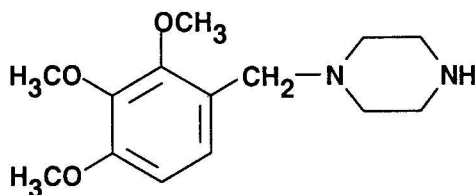


Derivat de piperazină



Trimetazidina

Fig. V.11. Structura chimică a trimetazidinei, antianginos modulator metabolic și coronarodilatator

3.5. INHIBITOARELE RECAPTĂRII ADENOZINEI

Reprezentanți: dipiridamol, lidoflazină.

Mecanism de acțiune: inhibarea recaptării adenozei.

Adenoza este mediator al sistemului purinergic și este coronarodilatator. Este eliberată de miocard, în ischemie.

DIPIRIDAMOL

Fcin.:

- p.o., absorbție bună;
- biotransformare la nivel hepatic;
- eliminare predominant prin scaun (consecutivă excreției biliare).

Fdin.:

- coronarodilatator; crește debitul sanguin coronarian;
- antiagregant plachetar;
- favorizează sinteza de ATP, în miocard, ameliorând producerea și utilizarea energiei cu creșterea capacității de lucru a fibrei miocardice;
- efect inotrop pozitiv moderat; crește frecvența cardiacă;
- vasodilatație periferică cu tendința la hTA (mecanism: inhibitor slab al fosfodiesterazei, cu creșterea nivelului de AMPc).

Mecanismul acțiunii coronarodilatatoare:

inhibarea recaptării adenozei cu adozină acumulată și coronarodilatație.

Ftox.: RA minore și rare (greață, vomă, diaree, tahicardie, cefalee, bufeuri de căldură, hTA, erupții cutanate), la doze mari (400 mg/zi).

Fepid.:

CI: hTA. Precauții: insuficiența cardiacă.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- a) În cardiopatie ischemică:
 - tratament de fond, prelungit, p.o., cu 30 min. înainte de masă, 100 mg x 3 / zi;
 - stare de rău anginos și infarct de miocard (după corectarea hTA), inj. (i.v. lent sau i.m. profund), 10 mg x 1-2 / zi, timp de 1-2 săptămâni.
- b) Ca antiagregant plachetar, în prevenirea tromboemboliilor, p.o., 100 mg x 3-4 / zi

3.6. ALTE ANTIANGINOASE

Reprezentanți: amiodarona, carbocromena.

AMIODARONA

(A se vedea la: Antiaritmice, punctul 2.4).

Fter. și Fgraf.:

Indicații: *medicație de rezervă, în cazuri rezistente la alte tratamente,*

a) Ca antianginos, în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice (*angină cronică stabilă, angină vasospastică, infarct acut, preinfarct, postinfarct*);

b) Ca antiaritmie, în tahiaritmiile atriale (*tahicardie sinusală, etc*), și ventriculare;

Eficacitatea poate fi apreciată după 2-4 săptămâni (timp necesar realizării concentrației tisulare active).

Durata efectului, după întreruperea tratamentului, cca 10-30 zile.

Posologia: doze eficace minime, individualizate (evitarea RA).

Doze de atac 1-2 săptămâni (până la semnele de împregnare tisulară; de ex. depozitele corneene), urmate de doze de întreținere 5 zile / săptămână.

Atenție! nu se asociază cu beta-blocante, verapamil, chinidină (potențează bradicardia și tendința la bloc A-V).

4. ANTIHIPERTENSIVE

4.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

4.1.1. Baze fiziopatologice

4.1.1.1. Tensiunea arterială (TA)

Este rezultatul corelației a patru grupe de factori:

- Factori cardiaci: forța de contracție cardiacă (debitul bătaie) și frecvența cardiacă (debitul / minut);
- Factori vasculari: diametrul vascular, rezistența arteriolară (postsarcina), elasticitatea arteriolară, capacitatea venoasă (valoarea întoarcerii venoase și presarcinii);
- Factori sanguini: volemia (volumul de sânge circulant), vâscozitatea.
- Factori renali: diureza și retenția hidrosalină (dependente de funcția renală, activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și nivelul de ADH).

4.1.1.1.1. Reglarea TA

Mecanisme: nervos și umoral.

a) Mecanismul nervos:

- SNV simpatic și parasimpatic (ganglionii vegetativi simpatici stimulatori cardiovascular și parasimpatici inhibitori cardio-vascular; nervii simpatici vasomotori; sinapsele neuroefectoare arteriolare simpatică cu receptori vasoconstrictori alfa-1 și vasodilatatori beta-2; sinapsele neuroefectoare cardiace simpatică cu receptorii stimulatori beta-1; sinapsele neuroefectoare cardiace parasimpatică cu receptorii inhibitori M2; receptorii beta-1 stimulatori ai secreției de renină din aparatul juxtaglomerular renal);
- Centrii hipotalamici anterior parasimpatic vasodilatator și posterior simpatic vasoconstrictor;
- Centrii bulbari: vasomotori (vasopresor și vasodepresor); vagal (bradicardizant);

- Reflexele baroreceptoare (reglarea TA prin mecanism de feed-back pozitiv sau negativ, funcție de mărirea presiunii asupra baroreceptorilor din zonele reflexogene situate în crosa aortică și sinusul carotidian);
- Reflexele chemoreceptoare (reglarea TA, prin mecanism de feed-back pozitiv sau negativ, funcție de pH și concentrația în CO₂, la nivelul chemoreceptorilor din glomusul carotidian).

b) Mecanismul umoral:

- Substanțe endogene vasoconstrictoare (catecolamine, angiotensina II, vasopresina);
- Substanțe endogene vasodilatatoare (acetilcolona, histamina, bradikinina, kalidina, endoteline);
- Serotonina – vasoconstrictor sau vasodilatator (funcție de concentrație);
- Sistemul renină - angiotensină - aldosteron.

c) Sistemul renină -angiotensină -aldosteron:

- Factori diverși (hipovolemie, hiponatremie, scăderea fluxului sanguin renal, hipotensiune arterială, insuficiență cardiacă, medicamente ca diuretice și vasodilatatoare, stimularea receptorilor beta-1 din aparatul renal juxtaglomerular) duc la eliberarea reninei;

Dieta nu trebuie să fie complet desodată, deoarece poate antrena, prin hiponatremie, stimularea unei secreții crescute de renină.

- Renina (enzimă proteolitică, biosintetizată și eliberată de aparatul juxtaglomerular renal) catalizează transformarea angiotensinogenului (alfa-globulină, biosintetizată în ficat) în angiotensină I (decapeptid);
- ECA = Enzima de conversie a angiotensinei I (= kininaza II, metaloenzimă cu Zn, biosintetizată în ficat și prezentă pe suprafața endoteliului vascular) catalizează transformarea rapidă a angiotensinei I în angiotensină II (mai ales la nivelul plămânului);
- Angiotensina II (octapeptid activ, cel mai puternic vasoconstrictor endogen) activează receptorii specifici AT-1 și provoacă vasoconstricție precum și stimularea eliberării de catecolamine, stimularea sintezei de aldosteron, modularea secreției de renină, prin feed-back negativ; antrenează creșterea celulară în pereții arteriali și ai ventriculului stâng, cu tendință spre hipertrofie;
- Aldosteronul (hormon mineralocorticosteroid, secretat de glandele corticosuprenale) stimulează reabsorbția de sodiu și apă, prin schimb cu potasiul, la nivelul tubilor renali contorți distali, inducând creșterea volemiei și creșterea TA.

