

BAZELE FUNCȚIONALE ALE ACȚIUNII BLOCANȚILOR FLUXULUI DE CALCIU

L.-N. Ghilencea *, V.A. Voicu **

REZUMAT

Ionul de calciu joacă un rol deosebit de important într-o serie de procese intra și extracelulare. Înțelegerea modului de acțiune a calciului și a balansului său între mediul intra și extracelular a fost posibilă datorită identificării a tot mai mulți receptori legați de canalele ionice. Cercetarea în amănunt a acestor tipuri de receptori precum și a fluxurilor de calciu intra și extracelulare aduce tot mai multe date în sprijinul sintetizării de BCC cu calități apropiate de blocantul de calciu ideal. Identificarea de noi arii terapeutice reprezintă o altă zonă de interes în procesul de dezvoltare a blocanților de calciu.

Cuvinte cheie: Blocanții canalelor de calciu, canale de calciu.

ABSTRACT

Functional basis of calcium blockers action

Calcium is playing an important role in a variety of intra and extracellular processes. The identification of more and more receptors related to ionic channels, made possible a better understanding of Calcium balance and actions. A deeper research of these receptors, and of intra and extracellular. Calcium flow is providing valuable data for the synthesis of new calcium blockers.

Identification of new therapeutic areas is, also, part of the Calcium blockers development process.

Key words: Calcium blockers, Calcium channels.

Introducere

Ionii de calciu au funcții de control și reglare într-o mare varietate de procese intra și extracelulare (22). O dovadă a faptului că variația concentrației la nivel celular este controlată o reprezintă distribuția sa în compartimente bine caracterizate la nivel celular și ilustrate cu concentrațiile remarcabil diferite ale acestui ion.

Astfel în celula în repaus funcțional concentrația calciului citosolic este de 10^7 M, activarea presupune eliberarea și creșterea calciului citosolic la 10^5 M. Relaxarea (sau repaus celular) este forțată prin recaptarea calciului în reticulul sarcoplasmatic și în mitocondrii, proces controlat de "pompa de calciu", cu consum energetic important. Compartimentarea distribuției calciului în organism este demonstrată de remarcabilul gradient al concentrației calciului extracelular ($1,8 \times 10^{-3}$ M) față de 10^7 M intracelular.

$$\frac{[Ca^{2+}]_{e.c.}}{[Ca^{2+}]_{i.c.}} = 10.000$$

de unde rezultă și importanța funcțională a controlului concentrațiilor respective.

Distribuția calciului spre exemplu la nivelul reticulului sarcoplasmic atât pentru fibra striată cât și pentru miocard permite eliberarea rapidă și difuză la nivelul sistemului contractil, eliberare inițiată de influxul de calciu "trigger" în timpul depolarizării. În mușchiul neted reticulul sarcoplasmic este slab dezvoltat, calciul extracelular fiind cel implicat în activările sistemului contractil. În timp ce ionii de Na^+ și K^+ din fibra musculară excitată sunt responsabili de dezvoltarea potențialelor de acțiune, influxul de calciu este esențial pentru generarea tensiunii mecanice necesare inițierii contracției.

Tonusul motor este reglat de disponibilitatea calciului intracelular din sistemele contractile, care dau naștere,

contracției (22) și reduc calciul liber. Relaxarea începe când concentrația Ca^{2+} intracelular scade de la 10^5 la 10^7 M(2).

În celulele musculare netede vasculare și bronșice, cauzele strânsei relații dintre concentrația de Ca^{2+} intracelular și dezvoltarea tensiunii nu sunt totdeauna clare. Calciul este esențial nu numai pentru dezvoltarea tensiunii mecanice, dar și pentru un număr de alte procese, care determină gradul rezistenței bronșice, în special eliberarea mediatorilor chimici din mastocite și bazofile, secreția glandelor mucoase, excitația și conducerea nervului vag.

Ideea potrivit căreia celulele au receptori distincți pentru diferite medicamente a fost postulată de Ehrlich și Langley, pentru a explica acțiunea biologică specifică a medicamentelor. Pentru a dezvolta noi entități terapeutice, în ultimii 40 ani, au fost aplicate modele de interacțiuni medicament-receptor. La baza acestei abordări, a stat nevoia de clasificare a receptorilor și de identificare a modului în care o anumită substanță poate produce efecte selective. Exploatarea acestei selectivități a dus la descoperirea atât de noi agonisți (ex. Salbutamol, benzodiazepine) cât și de antagonisți (ex. Ranitidina, Loratadina).

Acumularea recentă de cunoștințe biochimice în privința modului de interacțiune medicament-receptor, în legătură cu modul în care interacțiunile medicament-receptor transduc și realizează efecte farmacologice, a permis acestei abordări să fie aplicată din ce în ce mai mult la receptorii ne-clasici. Aceasta a dus la apariția de noi modulatori ai canalelor de calciu.

Superfamilii de receptori

Tehnici de biologie moleculară au arătat că majoritatea receptorilor celulari de suprafață fac parte din tipuri înrudite structural, numite superfamilii. Principalele 2 superfamilii

* Liviu Nicolae Ghilencea: Doctorand Farmacologie Universitatea Craiova

** Victor A. Voicu: Profesor de Farmacologie și Toxicologie Clinică UMF, București

studiate de farmacologi *sunt receptorii legați de proteina G*, care au o structură 7-elicoidală și care se leagă, prin intermediul proteinei G, de un al doilea mesager și *receptorii canalelor ionice*, în care legarea de receptor determină direct schimbarea conductanței ionice. În plus, *receptorii pentru insulină, factori de creștere și alți hormoni trofici sunt legați de o enzimă "tirozinkinaza"*. Receptorii legați de tirozinkinază includ receptorul pentru insulină și receptorii pentru factorii de creștere, cum ar fi factorul de creștere epidermică (EGF), factorul de creștere plachetară (PDGF), factorul atrial natriuretic și alții (15). Au fost recunoscute și alte superfamilii, de exemplu, receptorii nucleari pentru steroizi. Numărul receptorilor clonați crește constant, listele întocmite până în prezent nefiind nici pe de parte complete.

Proteinele heterotrimetice G (subunitățile α).

Identificate după subunitatea α , proteinele heterotrimetice G sunt compuse din subunități $\alpha\beta\gamma$. Ele transduc, amplifică și diversifică semnalul generat de ocuparea unui anumit receptor de hormonul său sau de un agonist, prin reglarea unuia sau mai multor sisteme efectoare. Receptorii activează proteina G, prin creșterea afinității complexului G (GDP) pentru Mg^{2+} legat determină disocierea GDP-ului și permițând GDP-ului să se lege pentru a furniza G (GTP). Aceasta este urmată de o reacție de disociere care furnizează (GTP) activ plus în complex $\beta\gamma$. Ultimul poate disocia mai departe pentru a elibera $\beta\gamma$. Atât α (GTP) cât și dimerul $\beta\gamma$ "modulează" funcțiile efectoare. Subunitatea α rămâne activă până când ea hidrolizează ligantul activat, GTP la GDP. Complexele α (GDP) au o mare afinitate pentru $\beta\gamma$ și reconstituie trimerul G (GDP) sau complexul cuaternar agonist - receptor G (GDP) gata pentru a fi reactivat (dacă $\beta\gamma$ rămâne cuplat de complexul agonist - receptor). Subunitățile α (16 gene) sunt palmitoilate și/sau miristoilate aproape de N - terminal, această esterificare fiind esențială pentru activitate. Subunitățile β (5 gene), toate omoloage, formează dimeri cu subunitățile γ . Subunitățile γ (5 gene) sunt poliizoprenilate la C - terminal. Toate proteinele G sunt activate de GTP γ S, GMP - PNP în prezența Mg^{2+} . (23).

