

4. *Politica Națională de Sănătate a RM pentru anii 2007-2021*. 2007, Guvernul Republicii Moldova: H.G. nr. 886 din 06.08.2007.
5. *Raport anual de activitate al Ministerului Sănătății*. 2012, Guvernul Republicii Moldova.
6. *Ordin nr. 163 din 01.05.1998 „Referitor continuității reformelor asistenței medicale primare pe principiul medicului de profil general/de familie”*. 1998, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
7. *Ordin nr. 56 din 26.02.1999 „Referitor la normativele de state ale sectorului primar”*. 1999, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
8. *Ordin nr. 190 din 23.06.2003 „Cu privire la instituirea structurii sistemului sănătății raional/municipal”*. 2003, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
9. *Legea 1585-XIII din 27.02.1998 „Cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală”*. 1998, Parlamentul Republicii Moldova.
10. *Legea 552-XV din 18.10.2001 „Privind evaluarea și acreditarea în sănătate”*. 2001, Parlamentul Republicii Moldova.
11. *Ordin nr. 695 din 13.10.2010 „Cu privire la asistența medicală primară din Republica Moldova”*. 2010, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
12. *Ordin nr. 404 din 30.10.2007 „Cu privire la delimitarea juridică a asistenței medicale primare la nivel raional”*. 2007, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
13. *Ordin nr. 861 din 10.11.2011 „Cu privire la aprobarea Programului de delimitare juridică a Centrelor de sănătate”*. 2011, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
14. *Ordin nr. 926 din 30.11.2011 „Cu privire la aprobarea Nomenclatorului IMSP”*. 2011, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.
15. *Ordin nr. 811-A/223-A din 16.12.2010 „Cu privire la modificările și completările ce se operează în Capitolul IV „Modalitatea de plată și criteriile privind contractarea prestatorilor de servicii medicale” din Ordinul nr.522/207-A din 24.12.2009 „Privind aprobarea Normelor metodologice de aplicare în anul 2010 a Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală”*. 2010, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Compania Națională de Asigurări în Medicină.
16. *Ordin nr. 492/80-A din 16.06.2011 „Cu privire la modificarea ordinului MS și CNAM nr. 448/111-A din 23.06.2010”*. 2011, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Compania Națională de Asigurări în Medicină.
17. *Ordin nr. 798 din 21.10.2011 „Cu privire la aprobarea formularelor dărilor de seamă statistice medicale de ramură”*. 2011, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

## Blocantele canalelor de calciu: clasificare, mecanism de acțiune și indicații

M. Abraș

Department of Cardiology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
165, Stefan cel Mare Avenue, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37322256178. E-mail: abrashmarcel@gmail.com

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

### Calcium channel blockers: classification, mechanism of action and indications

Calcium channel blockers (CCB) or calcium antagonists have started to be used in medical practice in the last 60 years of the twentieth century as antianginal and antiarrhythmic medicine. Subsequently, because of their capacity to cause vasodilatation and reduce peripheral vascular resistance, another therapeutic direction was discovered in which CCBs were recommended as highly effective antihypertensive remedies. Currently, CCBs have an important role in treating various cardiovascular diseases by regulating the intracellular  $Ca^{2+}$  influx with corresponding action on vascular tone and cardiac activity by modulating chronotrope, inotropic and dromotrope effects.

**Key words:** calcium channel blockers, calcium ions ( $Ca^{2+}$ ), mechanism of action, hypertension, angina pectoralis, clinical studies.

### Блокаторы кальциевых каналов: классификация, механизм действия и назначение

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) или антагонисты каналов кальция были впервые использованы в медицинской практике в конце 60-х годов XX века в качестве антиангинальных и антиаритмических препаратов. В дальнейшем образовалось терапевтическое направление, в котором БКК зарекомендовали себя как антигипертензивные препараты с высокой эффективностью, благодаря их свойству вызывать вазодилатацию и понижать периферическое сосудистое сопротивление. В настоящий момент БКК занимают важное место в лечении различных сердечнососудистых заболеваний, воздействуя на регуляцию внутриклеточного потока ионов кальция в клетку, с последующими изменениями сосудистого тонуса и активности сердца, влияя на хронотропный, инотропный и дромотропный эффекты.

**Ключевые слова:** блокаторы кальциевых каналов, ионы кальция ( $Ca^{2+}$ ), механизм действия, гипертензия, стенокардия, клинические исследования.