4.1.1.1.2. Valorile normale ale TA

- Adulți, până la 40 ani:
TA max. (sistolice = TAs) = 100 mmHg + vârsta (ani); Limite (mmHg): 110 - 140;
TA min. (diastolică = TAd) = 1/2 TA max. + 20; Limite (mmHg): 60 - 90.
Peste 60 ani: TA max. = max. 160 mmHg; TA min. = max. 90 mmHg.
- Copii și adolescent (TAs/TAd):
13-15 ani < 136/86
10-12 ani..... < 126/82
6-9 ani..... < 122/78
3-5 ani..... < 116/76
- Gravidă: ≤ 140/85 mmHg

4.1.1.2. Hipertensiunea arterială (HTA)

Definirea HTA (Ghidul OMS și al ISH, 1999): HTA este creșterea constantă a tensiunii arteriale sistolice (TAs) și/sau diastolice (TAd), la pacienți fără tratament antihipertensiv, respectiv TAs ≥ 140 mmHg și sau TAd ≥ 90 mmHg.

4.1.1.2.1. Clasificări ale HTA

a) **Clasificarea, funcție de valorile TA max. (TAs) și TA min. (TAd),** în mmHg.

HTA "de graniță" este reprezentată de creșteri intermitente ale TA și necesită măsuri nefarmacologice (schimbarea stilului de viață al pacienților, cu eliminarea factorilor de risc).

TABELUL V.6.

**Clasificarea valorilor TA și HTA (mmHg), la adult
(JNG VI, 1997 și OMS-ISH, 1999)***

<i>Categoria de TA și HTA</i>	<i>TAs (mmHg)</i>	<i>TAd (mmHg)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ➤ TA normală • optimă • medie-normală • înalt normală (de hotar) 	<ul style="list-style-type: none"> < 120-139 < 120 < 130 130-139 	<ul style="list-style-type: none"> < 80-90 < 80 < 85 85-89
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HTA și sistolică și diastolică • ușoară (grad 1) (ușoară, de graniță) • moderată (grad 2) • severă (grad 3) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 140 140-159 (140-149) 160-179 > 180 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 90 90-99 (90-94) 100-109 > 110
<ul style="list-style-type: none"> ➤ HTA sistolică izolată (de graniță) 	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 140 (140-149) 	<ul style="list-style-type: none"> < 90 (90)

*JNC VI, 1997: Al VI-lea Raport al Joint National Committee (USA), asupra prevenției, detecției, evaluării și tratamentului HTA;

OMS-ISH, 1999: Ghidul OMS și al International Society of HTA, pentru tratamentul HTA.

b) Clasificarea stadială O.M.S. (funcție de stadiile de afectare a unor organe):

- Stadiul I, funcțional: creșteri tensionale moderate și temporare, cu tulburări vasomotorii (amețeli, dureri de cap, etc); EKG normală; fără semne de afectare organică;
- Stadiul II, organic: creșteri tensionale permanente, cu modificări EKG și cel puțin un semn de afectare organică (hipertrofie ventriculară stângă, tulburări renale cu micro-albuminurie și creatininemie 1,2-2 mg/dl, etc);
- Stadiul III, multiorganic: HTA severă permanentă, cu EKG modificată și afectări în majoritatea organelor vitale (insuficiență ventriculară stângă, arterioscleroză cu localizări coronare, cerebrale, renale, angină pectorală, infarct miocardic, encefalopatie hipertensivă, accidente vasculare cerebrale, retinopatie hipertensivă cu hemoragii ale fundului de ochi, boală arterială ocluzivă, IR progresivă cu creatininemie > 2 mg/dl).

c) Clasificare, funcție de etiologie:

- Esențială (primară, idiopatică, HTAE) (75 -90 % cazuri), plurietiologică, datorată unor disfuncții complexe și relativ greu de diagnosticat (ale sistemului vegetativ simpatic, neuropsihice, etc); debutul la vârsta de 25-55 ani;
- Secundară (10 - 15 % cazuri), datorată unor patologii decelabile (patologie renală, hipercorticism, hiperaldosteronism primar, hipertiroidism, hipertensiune intracraniană, afecțiuni cardio-vasculare) sau unor medicamente (ex. corticosteroizi, carbenoxolon, anticoncepționale, estrogeni, AINS); HTA secundară este caracteristică pentru copii și adolescenți.

4.1.1.2.2. Complicațiile HTA

Principalele complicații ale HTA sunt:

- cardiace: IC;
- coronariene: boală arterială coronariană;
- cerebrovasculare: AVC, encefalopatie hipertensivă;
- renale: IR;
- vasculare (vasele mari): accidente aterotrombotice, aneurismul, disecția.

4.1.1.2.3. Factorii de risc CV la hipertensivi

Sunt:

- **Factorii de risc majori:** fumatul, dislipidemia, diabetul zaharat, obezitate, vârstă (peste 60 ani), postandropauza, postmenopauza, istoric familial de boală CV.
- **Boala cardiovasculară (BCV) cu manifestări clinice sau leziunile organelor țintă (LOT):**
 - boală cardiovasculară (HVS, IC, IM);
 - accidente cerebrale (AVC, AIT);
 - arteriopatie periferică, retinopatie, nefropatie.

4.1.2. Definiție

Medicamentele antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale, crescute în HTA, către cele fiziologice. Mecanismele vizează scăderea: fie a debitului cardiac, fie a rezistenței periferice.

4.1.3. Clasificare

Clasificarea, funcție de mecanismele fiziopatogenice implicate în HTA, la nivelul cărora acționează:

- Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic (Simpatolitice);
- Vasodilatatoare;
- Substanțe care interferă cu sistemul renină - angiotensină - aldosteron;
- Diuretice;
- Alte mecanisme.

A. Inhibitoare ale sistemului simpatic (Simpatolitice)

- Centrale:
 - agoniști ai receptorilor adrenergici alfa-2 presinaptici și/sau imidazolici I-1 presinaptici (**clonidina**, guanfacina, guanabenz, moxonidina, rilmenidina);
 - neurosimpatolitice și cu acțiune centrală: **reserpina**, **alfa-metildopa**;
- Beta-adrenolitice: neselective (**propranolol**, oxprenolol, sotalol, tertatolol, nadolol, etc) și selective beta-1 (**atenolol**, metoprolol, acebutolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, talinolol, etc);
- Alfa-adrenolitice: **prazosin**, doxazosin, terazosin, trimazosin; urapidil
- Neurosimpatolitice: reserpina; alfa -metildopa; tip guanetidină (**guanetidina**, betanidina, guanadrel);
- Ganglioplegice: **trimetafan**.

B. Vasodilatatoare

- Blocante ale canalelor de calciu: tip nifedipină (**nifedipina**, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, nicardipina, lacidipina, lecanidipina, felodipina, isradipina, amlodipina, fendilina); tip diltiazem (**diltiazem**), tip verapamil (**verapamil**, galopamil);

- Musculotrope: hidralazine (hidralazina, **dihidralazina**), papaverina, minoxidil, diazoxid, **nitroprusiat de sodiu**.