Receptorii legați de canalele ionice

Această clasă de receptori sunt legați de canalele ionice, a căror conductanță este modulată de agoniști sau antagoniști. Superfamilia include receptorul nicotinic-acetilcolina, receptorii GABA_A și de glicină, receptorii 5HT₃, receptorul pentru purina P_{2x} și câțiva receptori pentru unii aminoacizi excitatori. Receptorii sunt alcătuiți din subunități, fiecare având 4 domenii transmembranare care formează complexe cu stoichiometrie variabilă. Au fost descoperite forme variate ale subunității, deși nu sunt clare implicațiile în ceea ce privește definirea subtipurilor de receptori(3).

Canalele ionice

Sunt identificate 4 tipuri de canale ionice, prin care trec selectiv ionii de calciu, potasiu, sodiu și clor. Există, de asemenea, câteva canale fără funcție precisă, care permit trecerea oricărui cation. Proprietățile farmacologice ale tuturor acestor canale rămân încă incomplet elucidate.

Canalele de calciu

a. Canalele de calciu voltaj dependente

Până în momentul de față sunt descrise 6 tipuri de canale de calciu: L, N, P, R, Q și T (23).

Tipul L

Format dintr-o unitate cu conductanță mare (25pS). Este activat de potențialele de membrană mari. Este inactivat lent de mecanisme dependente de Ca^{2+} . Este tipul predominant în celulele musculare. Participă la procesul de cuplare excitație - contracție din sistemul cardiovascular și celulele musculare netede endocrine, având funcții și în anumiți neuroni. Este activat de Bay K-8644, CGP 28392. Este blocat de verapamil, dihidropiridine, diltiazem. Este insensibil la acțiunea toxinelor w - conotoxin (G VI A și M VII C).

Tipul N

Este o unitate cu conductanță intermediară (12-20 pS). Acest tip de receptor este activat de potențiale membranare mari. Rata de inactivare este moderată. Este inactivat de potențiale membranare mai mari de -40mV. Se găsește doar la nivelul neuronilor. Controlează eliberarea neurotransmițătorilor. Este blocat de w-conotoxin (G VI A și M VII C) și w - agatoxin III A. Este insensibil la acțiunea 1,4 - dihidropiridinelor, fenilalchilaminelor și benzothiazepinelor.

Tipul P

Este format dintr-o unitate cu conductanță intermediară (9 - 9 pS). Este activat de potențialele membranare moderate și mari. Inactivarea se realizează foarte lent de potențialele membranare mai mari de -40mV. Este localizat cu precădere la nivel în special neuronal: controlează eliberarea neurotransmițătorilor (împreună cu tipurile N, Q, R). Este blocat de funnel și toxina eliberată de păianjen (w - agatoxin IV A). Este insensibil la acțiunea 1,4 - dihidropiridinelor, fenilalchilaminelor și benzothiazepinelor, precum și a toxinelor w - conotoxin G VI A și w - agatoxin IIIA.

Tipul Q

Este format din unitate cu conductanță medie (16 pS). Este activat de potențialele membranare mari. Rata de inactivare este moderată. Este localizat la nivel neuronal, controlând eliberarea neurotransmițătorilor. Este sensibil atât la acțiunea toxinei w - conotoxin M VII C cât și la toxinele w - agatoxin (IV A și III A). Este insensibil la acțiunea 1,4 dihidropiridinelor și a toxinei w - conotoxin G VI A.

Tipul R

Nu se cunoaște conductanța sa. Este activat de potențialele membranare moderate, fiind inactivat rapid. Se găsește la nivel neuronal, controlând eliberarea neurotransmițătorilor. Este sensibil la acțiunea toxinei w - agatoxin III A. Este insensibil la acțiunea 1,4 dihidropiridinelor (atât activatori de tipul Bay K 8644 cât și a antagoniștilor de tipul Nimodipinei), fenilalchilaminelor (ex. Verapamil), benzothiazepinelor (ex. Diltiazem) cât și a toxinelor w-conotoxin (G VI A și M VII C) și w - agatoxin IV A.

Tipul T

Format din unitate cu conductanță mică (8pS). Activat de potențialele membranare mici negative. Rata de inactivare este foarte rapidă, iar curentul de Ca^{2+} este tranzitor. Determină frecvența potențialului de acțiune din celulele

musculare cardiace (nodulul SA), neuroni și celulele endocrine. Este insensibil la acțiunea 1,4 – dihidropiridinelor, fenilalchilaminelor, benzothiazepinelor, precum și la acțiunea toxinelor w - conotoxin (G VI A și M VII C) și w – agatoxin.

Așadar, tipurile N, P, Q și R ale canalelor de calciu voltaj – dependente se găsesc la nivel neuronal, intervenind în eliberarea neurotransmițătorilor, fiind insensibile la acțiunea 1,4 dihidropiridinelor, fenilalchilaminelor, benzothiazepinelor. Prezintă o conductanță medie. Tipurile L și T ale canalelor de calciu voltaj – dependente se găsesc la nivelul sistemului cardiovascular, celulelor endocrine, dar și la nivel neuronal. În timp ce tipul L este sensibil la acțiunea 1,4 – dihidropiridinelor, fenilalchilaminelor, benzothiazepinelor, fiind blocat de acestea, tipul T este sensibil la acțiunea lor.

b. Canalele de calciu ce operează prin intermediul receptorilor

Activarea receptorilor, mai degrabă decât potențialul membranar, este principalul trigger în deschiderea acestor canale (3).

c. Canalele intracelulare activate de calciu

Acestea includ:

- Canale eliberatoare de Ca^{2+} în reticulul sarcoplasmatic, care eliberează calciul pentru contracția musculaturii netede (uneori numiți și receptori ryanodinici, întrucât pot fi activați de ryanodină).
- Receptorii pentru inositol-1,4,5- trifosfat (receptorii IP_3 sau $insP_3$). Sunt activați de nivele intracelulare crescute de IP_3 , urmare a stimulării suprafeței receptorilor celulari. Sunt similari ca structură cu receptorii ryanodinici, determinând, de asemenea, aliberarea intracelulară a depozitelor de calciu (20).

Receptorii IP_3 au structură tetramerică, fiecare monomer având aproximativ 313 kDa. Sunt cunoscute cinci subtipuri de receptori IP_3 , notate de la $IP_3 R_1$ la $IP_3 R_5$. Sunt prezenți la majoritatea celulelor. Conductanța pentru calciu este ~ 50 pS, iar timpul mediu în care canalele sunt deschise este 4 ms. Sunt stimulați de Ins (1, 4, 5) P_3 [inositol (1,4, 5) trifosfat în concentrații de ordinul nM] și de compusi înrudiți precum Ins (2,4,5) P_3 , Ins (4,5) P_2 , Ins (1,4,5) PS. În schimb heparina (mg/ml) și cafeina (mM) acționează ca antagoniști farmacologici. Stimularea fiziologică este datorată calciului ionic citosolic (< mM) și ATP (mM) iar inhibiția este datorată calciului citosolic (Ca^{2+}) dar în concentrații mai mari față de ordinul mM. Investigarea acestui tip de receptori se face folosind radioliganzi de tipul [3H] – Inositol 1,4,5 – trifosfat și Inositol 1,4 [^{32}P] – 5 – trifosfat.

Receptorii ryanodinici au tot o structură tetramerică, fiecare monomer având o greutate moleculară de aproximativ 560 kDa. Până în prezent sunt descrise 3 tipuri de receptori ryanodinici notați $R_V R_1$, $R_V R_2$ și $R_V R_3$.

Subtipul $R_V R_1$ mai este denumit și "scheletic" sau α , din cauza distribuției sale în mușchii scheletici. Se mai găsește și la nivelul creierului. Subtipul $R_V R_2$ se mai numește și "cardiac" deoarece pe lângă creier, are și o distribuție preponderentă la nivelul inimii, iar subtipul $R_V R_3$ se mai numește și "cerebral" sau β , întrucât se găsește în special la nivelul cerebral, dar și la nivelul mușchilor scheletici.