### Introducere

Ionii de calciu ( $Ca^{2+}$ ) sunt implicați în diferite procese fiziologice și patologice, inclusiv ce țin de patologia cardiovasculară. Un rol important îl manifestă în contracția celulei musculare și, anume, în procesul de cuplare excitație-contracție în celula musculară

cardiacă, vasculară și scheletală. Con tracția oricărei celule musculare este controlată de nivelurile ciclice de calciu. Ca răspuns la impulsul electric canalele de calciu din reticulul sarcoplasmatic se deschid, are loc stocarea fluxului de calciu din reticulul sarcoplasmatic spre citozol și, la creșterea concentrației intracelulare de  $Ca^{2+}$ ,

se inițiază contractia. Relaxarea celulei musculare începe atunci când  $Ca^{2+}$  se dezonește de troponină, apoi este transportat înapoi în reticulul sarcoplasmatic cu ajutorul unei pompe moleculare de calciu. Manipularea nivelului de  $Ca^{2+}$ , determină forța contractiei musculare a cordului, vasului sau mușchiului scheletal [1].

În țesutul muscular sunt următoarele tipuri principale de canale de calciu: *L-type* (long-lasting, large channels) – canalele lente de calciu, care predomină în țesutul muscular cardiac și vascular; *N-type* (neuronal tissues channels), care participă la eliberarea neurotransmițătorilor și *T-type* (transient liny channels) – în celule cu activitate de pacemaker (în atriul, nod sinusal, ventricule hipertrofiate) [2].

BCC activează la nivelul canalelor de calciu de tip-L. Astfel, mușchiul scheletic, mușchiul neted bronșic și intestinal, precum și neuronii sunt relativ insensibili la BCC.

În cardiopatia ischemică,  $Ca^{2+}$  este implicat în mecanismul contractiei cardiace cu creșterea necesității de oxigen, în spasmul arterial coronarian (angina Prinzmetal) cu reducerea aportului de oxigen, și este component al plăcilor aterosclerotice care duc la îngustarea lumenului coronarian. În cardiomiopatie hipertrofică are loc creșterea grosimii miocardului, dezorganizarea celulelor cardiace, supraîncărcarea cardiomiocitelor cu  $Ca^{2+}$ , ceea ce duce la dereglarea mecanismelor de relaxare. În hipertensiunea arterială  $Ca^{2+}$  este implicat în spasmul vascular arterial. Totodată,  $Ca^{2+}$  este implicat în declanșarea aritmiilor cardiace, acționând la faza 2 (de platou) a potențialului de acțiune a cardiomiocitului cu scurtarea perioadei refractare (la ECG scurtarea intervalului QT) [3].

### Clasificarea BCC

Există trei subclase principale de BCC care sunt diferite ca structură chimică și au efecte farmacologice diferite. Toate BCC inhibă canalele sarcolemale de calciu de tip-L de la nivelul celulei musculare netede vasculare, cu scăderea ulterioară a concentrației intracelulare de calciu și diminuarea semnalului calcic de cuplaj în procesul de contracție. Totuși, agenții din fiecare subclasă diferă în funcție de gradul, în care produc vasodilatație, scad contractilitatea miocardică și scad conducerea atrioventriculară. În anul 1996, T. Toyo-Oka și W. Nayler au recomandat următoarea clasificare a BCC.

#### I. Dihidropiridinele (DHP): trei generații:

*Generația I:* Nifedipina.

*Generația II:* Nifedipina SR (slow-release), Nifedipina GITS (gastrointestinal therapeutic system), Isradipina, Nicardipina, Nisoldipina, Nitrendipina, Felodipina, Nimodipina,

*Generația III:* Amlodipina, Lacidipina, Lercanidipina, Manidipina.

#### II. Non-dihidropiridine (non-DHP):

Fenilalchilaminele (două generații):

*Generația I:* Verapamil

*Generația II:* Verapamil SR, Galopamil, Tiopamil, Emopamil

Benzotiazepinele (două generații):

*Generația I:* Diltiazem

*Generația II:* Diltiazem SR, Clendiazem

### Clasificarea blocantelor canalelor de calciu în dependență de perioada de acțiune

- perioada de acțiune până la 6-8 ore (verapamil, diltiazem, nifedipina, nicardipina), 3-4 prize/zi;
- perioada de acțiune 8-18 ore (isradipina, felodipina, lactidipina), 2 prize/zi;

- perioada de acțiune mare până la 24 de ore, 1 priză/zi (nitrendipina, forme retard de verapamil, diltiazem SR, isradipina, nifedipina, felodipina);
- perioada de acțiune foarte mare cu un efect > 24-36 de ore (amlodipina).