C. Substanțe ce interferează cu sistemul renină - angiotensină

- Inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC): **captopril**, lisinopril și **prodruguri** (enalapril, alacepril, benazepril, cilazapril, fosinopril, pentopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, zofenopril);

- Antagoniști ai receptorilor AT-1 ai angiotensinei II: candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan, saralazina.

D. Diuretice: tiazide și similare farmacologic (**hidroclorotiazida, clortalidon**, indapamid, xipamid); de ansă (**furosemid, bumetanid, acid etacrinic**); antialdosteronice (spironolactona, amilorid, triamteren).

E. Alte mecanisme: antagoniști ai serotoninei (ketanserin).

4.1.4. Farmacodinamie

Acțiunile farmacodinamice sunt diferite, funcție de mecanismele diferite de acțiune antihipertensivă și vor fi dezvoltate la fiecare grupă de antihipertensive.

4.1.5. Farmacoterapie

4.1.5.1. Stabilirea metodei terapeutice

Stabilirea metodei terapeutice se face în funcție de gradul de HTA și de grupul de risc în care este situat bolnavul.

TABELUL V.7.

Stabilirea metodei terapeutice, în funcție de gradul de HTA și grupul de risc (după JNC VI, 1997*; cit. Masie B.M., 2001)

Gradul de HTA (TA în mm Hg)	GRUPUL DE RISC		
	A (fără factori de risc, LOT și BCV)	B (min. un factor de risc; fără LOT, BCV și diabet zaharat)	C (cu LOT, BCV sau/și diabet zaharat, cu/fără alți factori de risc)
HTA de hotar (130-139/85-89)	Măsuri <u>ne</u> farmacologice	Măsuri <u>ne</u> farmacologice	Farmacoterapie
Gradul I (ușoară) (140-159/90-99)	Măsuri <u>ne</u> farmacologice (reevaluare după 1 an)	Măsuri <u>ne</u> farmacologice (reevaluare după 1 an)	Farmacoterapie
Gradul II (moderată) și gradul III (severă) ≥160/ ≥100	Farmacoterapie	Farmacoterapie	Farmacoterapie

LOT = leziuni ale organelor țintă; BCV = boli cardiovasculare

*JNC VI, 1997= Al VI-lea Raport al Joint National Committee (USA) asupra prevenției, detecției, evaluării și tratamentului HTA.

4.1.5.2. Principiile farmacoterapiei antihipertensive

- Inițierea farmacoterapiei cu doze eficace minime (în scopul reducerii efectelor adverse, ale "primei doze"); dozele pot fi crescute treptat până la atingerea efectului dorit (în cazurile în care antihipertensivul este eficace și bine tolerat);
- Farmacoterapia combinată (cu 2 sau 3 antihipertensive în doze mici) este de preferat monoterapiei cu doze eficace mari (în scopul reducerii incidenței și intensității reacțiilor adverse). Triterapia este recomandată cu doze reduse la ½ din dozele standard. Acest principiu modern al farmacoterapiei antihipertensive se bazează pe un grad înalt de evidență (metaanaliza a numeroase studii clinice și studii pe cohorte).

În acest scop, pot fi avantajoase produsele comerciale conținând combinații fixe în doze mici.

- Produsele cu efect de durată lungă (1 doză/24h) sunt indicate pentru avantajele de reducere a fluctuațiilor TA și de creștere a complianței.

4.1.5.3. Scheme farmacoterapeutice

4.1.5.3.1. HTA de hotar sau ușoară

a) Inițial se recomandă măsuri nefarmacologice:

- suprimarea fumatului;
- limitarea consumului de alcool (max./zi: 30 ml la bărbați și 15 ml la femei);
- regim hiposodat (sub 40 mmol = 2,3 g Na⁺, adică sub 6 g NaCl/zi), prin suprimarea adaosului de sare la alimente;
- aport corespunzător de potasiu (90 mmol/zi), magneziu și calciu;
- dietă echilibrată: săracă în grăsimi saturate și colesterol (carne grasă, untură, unt, smântână) și bogată în vegetale (legume, fructe) și pește.
- scăderea greutateii la obezi, prin regim hipocaloric (sărac în grăsimi animale, dulciuri, făinoase și bogat în legume și fructe);
- exerciții fizice (30-45 min/zi, mers rapid pe jos sau pe bicicletă, înot; exclus exercițiul izometric ca ridicarea de greutate, deoarece poate crește TA);
- reducerea stresului.

b) În ineficiența măsurilor nefarmacologice (dacă după 4 săptămâni, nu scade TA min. sub 90 mm Hg), se începe tratamentul cu antihipertensive la treapta I-a.

Atenție! În cazul hipertensivilor din grupul C de risc, se instituie de la început tratamentul farmacologic.

4.1.5.3.2. Farmacoterapia în trepte (etape) a HTA, funcție de forma și gradul HTA

În HTA forme moderate și severe este obligatorie instituirea farmacoterapiei cu antihipertensive. În aceste forme, absența farmacoterapiei prezintă riscul apariției complicațiilor hipertensive (insuficiența cardiacă, hipertrofie ventriculară stângă, infarct miocardic acut, accidente vasculare cerebrale, insuficiență renală progresivă).

Farmacoterapia HTA este instituită în trepte (etape):

a) *Etapa I-a: monoterapie*

- de primă alegere: diuretice (preferate la vârstnici) sau beta -adrenolitice;

- de alternativă, funcție de bolnav și patologia asociată: blocantele canalelor de calciu (tip nifedipină), alfa1 -adrenolitice (tip prazosin), centrale (clonidină, reserpină), inhibitorii enzimei de conversie (tip captopril sau enalapril);
- b) *Etapa a 2-a: asociere de 2 antihipertensive*
 - de primă alegere: diuretic + beta-adrenolitic, diuretic + IEC, diuretic + alfa -adrenolitic, diuretic + clonidină;
 - de alternativă, funcție de bolnav și patologia asociată: altă asociere; de ex. blocante ale canalelor de Ca^{2+} + IEC.
- c) *Etapa a 3-a: asocierea a 3 antihipertensive*
 - de primă alegere: asocierea unui vasodilatator musculotrop (tip dihidralazină);
 - de alternativă, funcție bolnav: altă asociere; de ex. la un bolnav cu tonus simpatic crescut, se adaugă un al doilea simpatolitic (alfa -metildopa).

Funcție de forma (gradul) de HTA, schema farmacoterapeutică se începe cu o anumită treaptă și anume:

- HTA ușoară (ce nu cedează la măsurile nefarmacologice) se tratează cu monoterapie;
- HTA moderată se tratează cu asociere de 2 antihipertensive;
- HTA severă se tratează cu asociere de 3 antihipertensive.

Durata fiecărei etape este de 4 -6 săptămâni. Dozele mici de început sunt crescute gradat (în limita zonei posologice terapeutice și tolerabilității), până la obținerea eficacității clinice, caz în care se continuă tratamentul cu schema respectivă.

În caz de ineficiență, se schimbă antihipertensivul sau se trece la treapta superioară.

Tratamentul HTA este de durată (luni, ani, viață).

