

Disciplina de fiziologie (cond. șef lucr. dr. M. Sabău) a I.M.F. din Tirgu-Mureș

ACȚIUNEA ANTAGONIȘTILOR CALCIULUI ȘI BETA-BLOCANȚILOR ASUPRA FENOMENELOR ELECTRICE ȘI MECANICE ALE MUȘCHIULUI PAPILAR DE ȘOBOLAN

Gh. Arsenescu, Gh. Bărbat, Veronica Avrigeanu, M. Sabău

Excitația și contractia, fenomene de o importanță deosebită la nivelul celulei miocardice, se desfășoară la nivele ultrastructurale diferite. În timp ce excitația are loc la nivelul sarcolemei, contractia este un fenomen intracelular în care sînt implicate miofibrilele. În procesul cuplării excitației cu contractia ionii de Ca^{2+} constituie „mesagerii” care inițiază și modulează procesele contractile, acționînd ca mediatori între fenomenele de suprafață și procesele biochimice intracelulare care utilizează ATP-ul (5, 7, 8, 11).

Legătura între potențialul de acțiune și activarea răspunsului mecanic depinde de prezența Ca^{2+} în mediul extracelular. Influxul ionilor de Ca^{2+} în celulele cardiace se realizează prin canalele lente selective de Ca^{2+} în timpul fazei a 2-a a potențialului de acțiune cînd aceste canale sînt probabil „deschise” (1, 2, 3, 4, 5, 8).

Un număr de compuși organici numiți antagoniști ai calciului (verapamil, nifedipină, diltiazem etc.) reduc durata potențialului de acțiune și inhibă contractia miocardică mai ales printr-un efect asupra curentului lent spre interior al ionilor de Ca^{2+} (8, 9, 12).

Pe de altă parte blocarea receptorilor beta (a căror acțiune se caracterizează prin creșterea permeabilității membranei pentru Na^+ și Ca^{2+} cu efect depolarizant ce facilitează dezvoltarea forței de contracție) este urmată de fenomene asemănătoare, explicate tot prin interferența în transportul de Ca^{2+} (5, 10).

Pentru a cunoaște mai bine modul de realizare a acestor acțiuni ne-am propus să studiem potențialele de repaus (PR), de acțiune (PA) și mecanograma mușchiului papilar de șobolan sub influența verapamilului și a propranololului, medicamente larg utilizate azi în practica medicală.

Material și metodă

Experiențele s-au efectuat pe două loturi a cîte 10 șobolani masculi cu o greutate medie de 180 g.

S-au studiat fenomenele mecanice (contractia izometrică) și fenomenele electrice (PA cu microelectrozi) ale mușchiului papilar obținut din ventriculul stîng. S-a urmărit durata totală (DT), faza ascendentă (FA), amplitudinea (A) și derivata (+ V și - V) mecanogramei. De ase-

menea, s-au măsurat amplitudinile PR și PA precum și duratele acestora (D) la 25, 50, 75 și 90% din amplitudinea PA.

Mușchiul papilar a fost perfuzat cu o soluție fiziologică Krebs-Henseleit la temperatura de 33° C, barbotată continuu cu un amestec de 95% O₂ și 5% CO₂. După echilibrarea mușchiului, stimulat continuu cu o frecvență de 12 cicli per minut, timp de 30' la L₀ s-a realizat întinderea sa la L_{max} și înregistrarea mecanogramelor. PR și PA înainte și la 1', 3', 5' și 10' de la adăugarea verapamilului (2,1 × 10⁻¹ g/L) și respectiv propranololului (2,5 × 10⁻³ g/L).

Datele obținute au fost prelucrate statistic utilizând testul t-Student.