N.B.: în clasificările utilizate în SUA se nominalizează al 4-lea grup de BCC – neselectivi: Fendilin, Bepridil, Lidoflazin și al 5-lea grup de BCC selectiv pentru canalele de calciu tip-T: Mebefradin.

**Mecanismul de acțiune** a BCC se bazează pe faptul că blochează canalele de calciu voltaj-dependente din cardiomiocite și celulele musculare vasculare. Ca rezultat al efectului BCC în vase are loc reducerea ionilor de  $Ca^{2+}$ , care duce la micșorarea contractilității celulei musculare vasculare cu instalarea vasodilatației și scăderea rezistenței vasculare periferice; în cord are loc reducerea ionilor de  $Ca^{2+}$  cu micșorarea contractilității cardiace și scăderea debitului cardiac. Scăderea debitului cardiac și a rezistenței vasculare periferice duce la micșorarea presiunii sangvine. În angina pectorală BCC duc la micșorarea presiunii sangvine, cu o reducere a postsarcinii și o scădere ulterioară a necesității de oxigen; în aritmii BCC reduc conductibilitatea prin nodul AV, acționează la faza 2 (de platou); spre deosebire de  $\beta$ -AB nu influențează controlul adrenergic al organismului asupra FCC și contractilității [3, 4].

Dihidropiridinele acționează selectiv asupra reducerii rezistenței vasculare sistemice și tensiunii arteriale. Produc cea mai marcată vasodilatație arterială periferică printre BCC. DHP cu durată scurtă de acțiune (nifedipina) pot produce o scădere brutală de TA, urmată de o reacție simpatică compensatorie: tahicardie, creșterea consumului miocardic de oxigen; de asemenea deprimă moderat inotropismul. Aceste efecte lipsesc la DHP din noile generații. Totodată DHP nu modifică conducerea AV [5, 6].

Fenilalchilaminele sunt relativ selective pentru miocard, scad necesitatea miocardului în oxigen și împiedică spasmul coronarian. Benzotiazepinele sunt o clasă intermediară între fenilalchilamine și dihidropiridine în ceea ce privește selectivitatea pentru canalele de  $Ca^{2+}$  vasculare. Posedă ambele efecte: cardiodepresiv și vasodilatator. Sunt capabile de a reduce tensiunea arterială, fără a produce stimularea cardiacă reflexă cu aceeași expresie ca și dihidropiridinele [7].

De remarcă, că toate subclasele produc vasodilatație coronariană similară și pot fi utilizate în toate formele de angor pectoral (excepție – nifedipina) [8, 9]. Toate BCC sunt metabolic neutre (nu influențează glicemia, lipidele serice) [10]. Non-DHP sunt utile în tratamentul aritmiilor, produc bradicardie prin deprimarea nodurilor SA și AV cu scăderea conducerii AV, posedă o ușoară activitate la nivelul canalelor de calciu tip-T (celule cu efect pacemaker) [11]. La nivelul organelor țintă BCC facilitează natriureza și scade proteinuria [12].

Principalele indicații terapeutice pentru BCC se referă la hipertensiunea arterială, angina pectorală și aritmiile supraventriculare pentru subgrupurile non-dihidropiridinice [13].

BCC sunt efective ca terapie antihipertensivă, fiind folosite atât în monoterapie, cât și în tratamentul combinat cu alte antihipertensive (inhibitori ai enzimei de conversie (IEC), antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II (ARA II), diuretice,  $\beta$ -adrenoblocante ( $\beta$ -AB) [14]. Noile generații de BCC sunt utilizate, de preferință, din cauza duratei prelungite de acțiune, necesitând doar 1-2 prize pe zi, eficacitate și tolerabilitate marcante dovedite în studii clinice mari, determinând o complianță ameliorată la tratament [15]. Pe