4.1.5.3.3. Farmacoterapia HTA, la vârstnici

Monoterapia:

- de primă alegere: diuretic tiazidic sau furosemid (în disfuncție renală);
- de alternativă, funcție de polipatologie: de ex. clonidină (în caz de contraindicații ale diureticelor în general sau diureticelor tiazide: hipovolemie, adenom de prostată, gută, diabet, hipercolesterolemie); nifedipină (în cardiopatie ischemică); beta-adrenolitice (în aritmii cardiace); IEC (în insuficiență cardiacă).

În HTA sistolică izolată ($\geq 140/ < 90$), la vârstnici:

- de elecție: diuretice;
- de alternativă: blocante ale canalelor de Ca^{2+} .

La vârstnici este posibilă și HTA oscilantă, cu modificări bruște tensionale (favorizate de ateroscleroză).

4.1.5.3.4. Farmacoterapia în crize și urgențe hipertensive

Urgențele hipertensive sunt: edemul pulmonar acut, encefalopatia hipertensivă, AVC cu hemoragie intracraniană, edemul cerebral, hipertensiunea severă postoperatorie (chirurgie vasculară), eclampsia, feocromocitom, anevrism disecant de aortă, disecție de aortă.

În urgențele hipertensive este periculoasă reducerea brutală excesivă a HTA; este indicată: reducerea TA sistolice cu 25% și TA diastolice la minim 100 mmHg.

Farmacoterapia parenterală a urgențelor hipertensive cuprinde unul dintre următoarele antihipertensive: furosemid, nitroprusiat, diazoxid, trimetafan.

În feocromocitom: fentolamină, nitroprusiat.

TABELUL V.8.

Farmacoterapia (i.v.), în urgențele hipertensive

Grupă farmacodinamică (Mecanism)	DCI	Doza (mg) i.v.	Efectul antihipertensiv		Indicații	
			Debut (min)	Durață (min)	Primă alegere	A doua alegere
Vasodilatatoare	Nitroprusiat	perfuzie (100 mg în 1 l glucoză 5%) max. 0,010 mg/kg/min.	½ - 1	2 - 8	HTA cu IC, IM, AVC hemoragic, HTA malignă, encefalopatie hipertensivă, eclampsie.	HTA cu IR, anevrism, feocromocitom.
	Nitroglicerină	perfuzie (în sol glucoză 5%) max. 0,005 mg/kg/min	2 - 5	3 - 5	HTA cu ischemie miocardică	-
	Diazoxid	50-150 mg, repetat la nevoie la 5-15 min	1 - 3	4 - 12	HTA cu IR; eclampsie	HTA cu IC; HTA malignă; encefalopatie hipertensivă.
	Hidralazină	5-25 mg, repetat la nevoie la 30 min. sau la 4 ore	10 - 20	2 - 8 h	HTA cu IR, AVC hemoragic, eclampsie, HTA malignă.	HTA cu IC, IM; anevrism disecant de aortă; feocromocitom.
Diuretic de ansă	Furosemid	20-80 mg, repetat la nevoie la 2-3 ore	15	3 h	Crize de HTA; EPA, edem cerebral.	-
Ganglioplegic	Trimetafan	Perfuzie (500 mg în 500 ml glucoză 5%), 0,5-5 mg/min	1 - 2	10	-	HTA cu IR; feocromocitom; diseacție de aortă

AVC = accident vascular cerebral; IC = insuficiență cardiacă; IM = infarct miocardic acut; IR = insuficiență renală; EPA = edem pulmonar acut; anevrism = anevrism disecant de aortă; eclampsia = sindrom specific sarcinii, caracterizat prin HTA, edeme periferice, proteinurie, edem papilar, tulburări neurologice și convulsii generalizate.

4.1.5.4. Individualizarea farmacoterapiei antihipertensive, funcție de patologia asociată

Individualizarea schemelor generale de farmacoterapie antihipertensivă se face funcție de bolnav și patologia asociată la HTA. Astfel:

- **Hipertensivi cu insuficiență cardiacă (IC)**

De elecție: diuretice, IEC (scad postsarcina, au efect cardio-protector și previn hipertrofia ventriculului stâng), beta-blocante (scad travaliul cardiac și contracrează tahicardia indusă compensator în IC);

Contraindicate: blocantele canalelor de Ca^{2+} (BCC), de tip verapamil și diltiazem (efect deprimant cardiac); sunt acceptate BCC de tip nifedipină (deprimarea cardiacă este mai redusă și scad postsarcina);

- **Hipertensivi post infarct miocardic (IM)**

De elecție: beta-blocante (fără acțiune simpatomimetică); IEC (în caz de disfuncția VS);

Contraindicate (după IM repetate): blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip verapamil și diltiazem; beta-blocante.

- **Hipertensivi cu boală CV (IVS, IC) sau post IM, cu risc înalt**

De elecție: IEC (consens bazat pe evidențe).

- **Hipertensivi cu angină pectorală**

- De preferat: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca^{2+} .
- **Hipertensivi cu fibrilație atrială:**
De preferat: beta-blocante, blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip verapamil și diltiazem.
- **Hipertensivi cu bloc AV (grad 2 și 3):**
Contraindicate: beta-blocante.
- **Hipertensivi cu insuficiență renală (IR)**
De preferat: beta-blocante sau blocantele canalelor de Ca^{2+} ;
De evitat: diuretice antialdosteronice (induc hiperpotasemie).
- **Hipertensivi cu hiperkaliemie**
De ales: diuretice hipokaliemiante;
Contraindicate: diuretice antialdosteronice (hiperkaliemiante), IEC și antagoniști AT-1 (scad secreția de aldosteron).
- **Hipertensivi cu afecțiuni hepatice**
Contraindicat: metildopa.
- **Hipertensiune în sarcină**
De ales: Slitice centrale (tip clonidină);
Contraindicate: IEC, antagoniștii AT-1.
- **Hipertensivi cu boli vasculare periferice hipertone**
De elecție: alfa – 1 adrenolitice de tip prazosin și blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip nifedipină;
Contraindicate: beta-blocante neselective.
- **Hipertensivi cu astm bronșic și BPOC**
De elecție: BCC tip nifedipină (slab bronhodilatatoare);
Contraindicate: beta-adrenolitice neselective (favorizează bronhoconstricția, prin blocarea receptorilor beta-2).
- **Hipertensivi cu dislipidemii**
De preferat: alfa -adrenolitice (cresc HDL cu rol antiaterogen, scad LDL și VLDL cu rol aterogen), reserpina, vasodilatatoarele musculotrope de tip dihidralazină (scad colesterolemia pe o durată de luni sau ani, după întreruperea tratamentului) și blocantele canalelor de calciu (nu influențează metabolismul lipidic, dar au efect antiaterogen);
De evitat: diureticele tiazide și de ansă (cresc LDL, colesterolul total și trigliceridele); beta-adrenolitice (scad HDL, cresc trigliceridele); alfa-metildopa (scade HDL).
- **Hipertensivi cu diabet zaharat**
În diabet zaharat (tip 1 sau 2) cu proteinurie, de elecție: IEC;
În diabet zaharat (tip 2), de preferat diuretice în doze mici;
De evitat: diuretice în doze mari; excluse tiazidele (produc hiperglicemie); beta-blocante (induc hipoglicemie și potențează greu controlabil antidiabeticele).
- **Hipertensivi cu hipertiroidism**
De elecție: beta-blocante.
- **Hipertensivi cu osteoporoză**
De elecție: diuretice tiazide (combat hiper calciuria idiopatică)
- **Hipertensivi cu o boală reumatică**
Există două alternative:
 - Se încearcă evitarea tratamentului cu antiinflamatoare steroidiene și nesteroidiene (în special indometacin), deoarece produc retenție hidrosalină; se recomandă tratament antireumatic nefarmacologic (fizioterapie, hidroterapie);
 - Se asociază obligatoriu la farmacoterapia antihipertensivă un diuretic (contracarează retenția hidrosalină).
 La reumaticii tratați cu săruri de aur sau penicilamină, se contraindică antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie (tip captopril), deoarece se potențează efectele adverse.
- **Hipertensivi cu gută**
Contraindicate: diureticele tiazide (produc hiperuricemie).