Toate subtipurile prezintă o conductanță calcică de 100 – 150 pS, cu mult mai mare decât celelalte tipuri de receptori ai canalelor de calciu. Timpul mediu de deschidere al canalului de calciu este ~ 20 ms. Ca agoniști se cunosc :

ryanodina (în concentrații de ordinul nM - mM) – de unde li se trage și numele, cafeina (ordinul mM) și heparina (mM/ml); iar ca antagoniști rutenium roșu (de ordinul mM) și ryanodina (în concentrații mai mari decât 10 mM). Sunt stimulați fiziologic de Ca^{2+} citosolic (mM) și ATP (mM). Receptorii $R_V R_2$ sunt stimulați în plus și de ADP_{ciclic} – riboză (concentrații de ordinul nM), dar locul de care se leagă această substanță este încă neclar. Toți receptorii ryanodinici sunt inhibați fiziologic de concentrații de ordinul mM ale Ca^{2+} citosolic și de calmodulină în concentrații de ordinul mM. Calmodulina se poate lega în locuri multiple de receptor și ca urmare poate determina atât inhibiția cât și stimularea receptorilor ryanodinici. Cercetarea receptorilor ryanodinici se face cu izotopi marcați de tipul [3H] – Ryanodină și [^{125}I] – Calmodulină. Pentru subtipul $R_V R_2$ se poate folosi în plus un radioligand specific precum [3H] – ADP_c – riboză.

Canalele ionice din sarcolemă sunt proteine ce traversează membrana lipidică, care conține pori capabili să se deschidă sau să se închidă printr-o serie de mecanisme. Am menționat canalele dependente de potențialul de acțiune, ce conțin porțiuni încărcate electric ce controlează deschiderea și închiderea canalelor. Alte canale de calciu din membrana celulară, sunt sensibile la neurotransmițători (precum noradrenalina), hormoni circulanți și medicamente constituind așa – numitele canale de calciu dependente de receptor sau canale de calciu ce operează prin intermediul receptorilor (ROC). Asemenea canale pot fi reglate de o serie de mecanisme, inclusiv legarea directă a substanței ("ligant") de un receptor al canalului, determinând o modificare conformațională a canalului, sau modificări secundare metabolice, precum fosforilarea canalului. Aceste influențe asupra canalelor de calciu joacă un rol important în contractilitatea musculaturii netede.

Când antagoniștii beta 1 – adrenergici, precum izoproterenol (sau noradrenalina) se leagă de receptorul său sarcolemic, se activează adenilatciclaza (pe calea GTP – ului), care determină, în schimb, formarea AMP_c . Acesta se leagă de o proteinkinază, cu eliberarea ulterioară a unei subunități catalitice care fosforilează canalul de calciu. Aceasta face să crească foarte mult intervalul în care canalul de calciu este deschis. Rezultă o creștere evidentă a influxului de calciu, stocarea sa în cantitate mai mare în reticulul sarcoplasmatic, și o creștere marcantă a calciului eliberat în timpul contracției. O creștere a proteinkinazei (dependentă de AMP_c) produsă de catecolamine, crește deasemenea Ca^{2+} – ATP – azei din reticulul sarcoplasmatic față de Ca^{2+} , mărind deci viteza recaptării Ca^{2+} și prin urmare relaxarea musculară.

Medicamente precum xantinele care inhibă fosfodiesteraza, conduc la creșterea contractilității prin inhibarea degradării AMP_c , mărind astfel concentrația de Ca^{2+} liber intracelular.

O creștere a Ca^{2+} extracelular determină o creștere a transportului de calciu din membrană și contracția musculaturii netede.

Digitalicele inhibă expulzarea Na^+ din celulă (printr-o pompă activă), scăzând prin urmare gradientul de Na^+ . Aceasta duce la creșterea calciului intracelular și contracția fibrelor musculare netede.

Mecanismele de reglare ale Ca²⁺ intracelular

Ca²⁺ și celulele musculare netede

Reglarea calciului intracelular se bazează pe legătura reversibilă a calciului de proteine înalt specifice și cu afinitate foarte crescută. Aceste proteine intracelulare sunt de 2 tipuri: (i) proteine solubile precum pavalbumina și calmodulina, care acționează mai mult ca modulatori calcici ai calciului liber citoplasmatic; și (ii) proteine componente membranare, care efectuează transportul reversibil de calciu dintre diferitele părți ale celulei, și dintre celulă și (mediul) exterior. Există un gradient mare de concentrație pe ambele părți ale membranei plasmatic. Concentrația de Ca²⁺ liber din citoplasmă este de aproximativ 10⁻⁷ M, în timp ce concentrația extracelulară este de 10⁻³ M, de 10 000 ori mai mare decât concentrația extracelulară (2,11).

Creșterea gradientului ce susține influxul de calciu, implică neapărat mecanisme specifice corespunzătoare, pentru îndepărtarea calciului intracelular. Ele sunt active atât în membrana citoplasmatică, cât și în structurile intracelulare, precum reticulul sarcoplasmatic și mitocondrii (12).

Membrana plasmatică furnizează un sistem cu 2 componente pentru îndepărtarea Ca²⁺ intracelular : o Ca-ATPază specifică, cu afinitate mare, dar cu capacitate mică de transport; și un schimb Na/Ca cu afinitate mică, dar capacitate mare, sistem electrogenic care intervine când este necesar să se reducă considerabil calciul intracelular. Pentru ca acest al doilea sistem să funcționeze e nevoie ca gradientul

concentrației sodiului să fie suficient de mare, încât să determine, la schimb cu intrarea a Na⁺ ieșirea Ca²⁺ (3 Na⁺ pentru 1 ion Ca²⁺).

Concentrația calciului citoplasmatic este menținută de sistemul Ca-ATPază și de sistemul de schimb Na⁺/Ca²⁺ (2). Ca răspuns la stimulare, concentrația de calciu intracelular crește, maximum de concentrație fiind de 10⁻⁵ (2).

Influxul de calciu în celula musculară netedă este controlat de 2 mecanisme distincte (Fig. 1) (5,11): (i) depolarizarea canalelor voltaj-dependente (VDC) cu formarea unui potențial de acțiune și a fluxului de Ca²⁺ transmembranar. Acest mecanism este cunoscut drept cuplajul electromecanic (18); (ii) activarea canalelor ce operează prin intermediul receptorilor (ROC) de către neurotransmițători și agoniști precum acetilcolina, histamina, leucotrienele și serotonina pentru musculatura netedă vasculară și metacolina pentru musculatura netedă traheală. Acest proces, cunoscut drept cuplajul farmacomecanic (18), apare atât în interiorul celulei cât și între diferitele compartimente celulare; diferă de cuplajul electromecanic prin aceea că prezintă o sensibilitate mică la agenții blocanți ai canalelor de calciu. Tipul de cuplaj mecanic s-a dovedit a fi dependent de doză (22). Studii pe musculatura traheei la câini au arătat că concentrațiile de acetilcolină de 10⁻⁷ M induc influxul de calciu pe calea canalelor de calciu voltaj-dependente (VDC), în timp ce concentrațiile mari (10⁻⁴ M) sunt urmate de influxul de calciu pe calea canalelor ce operează prin intermediul receptorilor (ROC).