lângă efectul antihipertensiv, care este comparabil cu acțiunea altor grupuri de remedii antihipertensive, numeroase studii clinice (HOT, NORDIL, INSIGHT, Syst-Eur) au semnalat efectele benefice asupra morbidității și mortalității cardiovasculare în tratamentul cu BCC. În studiul FEVER, a fost comparat tratamentul activ cu felodipină versus placebo la pacienții cu hipertensiune arterială (HTA) moderată, rezultând prin reducerea semnificativă (28%) a incidenței evenimentelor cardiovasculare (CV) pe fundalul unei scăderi de tensiune arterială (TA) cu 3,5 mmHg [16]. Aceleași rezultate în diminuarea importantă a incidenței evenimentelor CV au fost relate în studiile comparative versus placebo: ACTION (cu nifedipină GITS) [17] și CAMELOT (cu amlodipină) [18] la pacienții cu angină pectorală și HTA.

Meta-analiza a 9 studii mari, incluzând 68 000 de pacienți, a comparat tratamentul activ cu BCC versus tratament convențional (diuretic tiazidic sau  $\beta$ -AB) [19]. BCC au dovedit eficacitate antihipertensivă și beneficii pe mortalitate totală, mortalitate CV, evenimente CV non-fatale, inclusiv infarct miocardic, similară cu alte antihipertensive. De menționat o eficacitate protectoare anti-stroke a BCC ușor mai înaltă, însă cu o capacitate mai slabă în protecția contra insuficienței cardiace.

Acțiunea *cerebroprotectoare* prin reducerea autentică a incidenței accidentului vascular cerebral (AVC) cu un BCC a fost demonstrată în studii clinice mari randomizate, comparative cu IEC, ARA II sau  $\beta$ -AB. În studiul ASCOT-BPLA [20] amlodipina a prevenit evenimentele CV majore și a indus mai puține cazuri de diabet zaharat, comparativ cu atenololul. În studiul INVEST [21] administrarea de verapamil vs atenolol la pacienții cu HTA și cardiopatie ischemică (CPI) a rezultat printr-o incidență egală de evenimente CV. În ambele aceste studii s-a apreciat o eficacitate antihipertensivă ușor în favoarea BCC, dar o scădere semnificativă vizavi de stroke, mortalitate CV și generală. Studiul BPLTT [19] este o meta-analiză pe 26 000 de pacienți, care a inclus 6 studii comparative BCC versus IEC, nu a apreciat diferențe semnificative privind incidența evenimentelor coronariene, mortalității CV și generale între tratamente, dar BCC au demonstrat o protecție anti-stroke mai efectivă, iar IEC – contra insuficienței cardiace. Profilaxia secundară a AVC cu BCC (nitrendipină) vs ARA II (eprosartan) a fost evaluată în studiul MOSES, pe 1 500 de pacienți hipertensivi cu evenimente cerebrovasculare în anamneză [22]. Au fost relate reduceri tensionale și beneficii asupra incidenței AVC și mortalității generale similare.

BCC sunt considerați drept agenți cu eficacitate înaltă antihipertensivă și protectoare în ceea ce privește incidența AVC și a evenimentelor CV, dar cedează altor antihipertensive (diuretice,  $\beta$ -AB, IEC și ARA II) în protecția contra insuficienței cardiace (studiile VALUE, BPLTT). Totuși, în studiul ACTION, BCC a arătat o reducere a spitalizărilor pe motiv de IC cu 38% [17].

Combinății antihipertensive efective sunt considerate cele dintre BCC cu IEC, ARA II, diuretice tiazidice și BCC DHP cu  $\beta$ -AB. Studiul ACCOMPLISH a avut ca obiectiv studierea efectului asupra morbidității și mortalității CV în tratamentul HTA cu combinație fixă BCC+IEC sau tiazidă+IEC. Combinația cu BCC a fost superioară în reducerea evenimentelor CV la pacienții cu HTA și risc înalt pentru aceste evenimente [23]. Studiile STOP-2 [24], ALLHAT [25] au demonstrat la pacientul vârstnic eficacitate înaltă, tolerabilitate bună și protecție sigură privind incidența evenimentelor CV, similare cu grupurile IEC și diureticele tiazide. Considerând efectul neutru metabolic, Ghidul SHE/SEC privind managementul HTA (2007) [14] recomandă BCC ca preparate de a

II-a linie, în combinație cu ARA II sau IEC la pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic și/sau diabet zaharat.