- **Hipertensivi cu stări depresive**
Contraindicate: reserpina (depleție de adrenalină și serotonină), alfa -metildopa (depleție de adrenalină), beta -adrenolitice (blocajul receptorilor beta-1 cerebrali).
- **Hipertensivi cu hipertrofie benignă de prostată**
De elecție: alfa-1 blocante (tip prazosin).
- **Hipertensiunea generată de feocromocitom**
Contraindicate: antihipertensivele Slitice (de tip prazosin, propranolol, guanetidină), deoarece pot potența HTA (prin sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine).

4.1.5.5. Asocieri recomandate

Asocierile de antihipertensive cu mecanisme diferite sunt benefice și urmărite în terapeutică, în următoarele scopuri:

- potențarea eficienței terapeutice;
- reducerea dozelor din fiecare antihipertensiv, cu reducerea RA;
- antagonizarea reciprocă a unor efecte secundare.

Exemple:

- Asocierea unui diuretic: combate retenția hidro - salină indusă de simpatolitice și vasodilatatoare;
- Asocierea unui beta -adrenolitic: antagonizează (prin blocarea receptorilor beta-1 din aparatul renal juxtaglomerular) creșterea reninei indusă de diuretice și vasodilatatoarele musculotrope;
- Asocierea unui beta -adrenolitic: contracarează tahicardia indusă de către vasodilatatoarele musculotrope (prin declanșarea reflexelor simpatice cardiostimulatoare, ca o consecință a vasodilatației și hTA).
Triterapia, cu diuretic + beta-adrenolitic + vasodilatator, contracarează toate aceste trei tipuri de efecte secundare (retenția hidrosalină, creșterea reninei, tahicardie reflexă);
- Asocierea unui diuretic antialdosteronic (spironolactonă, triamteren, amilorid) cu un diuretic tiazidic (hidroclorotiazida) echilibrează balanța potasiului;
- Asocierea unui IEC reduce incidența tahicardiei și edemul periferic, induse de blocantele canalelor de Ca^{2+} de tip nifedipină.

Asocieri recomandate (ghid OMS-ISH):

- diuretic tiazidic + beta-blocant;
- diuretic tiazidic + IEC (sau antagonist AT-1);
- beta-blocant + alfa-blocant;
- beta-blocant + blocant al canalelor de Ca^{2+} (exclusiv de tip nifedipină);
- blocantele canalelor de Ca^{2+} + IEC.

Asocierile fixe (în produse farmaceutice tipizate) au avantajul creșterii complianței.

4.1.5.6. Asocieri contraindicate

Atenție!

Clonidina cu beta-blocantele antrenează HTA paradoxală, la încetarea tratamentului;

Verapamil cu beta-blocantele antrenează deprimare cardiacă periculoasă.

4.1.6. Farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie

Hipotensiunea ortostatică (posturală) reprezintă un efect secundar ce poate să apară frecvent, la tratamentul cu antihipertensive.

Cauza apariției hipotensiunii ortostatice:

La schimbarea poziției de decubit (culcat) cu poziția de ortostatism (în picioare), TA este menținută în limite normale, prin mecanismul reflex simpatic ce produce vasoconstricție

periferică. Dacă mecanismul reflex vasoconstrictor nu intervine prompt, se instalează hipotensiunea ortostatică, manifestată prin amețeală și chiar sincopă.

Precauție: *trecere lent și gradat, din poziția culcat în ortostatism, trecând prin poziția șezând (1 -2 minute).*

Efectul rebound este un efect advers ce poate să apară la întreruperea bruscă a unui tratament îndelungat și cu doze mari de antihipertensive, în special simpatolitice (clonidină, beta-adrenolitice). Se manifestă prin: HTA exacerbată și alte simptome de tip simpatomimetic (tahicardie, palpitații, tremor, anxietate, transpirații).

Cauza: sensibilizarea receptorilor adrenergici (reglare "up") ca o consecință a stimulării deficitare prin neuromediator, datorată fie diminuării exagerate a concentrației de neuromediator adrenergic în fanta sinaptică (clonidina), fie blocajului receptorilor instituit de antagoniștii receptorilor (beta-adrenolitice).

Efectul rebound cedează la reluarea tratamentului cu antihipertensivul respectiv.

Precauție: *oprirea tratamentului nu se va face brusc, ci prin reducerea treptată a dozelor.*

De reținut: *alfa-1 adrenoliticele (tip prazosin) și neurosimpatoliticele (reserpina) nu induc efect rebound; explicația constă în durata lungă de acțiune după întreruperea tratamentului (8-24 ore și respectiv cca 2 săptămâni).*

4.1.7. Interacțiuni

Sinergism, cu potențarea efectului hipotensiv, la asociere cu:

- vasodilatatoare periferice sau cerebrale (se ajustează doza de antihipertensiv);
- anestezice generale, hipnotice, tranchilizante, neuroleptice.

Antagonism, cu diminuarea efectului antihipertensiv, la asociere cu:

- simpatomimetice (de ex. adrenomimetice antiastmatice), anorexigene amfetaminice;
- antiinflamatoare steroidiene (AIS) și nesteroidiene (AINS) (produc retenție hidro – salină, cresc volemia și Na^+ și astfel cresc reactivitatea mușchilor netezi vasculari la stimulii vasoconstrictori).
- antidepresive triciclice (tip dezipramină) (care împiedică predominant recaptarea NA și ADR din fanta sinaptică).

4.2. SIMPATOLITICE

A se vedea Bazele farmacologice la Secțiunea III: Simpatolitice (alfa-adrenolitice, beta-adrenolitice, neurosimpatolitice, simpatolitice centrale).

În continuare, exclusiv farmacoterapia și farmacografia în HTA.

4.2.1. Simpatolitice centrale

Reprezentanți:

a) - agonisti adrenergici alfa-2 presinaptici și imidazolici I-1 presinaptici: **clonidina, guanfacin, guanabenz, moxonidina, rilmenidina;**

b) - neurosimpatolitice cu mecanism central: **reserpina, alfa -metildopa.**

Afinitatea și selectivitatea pentru receptorii centrali imidazolici I-1 este crescută la moxonidină și rilmenidină (față de clonidină) și în consecință este disociat efectul farmacoterapeutic antihipertensiv, de cel secundar deprimant central (sedativ).

CLONIDINA

Fter.:

Indicații:

- HTA în toate formele, monoterapie sau asociere;
- HTA din sarcină;

- HTA cu glaucom (de elecție).