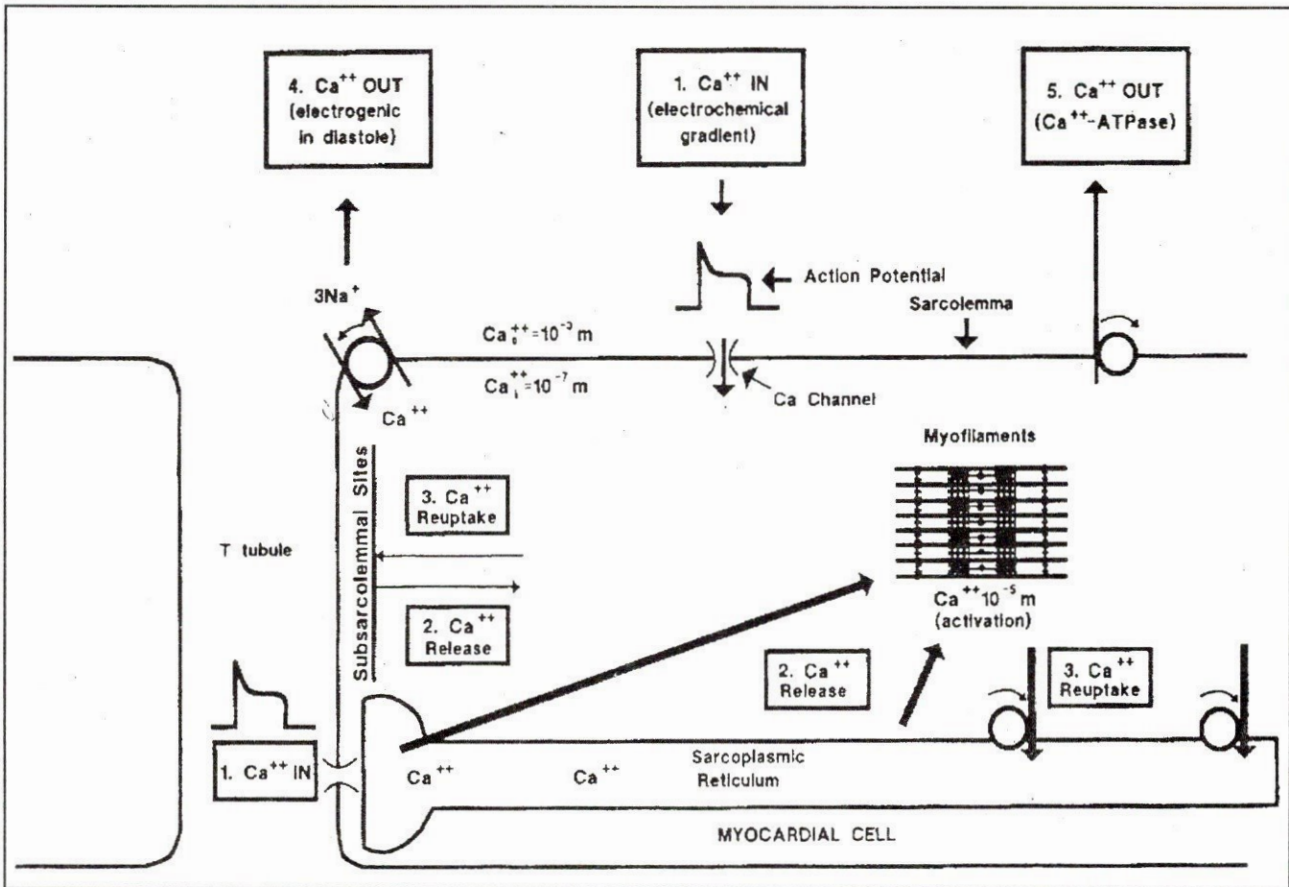


Fig. 1 Diagrama mișcărilor de calciu la nivel celular (după Best și Taylor, 1993)

Este clar că stimularea fibrelor musculare urmează un proces care începe la nivelul sarcoplasmiei și care se termină la nivelul aparatului contractil. În 1975 Chandler și Schneider au sugerat că potențialul de acțiune o dată ajuns la nivelul tubilor T determină un transfer de sarcini electrice, care duce la modificarea conformațională a membranei cisternelor sarcolemice aflate în vecinătate, determinând deschiderea canalelor ionice. Curentul ionic astfel generat (inclusiv pătrunderea calciului extracelular în faza de platou a potențialului de acțiune) acționează ca un trigger și induce eliberarea ionilor de Ca din cisternele reticulului sarcoplasmatic în sarcoplasmă.

Întregul proces de excitație – contracție are următoarea secvență: stimul – depolarizarea sarcolemei – potențial de acțiune și propagat de-a lungul sistemului T – eliberarea calciului din reticul sarcoplasmatic – difuzarea ionilor de calciu intracelular și atașarea lor de locurile de legare de pe troponina C – efectul inhibitor al troponinei I asupra interacțiunii dintre actină și miozină este îndepărtat – alunecarea miofilamentelor unele printre altele și scurtarea sarcomerului. Această succesiune de evenimente este complet reversibilă în condiții normale. Secundar repolarizării se produce o creștere în recaptarea ionilor de calciu de către reticul sarcoplasmatic. Pe măsură ce sechestrarea calciului de către reticul progresează, tot mai mulți ioni de calciu disociază de locurile lor de legătură de pe troponina C, determinând restaurarea proprietății inhibitoare a troponinei I asupra actomiozinei și prin urmare relaxarea fibrei musculare datorită revenirii miofilamentelor la poziția inițială. A fost confirmat faptul că nivelul relaxării musculare este proporțional cu îndepărtarea calciului de pe proteinele contractile.

Reticul sarcoplasmatic membranar are același gradient de concentrație pe ambele părți ale membranei plasmatică ($10^3 \text{ M}/10^7 \text{ M}$); prin reglarea fluxului de Ca^{2+} către și dinspre citoplasmă, el contribuie la contracția și relaxarea musculară (5). Reticul sarcoplasmatic membranar conține o ATP-ază specifică, care diferă funcțional de enzima corespunzătoare din membrana plasmatică și transportă Ca^{2+} către depozitele reticulului. O proteină structurală, neidentificată încă, ia probabil forma unui “canal”, îndepărtează calciul din reticul, către citoplasmă și inițiază contracția musculară. În musculatura netedă, expulzarea calciului este susținută de inozitol-3-fosfat (11).

Membrana mitocondrială conține o proteină structurală care transportă calciul către matrice, iar schimbul $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ transportă Ca acumulat din mitocondrii înapoi către citoplasmă (5,11). Aceste 2 sisteme nu sunt nici foarte specifice, nici foarte rapide, ne jucând astfel nici un

rol în reglarea fină și rapidă a calciului citoplasmatic; rolul este să ajusteze cele mai importante reacții ale enzimelor calciu-dependente, ce au loc în matrice.

Ca răspuns la supraîncărcarea intracelulară patologică, sistemul mitocondrial de acumulare intră în acțiune ca un tampon pentru calciul citoplasmatic. Creșterea calciului mitocondrial duce la creșterea excesivă a ATP-azei Ca-dependente. Consumul de ATP devine intolerabil, având drept consecință umflarea mitocondriilor, cristalizarea și vacuolizarea, infiltrarea de calciu și, în ultimă instanță, pierderea ireversibilă a capacității de sinteză a ATP-ului. Importanța medicamentelor capabile să regleze mișcarea calciului între citoplasmă și fluidele înconjurătoare este astfel pe deplin înțeleasă.

Eliberarea explozivă de Ca^{2+} din timpul cuplajului excitație – contracție (E – C), este determinată de creșterea locală a $[\text{Ca}^{2+}]_i$, creștere locală datorată canalelor L [sau de canalele sensibile la DHP] din sarcolemă. Aceste eliberări explozive de Ca^{2+} sunt întâlnite la nivelul liniilor – Z, unde tubii transportă rapid excitația către interiorul celulei. Manipularea deschiderii canalelor L prin stimularea cu medicamente sau cu potențial de acțiune, precum și mărirea fluxului de calciu produs de canalul L, a dus la obținerea de noi date cu privire la mecanismul cuplajului E – C.