BCC sunt utilizate în tratamentul CPI ca remedii antianginoase și antiischemice efective, acționând prin vasodilatație coronariană, înlăturând spasmul coronarian, micșorând postsarcina prin diminuarea rezistenței vasculare periferice și a TA. Non-DHP au efecte suplimentare antiischemice, favorizate de inotropismul și cronotropismul negativ, cu scăderea necesităților miocardului în oxigen. BCC sunt, în special, efective în angina pectorală vasospastică Prinzmetal – remedii de I linie. Pentru angina pectorală de efort BCC sunt recomandate în lipsa efectului antianginos după optimizarea dozelor de  $\beta$ -AB, intoleranță sau contraindicații pentru  $\beta$ -AB: astm bronșic, boală arterială periferică simptomatică, bloc AV gr. I. Pentru evitarea semnelor de activare simpatică în tratamentul îndelungat cu DHP sunt recomandate formele prolongate. Se vor evita BCC cu durată scurtă, dacă nu sunt combinate cu  $\beta$ -AB, deoarece pot crește riscul de deces [26]. În studiul CAMELOT a fost evaluat efectul antianginos al amlodipinei vs placebo, cu reducerea semnificativă a respitalizărilor pentru angină pectorală și diminuarea necesității de revascularizare [27], iar în studiul CAPE administrarea de amlodipină a indus micșorarea ischemiei la Holter-monitorizare, scăderea frecvenței atacurilor anginoase și a consumului de nitroglicerină [28]. Un profil favorabil de tolerabilitate, cu incidență minimală de efecte adverse au fost apreciate în ambele studii.

Efectul antianginal și antiischemic este intensificat la asocierea BCC DHP cu  $\beta$ -AB, mai ales în vederea blocării activării cardiace simpatică reflexogene menționate. BCC non-DHP pot produce tulburări de conductibilitate la pacienții tratați cu  $\beta$ -AB (contraindicată asocierea verapamil cu  $\beta$ -AB). Toate BCC pot precipita dezvoltarea IC la pacienții predispuși. Conform recomandărilor Ghidului SEC pentru angina pectorală stabilă (2006) [29] doar amlodipina poate fi utilizată la pacienții cu IC compensată, dacă controlul antianginos nu poate fi asigurat de alte remedii (nitrați,  $\beta$ -AB). Pentru aprecierea rolului BCC în plan prognostic la pacienții cu angină pectorală stabilă au fost realizate mai multe studii. În studiile IMAGE (nifedipină SR vs metoprolol CR) [30] și APSIS (verapamil SR vs metoprolol CR) [31], BCC au favorizat creșterea toleranței la efort fizic și un beneficiu de scurtă durată la nivel de evenimente CV, fără a influența incidența evenimentelor CV la distanță. În studiul ACTION, BCC DHP prolongat (nifedipina SR) nu a arătat, pe parcursul a 5 ani, beneficii vs placebo la 7 665 de pacienți cu angină pectorală stabilă în ceea ce privește decesul, infarctul miocardic, angina refractară, IC și AVC [17].

BCC scad frecvența contracțiilor cardiace (non-DHP) și pot ameliora prognosticul la pacienții post-infarct miocardic fără IC: studiul DAVIT II cu verapamil [32], studiul MDPIT cu diltiazem [33]. În studiul INTERCEPT, diltiazemul a determinat o reducere a incidenței morții cardiace, infarctului miocardic repetat non-fatal, ischemiei refractare, o scădere semnificativă a necesității de revascularizare a pacienților post-infarct [34].

**Indicații pentru administrarea BCC** (conform ultimelor Ghiduri SHE/SEC [14, 29]).

Dihidropiridinele sunt indicate în HTA sistolică izolată la pacientul vârstnic, HTA cu comorbidități (angină pectorală, boală arterială periferică, ateroscleroză carotidiană sau coronariană asimptomatică, diabet zaharat, sindrom metabolic, astm bronșic), HTA cu hipertrofie de ventricul stâng, HTA în sarcină, HTA la



rasa afro-americană, angină pectorală (atunci când  $\beta$ -AB sunt contraindicate, prost tolerate sau ineficace), angină pectorală vasospastică Prinzmetal, HTA pulmonară.