Fgraf.:

- *Atenție! potență mare ----> doze mici (sub 1 mg / zi).*

- *CI:* - *încetarea bruscă a tratamentului* (pentru prevenirea efectului rebound, cu criză hipertensivă);

- *asocierea cu beta -adrenolitice* (induce HTA paradoxală la întreruperea bruscă a tratamentului);

- *conducători auto, activități de precizie.*

Posologie p.o: inițial 0,075-0,1 mg x 2/zi; creștere gradată până la 0,2-0,6 mg/zi în 2 prize.

MOXONIDINA

Fdin.:

Avantaje (comparativ cu clonidina):

- nu are efect sedativ și nu provoacă somnolență la dozele terapeutice (datorită predominanței de acțiune asupra receptorilor imidazolici centrali I₁);

- durată de acțiune mai lungă (administrare în doză unică/zi).

Fter. și Fgraf.:

Indicație: HTA esențială.

Posologie: p.o. 0,2-0,6 mg/zi, în doză unică.

Prudență: șoferi și activități de precizie.

RILMENIDINA

Fdin.:

Avantaje (comparativ cu clonidina):

- nu are efecte centrale și ca urmare nu este sedativ și nu induce somnolență la dozele terapeutice (deoarece are o selectivitate de acțiune asupra receptorilor imidazolici centrali I₁);

- durată de acțiune mai lungă (administrare în doză unică/zi).

Fter. și Fgraf.:

Indicație: HTA esențială.

Posologie: p.o., 1 mg/zi în doză unică; după o lună se poate crește la 2 mg/zi în 2 prize.

Prudență: șoferi și activități de precizie.

4.2.2. Beta-adrenolitice

Reprezentanți:

- **propranolol** (neselectiv + efecte de tip chinidinic);

- **carvedilol și labetalol** (neselective + efect alfa -adrenolitic);

- **pindolol** (neselectiv + efect simpatomimetic parțial);

- **metoprolol** (selectiv + efect slab de tip chinidinic);

- **atenolol** (selectiv și pur).

Fter. și Fgraf.:

Indicații de elecție:

- HTA ușoară, ca monoterapie inițială; de elecție la tineri (ce nu sunt obligați la efort fizic);
- *HTA labilă (cu debit cardiac crescut și conc. sanguine ridicate de catecolamine);*
- *HTA însoțită de: tahiaritmii, cardiopatie ischemică sau hipertiroidism;*
- Asociere cu dihidralazina (conduce la antagonizarea efectelor secundare ale acesteia și anume tahicardia reflexă și creșterea secreției de renină);
- Post infarct miocardic, în tratament de lungă durată, reduc evenimentele CV și scad mortalitatea (evidență bazată pe studiile statistice din faza a IV-a).

Dozele sunt crescute treptat, până la atingerea dozei eficiente.

Tratamentul nu se întrerupe brusc (pentru evitarea efectului rebound, mai ales când HTA este însoțită de cardiopatie ischemică).

Posologia p.o în tabel.

Fepid.:

CI (pentru beta -blocante neselective și selective):

- bradicardie severă, bloc atrio-ventricular;
- asocierea cu clonidină (induce HTA paradoxală la întreruperea tratamentului);
- asocierea cu verapamil, i.v. (provoacă deprimare cardiacă periculoasă).

CI (exclusiv pentru beta -blocantele neselective):

- astm bronșic, bronhopneumopatii obstructive (BPOC);
- insuficiențe circulatorii periferice, afecțiuni vasospastice;
- diabet, dislipidemii.

TABELUL V.9.

Posologia (per os) a antihipertensivelor beta - adrenolitice

Grupa farmacodinamică	DCI	Doza* mg/zi (nr. prize)
Neselective (blocante beta – 1 și beta – 2)	Nadolol	20 – 160 (1)
	Oxprenolol	40 – 320 (1-2)
	Pindolol	5 – 40 (2-3)
	Propranolol	20 – 320 (2)
	Sotalol	80 – 600 (1-3)
	Tertatolol	5 – 10 (1)
Selective (blocante beta – 1)	Acebutolol	200 – 1200 (1-2)
	Atenolol	50 – 200 (1)
	Betaxolol	20 – 40 (1)
	Bisoprolol	5 – 20 (1)
	Celiprolol	100 – 400 (1)
	Metoprolol	50 – 200 (1-2)
	Talinolol	50 – 100 (1-2)
Beta – adrenolitice și cu acțiune alfa - adrenolitică	Carvedilol	12,5 – 100 (1-2)
	Labetalol	100 – 800 (2)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică inițială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menținere se situează între aceste două limite.

4.2.3. Alfa – 1 adrenolitice

Reprezentanți (chinazoline): prazosin, doxazosin, terazosin, trimazosin.

PRAZOSIN

Fter.: HTA, toate formele clinice.

De elecție în HTA însoțită de: hipertrofie benignă de prostată (blocarea receptorilor prostatici alfa – 1A), insuficiență circulatorie periferică hipertona, dislipidemii (efect favorabil asupra metabolismului lipidic), diabet, gută, astm bronșic, insuficiență cardiacă, tineri ce depun efort.

Fgraf.:

Posologie p.o.: inițial doze mici, crescute progresiv până la doza eficientă (pentru a evita "fenomenul primei doze"); prima doză = 0,5 mg; prima săptămână: 0,5 mg x 2 / zi; doza eficientă variază între 3 - 30 mg / zi , în 2-3 prize, funcție de gravitatea HTA; doza de întreținere: 2-20 mg/zi, în 2-3 prize.

Atenție! prima doză, culcat și sub supraveghere (sindromul primei doze: amețeală, leșin, rar sincopă).

DOXAZOSIN

Avantaje (comparativ cu prazosin):

- absorbție digestivă completă, cu biodisponibilitate p.o. mare;
- durata mai mare de acțiune ----> administrare 1 doză / zi.

Posologie p.o.: inițial 1 mg; doze de întreținere: 1-16 mg/zi, în 1 priză.

TERAZOSIN

Avantaje:

- absorbție digestivă completă, cu biodisponibilitate p.o. mare (90%);
- durata mare de acțiune ----> administrare 1 doză / zi.

Dezavantaj: fenomenul primei doze foarte puternic ----> hTA intensă (posibil colaps), la inițierea tratamentului.

Posologie p.o.: inițial 1 mg; doze de întreținere: 1-20 mg/zi, în 1-2 prize.

4.2.4. Neurosimpatolitice

Reprezentanți: reserpina, alfa –metildopa, guanetidina, betanidina, guanadrel.

RESERPINA

Fter și Fgraf.:

- HTA ușoară și moderată;
- Asociere: cu un diuretic sau alte antihipertensive.

Posologie p.o.: inițial 0,1 mg/zi într-o priză; doze de întreținere 0,1-0,25-1 mg/zi în 1-2 prize.

Fepid.:

CI: depresie, ulcer gastro-duodenal, sindrom diareic.

Se recomandă: întreruperea tratamentului, cu 2 săptămâni înainte de instituirea anesteziei generale în intervențiile chirurgicale (deoarece durata efectului după întreruperea tratamentului este lungă).