Canalele L din membrana tubulară – T sunt situate în vecinătatea receptorului ryanodinic (R_y , R). Când (de exemplu, în timpul unui potențial de acțiune) canalele L se deschid, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ local crește rapid pentru a activa “unitatea funcțională eliberatoare” a reticulului sarcoplasmatic indusă de eliberarea Ca^{2+} . Fluxul de Ca^{2+} eliberat din reticul sarcoplasmatic joncțional (jSR) dă naștere unei eliberări explozive de Ca^{2+} . Modificarea poziției relative a receptorilor ryanodinici și canalelor L poate duce la “defectarea” cuplajului excitație – contracție. În acest caz e foarte puțin probabil ca influxul trigger prin canalele L să inițieze eliberarea din receptorii ryanodinici (25).

Eliberarea explozivă de calciu reprezintă creșterea microscopică a calciului intracelular ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) și a fost inițial descoperită în celulele mușchiului cardiac. Trebuie notat că eliberările explozive de calciu nu sunt limitate doar la celulele

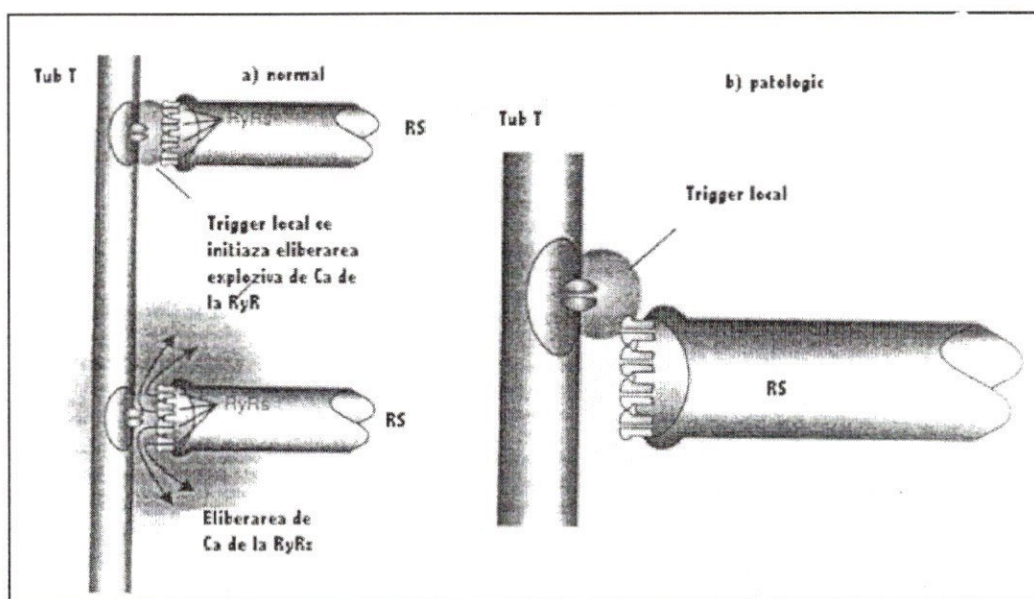


Fig. 2 Diagrama schematică a cuplajului excitație – contracție în celulele cardiace.

cardiace, fiind de asemenea, prezente și în mușchii netezi dar și scheletici.

Eliberările explozive de calciu sunt inițiate de activarea eliberării calciului prin canalele reticulului sarcoplasmatic (RS), (care sunt receptori ryanodinici). Aceste manifestări locale au fost privite cu mare atenție, încă din momentul descoperirii lor, întrucât fac posibilă înțelegerea comportamentului receptorilor ryanodinici din celulele sănătoase. În plus, activarea receptorilor inositol (1,4,5) trifosfat [IP_3] poate, de asemenea determina creșteri locale ale $[Ca^{2+}]_i$, care a mai fost asemănat cu eliberarea de pufuri numit și "pufăirea de Ca^{2+} ".

Eliberarea explozivă de Ca^{2+} poate avea loc spontan (ca rezultat al deschiderii receptorilor ryanodinici) sau poate fi rezultatul activării canalelor de calciu de tip L (canalele L). Însumarea spațio-temporală a eliberării explozive a Ca^{2+} , poate explica apariția, în situații patologice, a fronturilor de $[Ca^{2+}]_i$, care determină curenți tranzitorii aritmogeni.

Eliberarea explozivă de calciu are un timp de înjumătățire de ~ 40 ms, o concentrație maximă de ~ 200 nM, o perioadă de creștere a concentrației de ~ 10 ms, și un diametru de câțiva microni. Eliberarea explozivă de Ca^{2+} este rezultatul activării concentrate a mai multor receptori ryanodinici de la nivelul joncțiunii reticulului sarcoplasmatic (jSR). Trebuie menționat faptul că receptorii ryanodinici sunt aglomerați în regiuni ale reticulului sarcoplasmatic ce formează joncțiuni cu suprafața membranei (jSR).

Stern sugerează că oprirea eliberării Ca^{2+} local se poate datora unui mecanism în care scăderea Ca^{2+} local, datorat închiderii spontane a unui receptor ryanodinic în jonțiune, crește probabilitatea ca următorul receptor ryanodinic să se închidă (și așa mai departe) până când receptorii ryanodinici sunt închiși și eliminarea calciului este încheiată. În astfel de modele, timpul de eliberare al Ca^{2+} nu este determinat doar de timpul în care canalele L sunt deschise, dar și de barajul și deschiderea intrinsecă a receptorilor ryanodinici în spațiul joncțional. Prin urmare cuplajul E-C poate fi gândit ca o transmitere combinată a semnalului de tip digital și analog, cu o stabilitate impusă de natura digitală a barajului receptorului ryanodinic (25).

Mecanismele de reglare ale Ca^{2+} extracelular

Nivelul calciului în organism este un echilibru între diversele procese, precum absorbție, excreție, remodelarea osoasă (osteogeneză, osteoliză).

Calciul se absoarbe greu în tractul digestiv, (aproape 7/8 din aportul zilnic de calciu nu este absorbit), datorită insolubității multora din compușii săi, și deoarece cationii bivalenți se absorb greu prin mucoasa intestinală. De asemenea, calciul controlează indirect și absorbția fosfaților, deoarece un exces de calciu determină formarea de compuși de fosfat de calciu insolubili care sunt eliminați. Absorbția intestinală a calciului este stimulată de 1,25-dihidrocolecalciferol prin mecanisme diverse.

Reglarea concentrației ionilor de calciu se realizează prin intermediul "calciului de schimb", conținut în vase și alte țesuturi ale organismului, care este totdeauna în echilibru cu ionii de calciu din lichidul extracelular. Cea mai mare parte a calciului de schimb se află în os (0,4 - 1% din calciul osos total), sub formă de săruri ușor mobilizabile ($CaHPO_4$). Calciul de schimb joacă rolul unui veritabil mecanism rapid de tampon, ce împiedică concentrația ionilor de calciu din lichidul extracelular să crească la niveluri excesive sau să scadă la valori foarte mici. Deși peste 99% din totalul calciului

din organism se găsește în oase, restul de 1% care este în principal extracelular, are un rol important în excitabilitatea neuro-musculară, contracția musculară, coagularea sângelui și în alte procese fiziologice. Nivelul normal al concentrației Ca^{2+} plasmatic este de 2,5 mmol/l (5mEq/l; 10mg/100ml). Aproximativ 40 - 50% din calciul plasmatic circulă legat de proteinele plasmatic. Restul de 50-60% (1,25 - 1,5mmol/l), este ionizat în proporție de 90%, iar 10% formând cu anionii complexe de tipul fosfat, sulfat și citrat. Cel ce intervine în procesele fiziologice este calciul ionizat.