Fenilalchilaminele și Benzotiazepinele (non-dihidropiridine) sunt indicate în HTA cu funcție de pompă cardiacă păstrată, HTA cu ateroscleroză carotidiană, HTA cu fibrilație atrială permanentă, cu TSV, angină pectorală cu funcție de pompă cardiacă păstrată (atunci când  $\beta$ -AB sunt contraindicate, prost tolerate sau ineficace), angină pectorală vasospastică Prinzmetal, tahiaritmii supraventriculare, cardiomiopatie hipertrofică, HTA pulmonară, fenomenul Reynauld.

La modul general, BCC sunt preparate bine tolerate, cu apariția relativ rară a efectelor adverse (în medie cca 10%), doză-dependente, fiind determinate de *vasodilatația periferică*: hiperemia tegumentelor feței și gâtului, cefalee, palpitații cardiace, edeme ale membrelor inferioare (prin arteriolodilatație și nu retenție de sare și apă), hipotensiune arterială, precum și de *tulburări de conductibilitate*: bradicardie, blocuri atrio-ventriculare [15, 35].

Preparatele din grupul dihidropiridinelor sunt contraindicate în insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic acut, tahiaritmii, insuficiență cardiacă, hipotensiune arterială. Preparatele din grupul non-dihidropiridine sunt contraindicate în bloc AV gr. II și gr. III, boala nodului sinusal, insuficiență cardiacă, infarct miocardic acut, sindrom WPW [35].

În urma tratamentului cu BCC vom monitoriza următorii parametri TA, FCC, ECG – intervalul PQ (conductibilitate AV): pentru verapamil și diltiazem, semnele de IC congestivă.

### Concluzii

Blocanții canalelor de calciu sunt un grup vast de remedii cu acțiune antagonizantă la nivelul canalelor sarcolemale lente de calciu, cu activitate vasodilatativă notorie, efecte antihipertensive, antianginal, antiischemic și antiaritmice bine cunoscute, care au determinat diapazonul lor de utilizare terapeutică în hipertensiunea arterială, angina pectorală vasospastică, de efort și în aritmiile supraventriculare. Subclasele de BCC diferă în funcție de gradul, în care produc vasodilatație, scad contractilitatea miocardică și conducerea atrioventriculară, generațiile noi de BCC fiind caracterizate printr-un profil favorabil de tolerabilitate în doze medii terapeutice și de o complianță bună la tratament.

### Bibliografie

1. Carp Costin. *Tratat de cardiologie*. Vol. 1. București: Editura Medicală, 2002;145-147.
2. Thorneloe Kevin S. Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005;83:215-242.
3. Petcov Georgi V. *Pharmacology-Principles and Practice*. 2009;387-427.
4. Chakraborti Sajal. Calcium signaling phenomena in heart diseases: a perspective. *Mol Cell Biochem.* 2007;298:1-40.
5. Kaplan NM. Systemic hypertension: therapy. In: P Libby, RO Bonow, DL Mann, DP Zipes, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. 2007;41.
6. Morrow DA, Gersh BJ. Chronic coronary artery disease. In: P Libby, RO Bonow, DL Mann, DP Zipes, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. 2007;54.
7. Ferrari R. Major differences among the three classes of calcium antagonists. *Eur Heart J.* 1997;18(supl. A):A56-70.
8. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. *Clin Cardiol.* 1998;21:243-246.
9. Vandergoten P, Benit E, Dendale P. Prinzmetal's variant angina: three case reports and a review of the literature. *Acta Cardiol.* 1999;54:71-76.

10. Siegel David. Hypertensive Treatment in Patients with Metabolic Syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2010;8(2).
11. Mark J, Eisenberg. Calcium Channel Blockers: An Update. *Am J Med.* 2004;116:35-43.
12. Shinya Fukumoto. Antialbuminuric advantage of cilnidipine compared with L-type calcium channel blockers in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria and microalbuminuria. *Diabetes research and clinical practice.* 2012;8.
13. Junko Yoshida. Amlodipine, a Ca<sup>2+</sup> channel blocker, suppresses phosphorylation of epidermal growth factor receptor in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Life Sciences.* 2010;86:124-132.
14. Mancina G, Rosei EA, Cifkova R, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension.* 2007;25:1105-1187.
15. Burnier M. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place oflercanidipine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(8):981-7.
16. Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* 2005;23:2157-2172.
17. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, et al. ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23:641-648.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardioprovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2217-2225.
19. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet.* 2003;362:1527-1535.
20. Rothwell Peter M. Effects of  $\beta$  blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9:469-80.
21. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-2816.
22. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218-1226.
23. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17:793-801.
24. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* 1999;354:175-1756.
25. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
26. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 1995;92:1326-1331.
27. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2217-2225.