GUANETIDINA

Fter și Fgraf.:

Indicată în HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;

Posologie p.o.: doze inițiale mici (10 mg), care sunt crescute progresiv (în ambulatoriu: 10 mg în prima săptămână; apoi creștere săptămânală cu câte 10 mg); doze de întreținere 20-50 mg/zi.

Astfel se previn accidentele datorate hTA ortostatice și se rezolvă problema variabilității mari interindividuale (datorată absorbției digestive incomplete, cu o variabilitate largă a biodisponibilității, cuprinsă între 3 - 30%).

Fepid., CI: feocromocitom. (deoarece guanetidina provoacă sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine și exacerbează HTA din feocromocitom).

ALFA –METILDOPA

Fter. și Fgraf.:

Indicație în HTA moderată și severă, ca antihipertensiv de rezervă.

Se supraveghează funcția hepatică (deoarece prezintă toxicitate hepatică funcțională, reversibilă; poate evolua spre necroză parenchimatosa).

Posologie p.o.: inițial 250 mg x 2/zi; se crește progresiv la nevoie, până la 3 g/zi; doze de întreținere 500 – 2000 mg/zi în 1 -2- prize.

Fepid.: *CI: depresivi, hepatici (hepatită acută, ciroză).*

4.2.5. Ganglioplegice

Tip: trimetafan.

Fter. și Fgraf.:

- Eficacitate antihipertensivă foarte mare (cu anularea tonusului și reflexelor simpatice vasomotoare și cardiostimulatoare) ----> *antihipertensive de rezervă, administrate exclusiv în spital, sub monitorizare strictă a TA;*
- Indicații: hipotensiune controlată în timpul unor intervenții chirurgicale; unele urgențe hipertensive (ex. HTA cu anevrism disecant de aortă);
- Administrare i.v. în perfuzie.

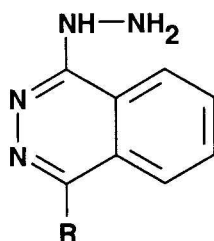
4.3. VASODILATATORE MUSCULOTROPE

Reprezentanți: hidralazina (hidralazina, dihidralazina), nitroprusiat de sodiu, diazoxid, minoxidil, papaverină.

Clasificarea vasodilatatoarelor musculotrope, funcție de teritoriul vasodilatației:

- arterial (hidralazine, diazoxid, minoxidil);
- arterial și venos (nitroprusiat).

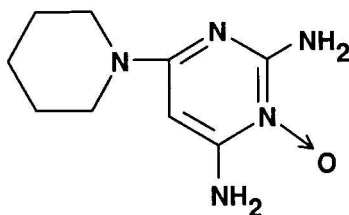
Derivați de ftalazină



Hidralazina [R=H]

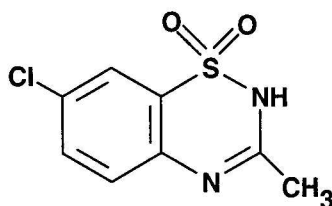
Dihidralazina [R=NH-NH₂]

Derivat de pirimidină



Minoxidil

Derivat de benzotiadiazină



Diazoxid

Fig. V.12. Structurile chimice ale unor antihipertensive vasodilatatoare cu mecanism musculotrop

HIDRALAZINE (HIDRAZINOFTALAZINE)

Tip: hidralazină (hidrazino -1- ftalazina), **dihidralazină** (dihidrazino -1,4- ftalazina).

Fcin.:

- per os, biodisponibilitate redusă (25 - 35%), datorită efectului înalt al primului pasaj hepatic;
- biotransformare hepatică prin N-acetilare; polimorfismul acetilazelor împarte populația în *indivizi acetilatori lenți și rapizi (în procent mai mic)*.

Fdin.:

- vasodilatație arteriolară cu scăderea rezistenței vasculare periferice și hTA diastolică;
- *crește compensator secreția de renină (= dezavantaj);*
- *tahicardie reflexă ce crește debitul cardiac;*
- volumul circulant crește; este crescut fluxul sanguin visceral (renal, splanhnic, coronar), cu condiția ca scăderea TA să nu fie prea mare (= avantaj);
- scade colesterolemia (efect favorabil, cu durată de luni sau ani, după întreruperea administrării);

Autolimitarea efectului antihipertensiv se instalează în timp, datorită intervenției mecanismelor reflexe simpatice.

Mecanismul acțiunii vasodilatatoare musculotrope: probabil prin stimularea guanilatciclazei (GC) și creșterea GMPc în celulele mușchilor netezi vasculari.

Ftox. și Fepid.:

RA:

- cefalee de tip migrenos (datorită vasodilatației);
- tahicardie, palpitații; cu posibilă accentuare a unei cardiopatii ischemice;
- parestezii, polinevrite (antagonizate prin asociere cu vitamina B6);
- *colagenoze, cu manifestare de poliartrită reumatoidă (P.C.E) sau lupus eritematos disseminat (L.E.D);* apar la doze peste 200 - 300 mg / zi , administrate timp îndelungat, mai ales la indivizii acetilatori lenți; sunt reversibile.

CI: tahicardie, cardiopatie ischemică.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- HTA forme moderate și severe;
- i.v., în urgențe hipertensive;
- insuficiență cardiacă (ca urmare a vasodilatației arteriolare, scade rezistența periferică și scade postsarcina).

Efectul antihipertensiv maxim, la administrare repetată, se instalează în 10 -14 zile.

Asocierea cu un beta-adrenolitic este indicată pentru combaterea autolimitării efectului antihipertensiv, prin antagonizarea efectelor reflexe secundare (tahicardia, creșterea debitului cardiac și reninei).

Căi de administrare: per os, iar în urgențe i.m. sau i.v.; doza maximă = 200 mg / zi.

Posologie: p.o., inițial 12,5 mg x 2- 4/zi; se crește progresiv , după caz până la max. 200 mg/zi; doză de întreținere 50 – 200 mg/zi în 2 – 4 prize.

NITROPRUSIAT DE SODIU

Sin.: nitrofericianură de sodiu. Str. chim.: derivat de nitrofericianid.

Prop. fiz.-chim.: cristale rubinii. În soluție se descompune repede. De aceea prepararea soluției injectabile se face extemporaneu și utilizarea în max. 4 ore; păstrarea soluției în

flacoane colorate sau învelite cu folie opacă. Alterarea soluției este semnalată de modificarea culorii normale brune în albastru închis (reducere la fier feros).

ATENȚIE! Nu se asociază în perfuzie cu nici un alt medicament.

Fcin.: biotransformare în sânge la cianat, care este apoi metabolizat hepatic în tiocianat;

T1/2 foarte scurt al nitroprusiatului (câteva minute) explică durata foarte scurtă de acțiune și utilizarea în perfuzie i.v.;

T1/2 foarte lung al metabolitului tiocianat (eliminat renal în cca 4 zile) explică metemoglobinemia, la acumulare.

Fdin.:

- vasodilatație pe arteriole și venule cu hTA de scurtă durată;

- scade post- și presarcina (favorabil în insuficiența cardiacă);

- crește secreția de renină.

Mecanismul acțiunii vasodilatatoare musculotrope: probabil prin NO eliberat, cu stimularea guanilciclazei (GC).

Ftox.