Reglarea excreției de Ca^{2+} , este sub influența a 2 hormoni: parathormonul (cu efect hipercalcemiant în ansamblu) și calcitonina (cu efect hipocalcemiatic) printr-un mecanism de feed-back negativ, care corelează nivelul calcemiei cu secreția de parathormon și calcitonină. Controlul calcemiei este realizat și de vitamina D prin derivatul său 1,25 - dihidrocolecalciferol, hidroxilat în ficat (în poziția 25) și în rinichi (în poziția 1). Vitamina D stimulează (sinergic cu parathormonul) absorbția intestinală a calciului prin mecanisme active. Mecanismele de control ale calcemiei sunt corelate cu controlul fosfatemiei în cadrul echilibrului fosfocalcic care se realizează între aportul alimentar, depozite și eliminarea renală a calciului și fosfaților.

Creșterea nivelului de calciu în celulele musculare netede vasculare este parte a procesului natural de îmbătrânire a pereților vasculari, și este caracterizat prin distrugerea mitocondriilor, pierderea aparatului contractil, sinteza de precipitați de calciu (intra și extracelulari), degenerarea fibrelor elastice și în ultimă instanță transformarea mediei vasculare într-o placă fibroasă.

Blocanții canalelor de calciu

Agenții blocanți ai canalelor de calciu (BCC) sunt compuși care afectează deplasările transmembranare și intracelulare de Ca, unii fiind corelați cu deplasările transmembranare, alții cu deplasarea intracelulară.

Clasificare și mecanism de acțiune

BCC formează un grup heterogen. Ei pot fi definiți ca substanțe capabile să blocheze una din etapele producerii sau acțiunii fluxului de calciu.

Au fost identificate trei tipuri de blocanți ai canalelor de calciu:

1. *Inhibitori ai ieșirii (efluxului) Ca^{2+}* - Aceste substanțe sunt încă puțin cunoscute și nu sunt folosite în terapeutică drept antagoniști de calciu. Compuși, precum adriamicina ce aparțin acestei categorii, blochează schimbul Na^+/Ca^{2+} (5).
2. *Inhibitorii intracelulari de Ca^{2+}* - Ei includ o varietate de substanțe, precum rezerpina, fenotiazinele, lidocaina și vincristina, a căror principală acțiune, alta decât blocarea canalelor de calciu (antihipertensivă, antipsihotică, anestezică, sau antineoplazică) este asociată cu efectele secundare asupra legăturilor intracelulare de Ca^{2+} (5).
3. *Inhibitori ai fluxului de Ca^{2+}* - Aceștia includ cei mai frecvent folosiți antagoniști de calciu. Au fost pentru prima dată identificați ca blocanți ai canalelor lente de calciu. Cercetări ulterioare, au dezvoltat mult mai amănunțit acest concept și au identificat alte mecanisme de acțiune în cazul unor inhibitori certți ai influxului de calciu, inclusiv verapamil (5).

O clasificare a OMS, preluată de Berta și colab (5), identifică două clase de inhibitori ai fluxului de Ca^{++} , în funcție de selectivitatea lor asupra canalelor de calciu:

a) BCC cu acțiune selectivă asupra canalelor lente de calciu: I – fenilalchilamine: verapamil, și derivați (gallopamil, tiapamil, ronipamil); II – dihidropiridine: nifedipina și derivați (nimodipina, niludipina, nitrendipina, nisoldipina, lacidipina); III – benzothiazepine: diltiazem.

Aceste substanțe acționează asupra canalelor lente de calciu, chiar și în condiții normale. Există astfel posibilitatea ca ei să se dovedească folositori în profilaxie.

b) BCC lipsiți de selectivitate asupra canalelor lente de calciu: IV – difenilpiperazine: lidoflazina, cinarizina, flunarizina.

Acești compuși sunt inactivi în condiții normale, devenind activi, numai când există o creștere patologică în mișcarea și influxul de Ca^{++} , cu implicarea ulterioară a canalelor rapide de calciu. Așadar, aceste medicamente nu au nici un motiv să fie folosite în profilaxie.

Este posibilă ca pe lângă o blocadă a canalului de calciu să existe și alte mecanisme de acțiune ce se opun creșterii calciului care diferențiază BCC selectivi de cei neselectivi.

Din punct de vedere strict biochimic, putem identifica trei mecanisme membranare distincte, care pot fi modificate de blocada calciului (18): (1) pătrunderea Ca^{++} pe calea canalelor lente; (2) schimbul Na^+/Ca^{++} (5); activ în special în neuroni, acest mecanism poate fi blocat de amilorid, și (3) mecanism dependent de K (permeabilitatea Ca^{++} dependentă de K), care poate fi inhibată de apamină.

Sunt în studiu substanțe active din interiorul organitelor intracelulare. Aceste cercetări pot duce la dezvoltarea de compuși terapeutici utili. Ariile de interes specific, sunt în acest sens: (i) legarea calciului de reticul sarcoplasmatic, care este inhibată de dantrolene; (ii) Ca^{++} mitocondrial, care pare să fie inhibat specific de ruthenium roșu; (iii) calmodulina, a cărei legătură cu calciul determină o modificare de formă, permițând reacția cu activarea enzimelor țintă. Concentrația sa este mai mare în mușchii netezi (200-500mg/kg).

Varietatea de mecanisme de acțiune arătată de BCC și posibilitatea ca astfel de agenți să posede proprietăți adiționale fără legătură cu metabolismul calciului, fac posibilă clasificarea lor ținând cont mai degrabă de proprietățile farmacologice decât de structura lor (13).

Unii BCC, precum verapamilul și diltiazemul (nu, însă și nifedipina) cresc preluarea LDL de către fibroblaști, stimulând sinteza de noi receptori specifici. Acest proces nu este localizat în membrană, ci în nucleu; mecanismul fundamental, doar parțial investigat până acum, implică sinteza de ARN și de proteine (13).

Canalele de calciu neuronale diferă de cele ale celulelor musculare netede ale miocardului și ale vaselor de cele ale celulelor musculare netede respiratorii. Anumți BCC activi în neuroni (grupele II și IV) sunt astfel lipsiți de efectul aritmic ale altor BCC (grupele I și II).

Anumite sindroame clinice răspund numai la o clasă de BCC: (i) Cardiomiopatia hipertrofică răspunde numai la verapamil; (ii) hemoragia subarahnoidiană- legată de vasospasmul cerebral răspunde numai la nifedipină; (iii) hipertensiunea pulmonară primitivă și bronhospasmul s-au ameliorat numai după nifedipină; (IV) atacul ischemic tranzitor (AIT) și ischemia membrelor inferioare răspund numai la grupul IV de BCC.

Marea flexibilitate a BCC în ceea ce privește locul lor de acțiune este determinată de diferențele structurale din celulele țintă. Diferențele se pot referi la permeabilitatea membranelor, constituția proteinei vectoare sau importanța relativă a VDC și ROC. Specificitatea organică este, de asemenea, determinată de predominanța, în funcție de situs, a anumitor mecanisme ce afectează influxul de calciu.

Pe lângă faptul că arată afinitate pentru anumite tipuri specifice de țesuturi, agenții blocanți selectivi ai canalelor de Ca^{++} , acționează diferit pe VDC și ROC.

Experimente cu nitrendipină tritiată (grupa II), pentru identificarea locurilor de legătură ale agoniștilor selectivi de Ca^{++} (5) au identificat receptori specifici membranari în toate țesuturile studiate (2,5).

S-a demonstrat (2) că afinitatea de legare a țesutului pulmonar pentru BCC este intermediară între capacitatea scăzută de legare a celulelor renale, hepatice și eritrocite și afinitatea mare a altor locuri precum țesuturile suprarenale și cardiace.