Rezultate

1. Lotul tratat cu verapamil (tabelul nr. 1)

Se observă că DT, FA și -V ale mecanogramei nu prezintă variații semnificative, în schimb A scade foarte semnificativ (p<0,001) de la 0,763 g/mm² la 0,594 g/mm² după 3' de la adăugarea verapamilului. +V prezintă scăderi semnificative (p<0,01) la 1', 3', 5', 10' după adăugarea verapamilului. PR, PA nu prezintă variații semnificative în schimb D 50% scade semnificativ de la 48,66 msec la 37 msec după 10' de la adăugarea verapamilului.

2. Lotul tratat cu propranolol (tabelul nr. 1)

Ca și la lotul anterior se observă scăderi ne semnificative ale DT, FA, +V și -V ale mecanogramei și o scădere probabil semnificativă (p<0,05) a A de la 0,683 g/mm² la 0,595 g/mm² după 3' de la adăugarea propranololului. În ceea ce privește PR, PA, D 25%, D 50%, D 75% și D 90% nu se observă variații semnificative.

Discuții, concluzii

Din rezultatele obținute reiese faptul că nici propranololul nici verapamilul în dozele aplicate de noi, nu influențează amplitudinile PR și PA ale fibrei miocardice, deși ambele au efecte inotrop negative, scăzând amplitudinea contracției, ca și viteza de contracție și de relaxare.

Lipsa modificărilor amplitudinii PR și PA se explică prin influențele mai puțin marcate ale acestor substanțe asupra mișcărilor Na⁺ prin canalele rapide sau asupra schimbului Na⁺ — K⁺. Ambele substanțe reduc însă durata PA (mai ales a fazei 2), efectul verapamilului fiind mai pronunțat. Acest efect este legat de scăderea forței de contracție datorită reducerii disponibilității de Ca⁺ la nivelul miofibrilelor. Reducerea acestei disponibilități se realizează însă oarecum diferit pentru că în timp ce beta-blocanții ar scădea numărul canalelor de Ca⁺ operative la nivel sarcolemal, antagoniștii Ca²⁺ le blochează funcția (7, 8, 12). În afară de aceasta însă, ambele categorii de substanțe au acțiuni și la nivelul unor formațiuni intracelulare cum ar fi mitocondriile și mai ales reticulul sarcoplasmic, unde de asemenea inhibă eliberarea de Ca²⁺, efect variabil însă în funcție de doza utilizată. Aceste acțiuni s-ar realiza prin efectele asupra fazei lipidice a membranei reticulului sarcoplasmic (6).

Tabelul nr. 1

Efectele verapamilului și propranololului asupra PR, PA și mecanogramei mușchiului papilar de șobolan (0 înainte și la 1', 3', 5', 10', de la aplicarea substanței).

	Verapamil					Propranolol				
	0	1'	3'	5'	10'	0	1'	3'	5'	10'
PR mv	73,33	73,29	67,57	65,04	82,09	59,81	59,45	61,10	59,71	63,03
PA mv	90,56	87,57	83,60	82,22	96,45	78,45	74,62	77,43	76,35	78,04
D 25 ⁰ ms	22,83	21	21	19	17	17,40	18,45	18,75	18,15	20,55
D 50 ⁰ ms	48,66	46,50	46,66	42,33*	37*	34,80	35,55	36,90	36,30	36,45
D 75 ⁰ ms	95,33	87,66	84,66	83,33	79	62,55	62,40	66,45	69	67,05
D 90 ⁰ ms	133,11	118*	114,66*	113,66*	120,77*	91,20	90	94,20	96,90	90,60
DT msec	321	322	321	327	321	331	365	347	354	352
FA msec	99	97	92	94	92	98,50	114	114	112	109
A g/mm ²	0,763	0,629*	0,594**	0,545**	0,532*	0,683	0,623	0,595*	0,596	0,561
-V g mm ² ms	0,0098	0,0082*	0,0077*	0,0073*	0,0067*	0,0087	0,0072	0,0072	0,0078	0,0071
-V g mm ² ms	0,0057	0,0052	0,0048	0,0047	0,0042*	0,0048	0,0044	0,0050	0,0049	0,0040

