 \pm 4,8$ mm, la

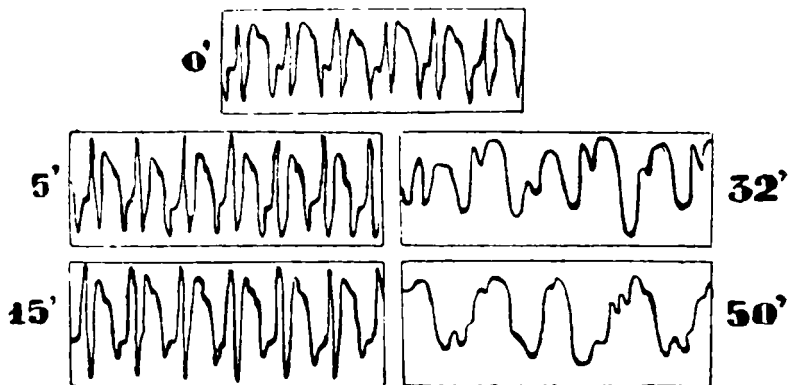


Fig. nr. 1: Efectul unei doze toxice de imipramină asupra mecanocardiogramei la iepuri

$27,4 \pm 3,7$ mm, $0,05 > p > 0,02$), urmează apoi o scădere progresivă, aceasta devenind semnificativă în minutul 40 după medicație ($19,0 \pm 3,4$ mm, $0,05 > p > 0,02$).

2. Durata contracției ventriculare crește semnificativ începând din min. 30 al acțiunii substanței (de la $229,0 \pm 36$ msec., la $280,0 \pm 72$ msec., $0,05 > p > 0,02$) și se menține la această valoare până la sfârșitul experienței. Perioada de latență electromecanică de asemenea este prelungită.

3. Perioada de deformare nu se modifică în mod semnificativ, oscilând în jurul valorilor de bază ($31,6 \pm 9,2$ msec.).

4. Perioada contracției izometrice nu se modifică semnificativ până în minutul 50 al acțiunii IMI, după care crește semnificativ, de la $26,0 \pm 6,6$ msec., la $35,0 \pm 11,2$ msec.

5. Durata de ejeție ventriculară prezintă o creștere semnificativă, începând cu minutul 30 al acțiunii substanței, de la $92,0 \pm 5,5$, la $99,0 \pm 8,0$ msec. ($0,05 > p > 0,02$).

6. Durata fazei de relaxare ventriculară crește progresiv, deja după 5 min. de la administrarea substanței, devenind semnificativă în min. 20: $89,0 \pm 5,3$ msec., de la $74,5 \pm 5,7$ msec.

II. Presiunea arterială oscilează în jurul valorilor de bază ($42,0 \pm 4,3$ mmHg), o scădere semnificativă apare numai în min. 60 ($29,6 \pm 1,0$).

III. Modificările electrolitice: sub efectul IMI, apare o creștere semnificativă a potasiului seric (de la $5,11 \pm 0,54$ la $8,78$ mEq/l, $0,01 > p > > 0,001$), cu scăderea concentrației de K din eritrocite (de la $133,7$, la $123,3$ mEq l. $p = 0,02$) și miocardul ventricular (de la $86,0 \pm 4,2$, la $75,7 \pm 1,5$, $p < 0,001$). Concentrația sodiului seric scade (de la $136,5 \pm 1,1$, la $127,8 \pm 3,8$ mEq/l, $p = 0,001$), dar crește în miocard (de la $31,9 \pm 5,2$, la $40,5 \pm 12,4$ mEq/l. $p > 0,05$) și în eritrocite (de la $10,3 \pm 2,1$ la $14,7 \pm 4,4$ mEq l. $p = 0,01$).

Singele animalelor prezintă o hemoliză marcată.

După cum reiese din datele prezentate, IMI în doză de 100 mg/kgc, determină modificări importante în parametrii cercetați.

a) IMI are o acțiune inotropă bifazică; în primele minute crește contractibilitatea cardiacă, care se manifestă în mărirea amplitudinii undelor de contracție, iar în faza a doua, care apare după 40 de minute, exercită o acțiune inotrop negativă, ducând la scăderea amplitudinii contracțiilor, cu prelungirea duratei fazei de ejecție și a fazei contracției izometrice.

b) IMI determină creșterea progresivă a fazei de relaxare ventriculară, începând din minutul 20 al experienței.

c) Produce liza eritrocitelor cu creșterea semnificativă a potasiului seric.

În mecanismul efectului inotrop negativ al IMI, considerăm important faptul că IMI aparține grupei substanțelor membran-stabilizatoare. Acestea au proprietatea comună, că în doză mică stabilizează membrana celulară, exercitând o acțiune protectoare față de hemoliza osmotică (*Despopoulos*, 1972), iar în doze mari determină permeabilizarea membranei celulare, respectiv liza acesteia, scăzând rezistența osmotică a eritrocitelor. După administrarea unei doze mari de IMI, aceste efecte se pot manifesta succesiv: la începutul acțiunii, când se fixează cantități mici la nivelul membranei, apare efectul stabilizant; ulterior, când se fixează cantități mari, apare efectul litic. Modificările permeabilității membranei vor influența firește și funcțiile celulare.