Concentrația intracelulară traheobronșică a Ca^{++} poate afecta un număr de funcții, care pot fi astfel reglate de agenții BCC (2,8,18)

Studiile *in vitro* pe trahee de șobolan (1) au demonstrat că contracția musculară indusă de agenții depolarizanți, precum LTD₄, Ach, histamina și 5-HT este inhibată de BCC, nicardipina prezentând în acest sens o selectivitate deosebită.

Experiențe *in vitro* asupra rezistenței și complianței pulmonare la șobolani au arătat că verapamilul și nifedipina dau naștere la o inhibiție parțială a bronhoconstrucției indusă de LTD₄, comparabilă cu cea obținută cu cromoglicat disodic (2).

Celulele musculare netede ale patului vascular respirator și ale căilor aeriene, nu arată același grad de sensibilitate la blocarea canalelor de calciu (2). Spre deosebire, izoprenalina arată aceeași activitate în ambele cazuri, dilatația indusă de nifedipină și verapamil este mai puțin marcată la nivelul traheei și mai pronunțată la nivelul patului vascular. Contracția musculaturii netede traheale indusă de concentrații scăzute de acetilcolină, este, de asemenea, inhibată de verapamil, confirmând astfel influxul transmembranar de Ca^{++} drept mecanism cauzator. În contrast, este neafectată de antagoniștii vasodilatatori (2). Acțiunea bronhodilatatoare a BCC pare astfel, să fie limitată.

Utilizări clinice

Blocantul ideal al canalului de calciu trebuie să fie: eficient clinic la doze mici, să aibă o durată lungă de acțiune, să realizeze o scădere gradată a HTA, să reducă incidența efectelor secundare asociate.

Am preferat termenul de "blocant al canalului de calciu" sau "blocant al influxului de calciu", mai pe scurt calciu – blocant, în locul celui de "antagonist de calciu" folosit de fiziologul german Albrecht Fleckenstein (1990), cel mai entuziast cercetător și susținător al acestor substanțe. Prin legarea de receptorul canalului de calciu, substanța respectivă îngustează canalul de calciu blocând influxul calciului (din spațiul extracelular către cel intracelular). Chiar dacă această cantitate de calciu ce ar pătrunde în celulă este mică, ea reprezintă "trigger"-ul fără de care n-ar fi posibilă eliberarea din reticulul sarcoplasmatic a unei cantități de calciu mult

mai mari, responsabilă de contracția celei musculare netede.

Blocanții canalelor de calciu au fost introduși în farmacologia cardiovasculară în anii '60 și sunt astăzi de importanță primordială în tratamentul bolilor cardiovasculare, în special în hipertensiunea arterială și angina pectorală. Tahicardia supraventriculară este frecvent tratată cu verapamil. Alte indicații mai puțin frecvente ale blocanților canalelor de calciu în tratamentul cardiovascular includ folosirea verapamilului în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă.

Incluși în 1998 și 1993 de Joint National Committee (JNC – V) alături de alte recomandări terapeutice pentru monoterapia inițială, blocanții canalelor de calciu sunt susținuți intensiv ca medicație de "primă-linie" a hipertensiunii arteriale (Cummings et al, 1991, Buhler, 1992).

Blocanții canalelor de calciu sunt, de asemenea, folosiți în tratamentul anumitor tulburări neurologice precum migrena, vertijul, epilepsia și boala cerebrovasculară. Acesta este un domeniu de cercetare fascinant și în rapidă dezvoltare, deși în aceste cazuri nu este clar dacă efectele benefice ale medicamentelor sunt legate în principal de blocada canalelor de calciu.

Blocanții canalelor de calciu prezintă și proprietăți protectoare cardiovasculare (efecte adiționale) precum proprietăți antiaterogene, antiHVS, și un profil lipidic ideal.

S-au realizat o serie de încercări pentru a dezvolta blocanți ai canalelor de calciu care să poseze efecte terapeutice adiționale, cum ar fi efectul natriuretic sau activitatea antiaterogenă. Efectul diuretic al dihidropiridinelor este deja cunoscut și este rezultatul unui proces calciu-dependent la nivelul tubulilor renali. Acțiunea diuretică, care e de obicei pasageră, amănunțit investigată, pentru nifedipină, nitrendipină, felodipină și isradipină, contribuie probabil la efectul antihipertensiv al dihidropiridinelor. Această acțiune explică de ce acești componenți nu determină retenție sistemică de sodiu și apă, în ciuda activității lor vasodilatatoare.

Evident, o componentă antiaterogenă la blocanții canalelor de calciu ar fi un efect adițional excelent, mai ales în prevenirea cardiopatiei ischemice. Deși o serie de studii pe animale confirmă acest lucru, nu există totuși rezultate clinice în acest sens.

În ceea ce privește afectarea funcționalității ventriculului stâng (hipertrofie ventriculară stângă – HVS – sau insuficiență ventriculară stângă – IVS), multe studii epidemiologice au arătat că hipertrofia ventriculară reprezintă un factor de risc independent, în evenimentele cardiovasculare. Diminuarea până la dispariție a HVS trebuie să reprezinte un obiectiv al tratamentului HTA. S-a demonstrat că unii dintre noii compuși din generația a III^a de blocanți ai canalelor de calciu reduc semnificativ masa ventriculului stâng, chiar după 3 luni de tratament, prin facilitarea regresiei alterărilor structurale cardiovasculare datorate hipertrofiei.

Efectele BCC asupra circulației pulmonare

Medicamentul ideal pentru HTP ar trebui să inducă vasodilatație pulmonară cu efect minim sau zero asupra presiunii sistemice (22). Relaxarea musculaturii netede vasculare, induse de BCC constituie baza folosirii lor în hipertensiunea pulmonară vasospastică (2).

HTP primară se caracterizează inițial prin vasoconstricție pulmonară (anormală). În stadiul inițial, înaintea apariției leziunilor vasculare obstructive, BCC ar putea reprezenta terapia corespunzătoare (2).

Verapamilul, diltiazemul și nifedipina, au fost de fapt studiate în diferite forme de HTP (2). Diltiazemul induce o reducere semnificativă a presiunii pulmonare (în repaus) și o creștere minimă la efort fără a modifica rezistența vasculară totală pulmonară în repaus, dar reducând-o considerabil în timpul efortului. Acțiunea vasodilatatorie pulmonară a diltiazemului a fost demonstrată la iepure și la om (2). Verapamilul și nifedipina prezintă aceleași proprietăți (2).

Alți cercetători au studiat efectele hemodinamice pulmonare și sistemice ale diferiților BCC la câini anesteziati (cu hipoxie) și HTP acută (22). Young n-a observat vreo modificare hemodinamică în tratamentul cu diltiazem la câini anesteziati fără HTP. În HTP acută cauzată de hipoxie, verapamilul și diltiazemul nu au indus efecte hemodinamice pulmonare semnificative. În schimb administrarea de nifedipină a fost urmată de reducerea marcată a răspunsului vasoconstrictor pulmonar și prin urmare a rezistenței vasculare pulmonare (RVP), cu creșterea contracției cardiace. Modificarea RVP a fost dependentă linear de doza de nifedipină. Aceste date se referă, însă, numai la HTP acută la câine și trebuie verificate în studii clinice la om. Efectele vasodilatatorii ale nifedipinei în HTP cauzată de hipoxie la fel ca și în cazul insuficienței respiratorii, sugerează că este cea mai potrivită terapie de lungă durată pentru HTP (2).

Pacienții cu HTP secundară, datorată BPOC (boala pulmonară obstructivă cronică), au o speranță de viață limitată, invers proporțional cu gradul rezistenței vasculare pulmonare (RVP) (7). Cel mai important factor în patogeniza HTP, la acești pacienți, este vasoconstricția hipoxică. În timp ce terapia cronică cu O₂ reduce mortalitatea, ea nu poate avea efect semnificativ asupra presiunii arteriale pulmonare sau a RVP (7). Folosirea vasodilatatoarelor capabile să determine reducerea specifică a acestor parametri, va crește în viitor speranțele de supraviețuire.