28. Deanfield JE, Detry JM, Lichtlen PR, et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial). *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1460-1467.
29. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. 2006 Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *EHJ.* 2006;27:1341-1381.
30. Ardissino D, Savonitto S, Egstrup K, et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1516-1521.
31. Forslund L, Hjemdahl P, Held C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J.* 2000;21:901-910.
32. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Trial II-DAVIT II). *Am J Cardiol.* 1990;66:779-785.
33. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1988;319:385-392.
34. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, et al. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet.* 2000;355:1751-1756.
35. Kones Richard. Recent advances in the management of chronic stable angina II. Anti-ischemic therapy, options for refractory angina, risk factor reduction, and revascularization. *Vascular Health and Risk Management.* 2010;6:749-774.

## Particularitățile sindromului Raynaud la pacienții cu sclerodermie sistemică

\*S. Agachi, L. Groppa, L. Rotaru, S. Popa

Discipline of Nephrology and Rheumatology, Medical Clinic No 5  
Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University  
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

\*Corresponding author: +37369334927. E-mail: svetaagachi@yahoo.com  
Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

### Peculiarity of Raynaud syndrome in patients with systemic sclerosis

**Key words:** systemic sclerosis, Raynaud syndrome, digital ulcers.

### Особенности синдрома Рейно у пациентов с системной склеродермией

**Ключевые слова:** системная склеродермия, синдром Рейно, дигитальные язвы.

#### Introducere

**Fenomenul Raynaud (FR)** este definit ca un atac recurent de ischemie digitală, care evoluează în trei faze de culoare – paloare, cianoză și roșeață, provocate, de obicei, de expunere la frig și emoții.

**Sclerodermia sistemică (SS)** este o patologie generalizată a țesutului conjunctiv ce se caracterizează prin dezvoltarea proceselor degenerative și inflamatorii cu o afectare obliterantă a vaselor mici și medii, precum și a fibrozei pielii și organelor interne (cordul, plămâni, rinichii, tractul gastrointestinal).

#### Particularitățile sindromului Raynaud la pacienții cu sclerodermie sistemică

Expunerea la frig și stresul emoțional poate induce vasospasm, ceea ce cauzează episoade caracteristice de înălbire sau cianoză a degetelor. De obicei, are loc afectarea bilaterală a degetelor mâinilor, uneori și a picioarelor. Infarctele tisulare la vârful degetelor pot duce la ulceratii, cicatrice stelate sau chiar la o gangrenă adevărată. În sclerodermia limitată sindromul Raynaud este un fenomen universal, precedând uneori ani și chiar decenii, apariția altor simptome ale sclerodermiei difuze. Fenomenul Raynaud este prezent la 75-85% dintre pacienții cu

SS. Absența lui este asociată cu un risc crescut de dezvoltare a afectărilor renale. Mai des sunt afectate porțiunile arteriolare ale vaselor, dar pot fi afectate arterele digitale sau alte vase mai mari de calibru mediu ca *a. ulnaris*. Procesele similare pot fi observate microscopic în patul unghial, efectuând o capilaromicroscopie, evidențiind micșorarea numărului de capilare, sinuozitatea și dilatarea vaselor rămase, numite teleangiectazii.

**Obiectivele studiului:** evaluarea frecvenței și variantelor de prezentare a sindromului Raynaud la bolnavii cu sclerodermie sistemică în Republica Moldova.

#### Material și metode

În studiu au fost incluși 80 de pacienți care asociau sclerodermie sistemică, dintre care doar 5 au fost de sex masculin. Vârsta medie a subiecților, incluși în studiu, a constituit  $45,1 \pm 2,2$  ani. Durata medie a maladiei –  $13,1 \pm 1,4$  ani. Dintre ei 67 (83,75%) de pacienți au prezentat Scl forma limitată, iar 13 (16,25%) – forma difuză a bolii. Activitatea medie a maladiei a fost de  $4,5 \pm 0,6$  (conform scorului EUSTAR). Diagnosticul a fost stabilit conform criteriilor ACR (American College of Rheumatism), propuse în anul 1980. Pacienții au fost examinați cli-