La nivelul fibrelor miocardice efectul stabilizant se manifestă prin scăderea permeabilității cationice, diminuându-se în primul rând influxul de Na (*Auclair* și colab., 1969), ceea ce determină încetinirea depolarizării. După rezultatele noastre anterioare (*Fórika* și *Fórika*, 1976), totodată scade amplitudinea platoului potențialului monofazic și crește durata acestuia, ceea ce denotă încetinirea influxului de Ca, care participă la cuplarea excitației cu contracție, precum și a influxului lent de Na (*Langer*, 1967). Agenții care scad permeabilitatea membranei față de Na — chinidina, fenotiazinele, tetrodotoxina — pe lângă încetinirea depolarizării, cauzează și scăderea forței contractile a miocardului, iar substanțele care scad selectiv permeabilitatea pentru Ca — verapamil, D 600 — odată cu micșorarea amplitudinii platoului au și un efect inotrop negativ (*Kohlhardt* și colab. 1973). Întrucât forța de contracție este determinată de cantitatea de Ca eliberată din membrana celulară și din sistemul T al reticulului sarcoplasmatic sub efectul ionilor de Na pătrunși în timpul depolarizării, încetinirea fluxului de Na poate explica efectul inotrop negativ al IMI, dar nu exclude, nici rolul scăderii transportului de Ca. Corelația în timp a modificărilor electrice și mecanice în cercetările noastre, relevă importanța modificărilor ionice în geneza tulburărilor de contractibilitate.

Un alt mecanism, prin care IMI influențează contractibilitatea cardiacă, este hiperkalemia descrisă de noi, ce rezultă din hemoliză, observată în fiecare caz, la sfârșitul experienței. Concentrația crescută de K

extracelular, potențează efectul cardiotoxic al IMI și explică asemănările între acțiunea IMI și a hiperkalemiei asupra contractibilității, observate de Auclair și colab. (1969).

Un al treilea mecanism, care intervine în efectul inotrop al IMI, este, acțiunea ei asupra catecolaminelor. După cum se știe, IMI în doză mică împiedică captarea intracelulară și inactivarea catecolaminelor (Dengler și colab. 1961), măbind concentrația noradrenalinei circulante (Thoenen, 1964). Prin această acțiune se explică efectul inotrop pozitiv observat la începutul acțiunii IMI. Când substanța se fixează în cantități mai mari la nivelul membranelor și apare efectul labilizant, depozitele de catecolamine se golesc (Titus și colab. 1966, Leitz și colab. 1970) determinind o scădere importantă a tonusului simpatic.

O ultimă problemă legată de acțiunea IMI asupra contractibilității miocardului este, prelungirea progresivă a relaxației ventriculare. Acest fenomen, care nu a fost descris încă în literatura de specialitate poate fi explicat în felul următor: viteza relaxării musculare este determinată de sechestrarea Ca-lui ionizat în reticulul sarcoplasmic. Balzer și colab. (1968) au arătat că IMI în concentrație de 3×10^{-4} M, blochează cu 50 % captarea Ca-lui în reticulul sarcoplasmic, paralel cu blocarea activității ATP-azice. După datele lui Bicker și Börner (1974), concentrația IMI, în reticulul endoplasmic de ficat — principalul loc de metabolizare — este maximă după 15 minute, un interval de timp aproximativ egal, cu timpul de apariție a prelungirii duratei relaxării în experiențele noastre. Scăderea tonusului simpatic agravează acest efect al IMI, fiind cunoscut faptul că catecolaminele accelerează sechestrarea Ca-lui intramiocardic, determinind o relaxare rapidă (Morad și Rollet, 1972). Hiperkalemia poate contribui de asemenea la prelungirea fazei de relaxare, prin încetinirea reacumulării de Ca (Fórika și colab. 1973).

Sosit la redacție: 13 octombrie 1977.

Bibliografie

1. Auclair M. C., Gulda O., Lechat P.: Arch. int. Pharmacodyn. (1969), 181, 218; 2. Balzer H., Makinose M., Hasselbach M.: Naunyn Schmiedebergs Arch. (1968), 260, 444; 3. Bickel M. H., Börner H.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. (1974), 284, 339; 4. Dengler H. J., Spiegel H. E., Titus E. O.: Nature (1961), 191, 816; 5. Despopoulos A.: Biochem. Pharmacol. (1970), 19, 2907; 6. Fórika Gh., László I., Fórika M.: Comunicare U.S.S.M. Mureș, secția Fiziologie, 1973, iun. 15; 7. Fórika M., Fórika Gh.: Rev. med. (1976), 2, 155; 8. Kaltenbach M., Müller H., Ortmanns W., von Schmidt Y.: Deutsche med. Wochenschrift (1970), 95, 44, 2214; 9. Kohlhardt M., Herdey A., Kubler M.: Pflügers Arch. (1973), 344, 149; 10. László I.: Rev. med. (1971), 17, 183; 11. László I., Fórika Gh.: Rev. med. (1975), 21, 33; 12. Langer G. A.: J. Gen. Physiol. (1967), 50, 1221; 13. Leitz F. H., Stefano J. E.: Biochem. Pharmacol. (1970), 19, 1797; 14. Morad M., Rolett E.: J. Physiol. (1972), 224, 537; 15. Titus E. O., Matussek N., Spiegel H. E., Brodie B. B.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1966), 152, 405; 16. Thoenen H., Huerlimann A., Haefely W.: J. Pharmacol. Exp. Ther. (1964), 144, 469.

EFFECT OF IMIPRAMINE ON MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN RABBITS

The authors have studied the effect of a toxic dose of imipramine (Tofranil[®]) on the mechanocardiogram in 10 rabbits. They have pointed out the following: 1. Imipramine has a biphasic inotropic action: in the first minutes cardiac contractility increased, while in the second phase of the effect (after 40 min.) it exerted a negative inotropic effect. 2. It determines the progressive increase of the ventricular relaxation phase. 3. It brings about the lysis of erythrocytes with a significant rise of serum potassium. In the mechanism of these effects, the authors attribute an important role to the action of the substance on the biological membranes, to hyperkaliaemia, as well as to the effect on the metabolism of catecholamines.