Există câteva studii clinice (2, 7) privitoare la acțiunea vasodilatatoarelor în HTP secundară BPOC. Spre deosebire de datele experimentale (22), folosirea clinică a diltiazemului s-a dovedit folositoare în creșterea debitului cardiac, ca rezultat al reducerii RVP la un pacient cu BPOC.

Trebuie specificat însă că terapia vasodilatatoare în hipertensiunea pulmonară poate determina consecințe precum agravarea hipoxemiei, hipotensiune sistemică și insuficiență cardiacă (7). Hipoxemia arterială, în special în timpul efortului, este probabil legată de creșterea perfuziei porțiunilor pulmonare cu un raport V/Q scăzut. Cu toate acestea, terapia cu BCC se poate dovedi folositoare în BPOC atunci când metodele tradiționale, precum terapia cu O₂ pot eșua în reducerea HTP.

Tratamentul acut cu diltiazem a îmbunătățit profilul hemodinamic al pacienților cu HTP primară sau secundară, evaluat în repaus și după efort, până când simptomele au dispărut (4). Tratamentul de lungă durată cu verapamil a indus practic valori presionale normale la o fetiță de 8 ani cu HTP primară și decompensare incipientă, la care obstrucția arterială pulmonară fusese anterior reversibilă după administrarea de verapamil direct în artera pulmonară (10).

Absența unei obstrucții anatomice definitive în arteriolele pulmonare este esențială pentru succesul terapiei antihipertensive pulmonare (2), aceasta explicând lipsa de răspuns virtual sau complet (10) la asemenea tratamente, la câțiva pacienți. În plus, îmbunătățirea este legată mai mult de creșterea debitului cardiac, decât de reducerea presiunii pulmonare, aceasta fiind fără importanță în anumite cazuri (2).

Tabel I Indicații posibile ale blocaților canalelor de calciu**Posibile indicații ale blocaților influxului de calciu:**• **Cardiovasculare**

- Migrena (Anderson și Vinge, 1990)
- Fenomenul Raynaud (Schmidt et al, 1989)
- Crampe nocturne ale gambei (Baltodano et al, 1988)
- Hipertensiune pulmonară (Rich et al, 1992)
- Edemul pulmonar de altitudine (Bartsch et al, 1991)
- Inhibarea agregării plachetare (Addonizio, 1986)

• **Necardiovasculare**

- Colica biliară sau renală (Bartolotti et al, 1987)
- Epilepsie (Larkin et al, 1988)
- Astmul (Imhof et al, 1991)

Câteva particularități ale unor blocați ai canalelor de calciu sunt de evidențiat. **Bepiridilul** este un exemplu de compus care blochează atât canalele de calciu, cât și pe cele de sodiu. **Flunarizina**, care este folosit doar în tratamentul tulburărilor neurologice (migrenă, anumite tipuri de vertij), a fost probată în ultimul timp ca blocaț specific al canalelor de calciu de tip particular, din sistemul nervos central, deși are influență mică asupra canalelor de calciu periferice. **Nimodipina** (o dihidropiridină) este indicată pentru tratamentul vasospasmului la pacienți cu hemoragie subarahnoidiană (Pickard et al, 1989). S-a dovedit că nimodipina îmbunătățește starea neurologică a pacienților cu accident ischemic acut (Gelmers et al, 1988). Deși oficial nu sunt aprobate pentru alte indicații, BCC s-au dovedit eficiente în tratamentul diverselor afecțiuni, cele mai multe dintre ele asociate cu contracție musculară. (Tab. I)

BIBLIOGRAFIE

1. **Advenier C, Cerrina J, Floch A et al.:** Caracteristique de l'action de la nicardipine sur le niveau du muscle lisse bronchique. *Symposium International Paris* 1984.
2. **Andersson KE, Abelin J.:** On calcium and calcium channel blockade. *Acta Pharmacol Toxicol* 1986; 58 (Suppl II): 1 - 204.
3. **Barnard, E.A.** (1992): Trends Biochem. Sci. 17,368 - 374.
4. **Bates ER, Crevey BJ, Dantzer et al.:** Acute hemodynamic effects of intravenous Diltiazem in primary and secondary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3 (part 2): 597.
5. **Berta P, Cavadore JC, Demaille J.:** Mode d'action des inhibiteurs du canal calcique lent en therapeutique cardiovasculaire. *Ed. Bory M, Excerpta Medica* 1985: 54 - 68.
6. **Crompton M.:** The sodium ion / calcium ion cycle of

cardiac mitochondria. *Biochem Soc Trans* 1980; 8: 261.

7. **D'Alonzo GE, Crevery BJ, Dantzer DR.:** Vasodilator therapy in chronic obstructive lung disease complicated by pulmonary hypertension and cor pulmonale. *J AOA* 1983; 82: 10.

8. **Fanta CH.:** Calcium - Channel blockers in prophylaxis and treatment of asthma. *Am J Cardiol* 1985; 55: 202b - 209b.

9. **Jan, L. Y. & Jan, Y. N.** (1992): Ann. Rev. Physiol., 54, 537 - 555.

10. **Malcic I, Richter D.:** Verapamil in primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1985; 53: 345 - 47.

11. **Middleton E Jr.:** Antiasthmatic drug therapy and calcium ions: review of pathogenesis and role of calcium. *J Pharm Sci* 1980; 69: 243 - 51.

12. **Middleton E Jr.:** Role of calcium and calcium antagonists in airway function. *Eur J Resp Dis* 1983; 64 (Suppl 128) : 123 - 32.

13. **Paoletti R, Movoni S, Bermi F.:** Farmaci antagonisti del calcio: classificazione e meccanismi di azione. *La Cardiologia nel Mondo. Ed. Scien* 1987; 37 (5): 445 - 48.

14. **Patel KR.:** Calcium antagonists in exercise - induced asthma. *Br Med J* 1981; 282: 932 - 33

15. **Pazin, M.J. and Williams, L.T.:** Trends Biochem. Sci 17, 374 - 378.

16. **Pongs, O.:** (1992) Trends. *Pharmacol. Sci.*, 13, 359 - 365.

17. **Probst, W.C. et al.:** (1992) DNA and Cell Biol. 11, 1 - 20.

18. **Russi E, Ahmed T.:** Calcium and calcium antagonists in airway disease. *A review. Chest* 1984; 86: 475 - 82.

19. **Sackin, H. & Giebisch, G.:** (1992) Ann. Rev. Physiol., 54, 81 - 96.

20. **Taylor, C. W. and Marshall, I.C.B.:** (1992) Trends Biochem. Sci. 17, 403 - 407.

21. **West J.B.:** Best and Taylor's Physiological Basis of *Medical Practice; 12 - th Edition*, (1989); 10 : 209.

22. **Young TE, Lundquist LJ, Chesler E, Weir KE.:** Comparative effects of nifedipine, verapamil and diltiazem on experimental pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51 : 195 - 200.

23. **Keith J. Watling, Ph.D., John W. Keabian, Ph.D., John L. Neumayer, Ph.D.:** The RBI Handbook of Receptor Classification and Signal Transduction, 1995.

24. **Victor A. Voicu, M.E. Hinescu, Z. Mărculescu, M. R. Periețeanu:** Apoptis and cell death concept in development process, in pathology and therapy, *Rev. Terapeutica și Toxicologie Clinică, vol. I, nr. 3, 1997, 7 - 14.*

25. **Mark B. Cannell and Christian Soeller:** Sparks of interest in cardiac excitation - contraction coupling. *TiPS - January, 1998 (vol. 19), 16 - 20.*