* p < 0,05; ** p < 0,001

Interrelația dintre Ca^{2+} și catecolamine este deosebit de complexă, creșterea Ca^{2+} citosolic putînd amplifica multe din efectele primare ale catecolaminelor, atît la nivelul sarcolemei cît și al reticulului sarcoplasmic. Astfel Ca^{2+} și nu izoprotenerolul poate înlătura parțial efectele inhibitoare ale propranololului, de exemplu asupra creșterii amplitudinii contracției în urma întinderii fibrei musculare miocardice.

Diferențele existente între gradul efectelor obținute în urma administrării verapamilului și propranololului au explicația în fenomenele încă puțin cunoscute ce au loc la nivel subcelular, fenomene ce ar putea influența eficiența indicațiilor terapeutice la bolnavii cardiaci, mai ales că există o mare diversitate de antagoniști ai Ca^{2+} și beta-blocanți a căror acțiuni sînt departe de a fi identice.

Bibliografie

1. Arsenescu Gh., Sabău M., Avriganu Veronica, Bărbat Gh., Andreicuș Silvia, Arsenescu Ileana: Comparative studies concerning the effect of hiper-K solutions and Ca antagonists on action potentials and contractility of rat papillary muscle during post ischemic reperfusion. Al XXIX Cong. Intern. Physiol. 28 Aug. (1983), Sydney, Vol. rez. 243;
2. Arsenescu Gh., Sabău M., Roșca Gh., Roșca Stela, Avriganu Veronica: Rev. Roum. Physiol. (1978), 15: 3: 157; 3. Beeler G.W.: J. Physiol. (1970). 207, 191; 4. Beeler G.W.: J. Physiol., (1970). 207, 211; 5. Harris P., Opie L.: Calcium and the heart. Academic. Press. London, 1971, 36;
6. Herbette L., Katz A.M., Sturtevant J.M.: Mol. Pharm. (1983), 24, 259;
7. Katz A.M.: J. of Card. Med. (1983), 8, 4, 435; 8. Matlib M.A., Schwartz A.: Action of Calcium slow channel inhibitors on cardiac and vascular smooth muscle membranes. In: Calcium Antagonists, Ed. by Sperelakis N. and Caulfield J.B., Marinus Nijhoff Publishin, 1983, 77; 9. Nayler W.G.: Proceedings of the Australian Physiological and Pharmacological Society. (1984). 15, 2; 10. Nirdlinger E.L., Bramante P.O.: J. of Mol. Cell. Cardiol. (1974). 6, 49; 11. Schwartz A.: Annals of the New York Academy of Sciences, (1982). 183; 12. Schwartz A., Triggle D.J.: Ann. Rev. Med. (1984), 35. 325.

Gh. Arsenescu, Gh. Bărbat, Veronica Avriganu, M. Sabău

THE EFFECTS OF Ca-ANTAGONISTS AND BETA-ADRENERGIC BLOCKERS ON ELECTRICAL AND MECHANICAL PHENOMENA OF RAT PAPILLARY MUSCLE

The resting /PR and action potentials /PA of rat papillary muscles were recorded simultaneously with isometric contractions in 2 groups of 10 rats each, before and after verapamil 2.1×10^{-3} g/l' and propranolol 2.5×10^{-3} g/l' were added in perfusion solutions. The amplitude of PR and PA, the PA duration at 20, 50, 75, 90% of PA amplitudes, as well as the maximal developed tension, time to peak tension, total duration of contraction and the 1st derivative of contraction were measured and compared by using t-test.

Both verapamil and propranolol have no visible affects on PR and PA amplitudes, but they reduce the duration of phase 2 of PA and significantly decrease the maximal developed tension.

Their action is manifested not only at the sarcolemma level but also at the level of mitochondria and sarcoplasmic reticulum interfering with Ca^{2+} movements.