- methemoglobinemie, prin acumulare de tiocianat (la administrare peste 2-3 zile);

- *atenție! colaps, la supradozare!*

Fter. și Fgraf.:

Indicații: i.v. în urgențe hipertensive (encefalopatie hipertensivă, AVC hemoragic, glomerulonefrită acută, eclampsie, edem pulmonar acut datorat insuficienței ventriculare stângi cu hipertensiune, insuficiență coronariană acută, crize hipertensive din feocromocitom).

Posologie: Administrare i.v., dizolvat și diluat extemporaneu, în sol. de glucoză 5%, (100 mg la 1000 ml), în perfuzie cu ritm atent controlat, sub monitorizarea TA (pentru a preveni colapsul). Rata de perfuzie = 0,0005 – 0,008 mg / kg / minut (a nu se depăși 0,01 mg / kg / minut). Durata, max. 2-3 zile (pentru a evita acumularea de tiocianat methemoglobinizant).

DIAZOXID

Str. chim.: derivat de benzotiadină.

Fdin.:

- arteriolodilatație cu scăderea TA diastolice și sistolice;

- tahicardie reflexă cu creșterea debitului cardiac;

- crește activitatea reninei;

- retenție hidrosalină;

- hiperglicemie (prin diminuarea eliberării insulinei pancreatice și utilizării glucozei intracelular);

- relaxarea musculaturii netede viscerale: tub digestiv, uretere, miometru (normal și gravid);

Mecanismul acțiunii relaxante pe mușchii netezi: probabil efect antagonist față de Ca²⁺.

Ftox. și Fepid.:

RA:

- insuficiență circulatorie coronariană și cerebrală (la scăderea brutală a TA);

- retenție hidrosalină cu edeme (la administrare repetată);

- *hiperglicemie (accentuată de diuretice tiazide ----> se evită asocierea);*

- oprirea contracțiilor uterine, în travaliu.

CI:

- hemoragii cerebrale, sângerări postoperatorii;

- insuficiență coronariană acută, infarct de miocard;

- diabet necompensat.

Fter. și Fgraf.:

Indicație de elecție, pe cale i.v.:

- în tratamentul de urgență al HTA severe;
- în urgențe hipertensive (encefalopatie hipertensivă acută, glomerulonefrită acută, eclampsie, decompensări cardiace acute, etc).

Posologie: administrare i.v. 50-150 mg repetat la nevoie, la 5 – 15 min., în tratament de scurtă durată (max. 5 zile).

MINOXIDIL

Fter:

Indicații:

- antihipertensiv de rezervă, pentru cazuri grave de HTA refractară la alte tratamente; asociere obligatorie: cu diuretic (furosemid) și beta -blocant.
- *tratamentul alopeciei, în aplicații locale (sol. 2%).*

Posologie: p.o.: inițial 5 mg x 1/zi; doze de întreținere: 5-40 mg/zi în 1-4 prize.

Ftox.: RA frecvente și grave (tahicardie reflexă cu agravarea cardiopatiei ischemice; retenție severă de apă cu edeme generalizate, chiar *edem cerebral și hidropericard*; hirsutism reversibil).

4.4. BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU

4.4.1. Baze fiziologice

4.4.1.1. Rolul calciului

Ionul Ca^{2+} are rol declanșator în cuplarea excitație - contracție, în mușchii striati, netezi și cardiaci.

În mușchii striati scheletici, calciul necesar contracției este eliberat din reticulul sarcoplasmic, de către potențialul de acțiune; dependența contracției de calciul extracelular este mică.

Spre deosebire de mușchii striati, în mușchii netezi și miocard, contracția este dependentă de calciul extracelular.

În miocard, intrarea calciului extracelular în celulă, sub acțiunea potențialului de acțiune, antrenează eliberarea unei cantități de calciu din depozitele reticulului sarcoplasmic. Creșterea concentrației de calciu liber în citoplasmă permite formarea complexului calciu - troponină, ce va declanșa mecanismele contracției, prin alunecarea filamentelor de actină peste filamentele de miozină, cu formarea actomiozinei.

În mușchii netezi, calciul este stocat puțin și contracția depinde de influxul de calciu extracelular indus de potențialul de acțiune. Concentrația crescută de calciu liber intracelular permite formarea complexului calciu - calmodulină și declanșarea mecanismului contractil, cu formarea actomiozinei.

Intrarea calciului extracelular, în celulă, în timpul potențialului de acțiune, are loc la nivelul canalelor ionice de calciu, dependente de voltaj.

4.4.1.2. Canalele de calciu dependente de voltaj

Tipurile de canale ionice de calciu dependente de voltaj sunt: L ("long lasting"), T ("transient"), N ("neuronal"), P ("Purkinje").

Medicamentele, cunoscute ca blocante ale canalelor de calciu voltaj-dependente, acționează exclusiv asupra canalelor de tip L ("long lasting" = lente).

Canalele de calciu lente L au prag de activare înalt și rată de inactivare lentă și se află în membranele neuronilor, celulelor endocrine și miocitelor cardiace și netede.

(A se vedea la N.B. Cristea A.N., 1998, cap. 6.: Canalele de calciu dependente de voltaj).

4.4.2. Definiție

Medicamentele blocante ale canalelor ionice de calciu dependente de voltaj (= antagoniștii calciului = anticalcice) blochează selectiv canalele de calciu lente L, inhibând specific influxul de calciu extracelular în celulă, la apariția potențialului de acțiune; astfel ele deprimă funcțiile celulare dependente de influxul de calciu.

4.4.3. Mecanismul de acțiune

Canalele lente de calciu prezintă pe subunitatea alfa-1, trei situsuri alosterice, ce fixează specific cele trei clase chimice de medicamente blocante ale canalelor de calciu și anume:

- 1, 4-dihidropiridine (tip nifedipin);
- benzotiazepine (tip diltiazem);
- fenilalchilamine (tip verapamil).

4.4.4. Clasificare

a) Funcție de structura chimică:

- Blocante selective:
 - Dihidropiridine (tip nifedipină): nifedipina, amlodipina, felodipina, fendilina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nicardipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina;
 - Benzotiazepine (tip diltiazem): diltiazem.
 - Fenilalchilamine (tip verapamil): verapamil, gallopamil, tiapamil;
- Blocante neselective:
 - Difenilpropilamine: prenilamina, perhexilina;
 - Fenilpiperazine: cinarizina, flunarizina, lidoflazina, trimetazidina;
 - Alte structuri: bepridil, benciclan.

b) Funcție de specificitatea de organ și țesut și acțiunea dominantă:

- **Predominant vasodilatatoare arteriolare periferice (antihipertensive): tip nifedipină;**
- **Predominant vasodilatatoare coronariene (antianginoase): tip diltiazem;**
- **Predominant deprimante cardiace, pe miocardul contractil și țesutul nodal (antiaritmice): tip verapamil.**

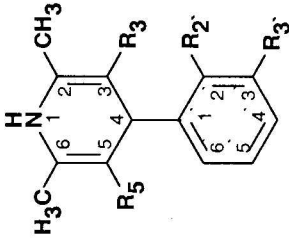
Ordinea descrescătoare a afinității și intensității acțiunilor este următoarea:

Nifedipina: arteriole periferice > arteriole coronare >> miocard contractil >>>> miocard excito-conductor nodal;

Diltiazem: arteriole coronare > arteriole periferice > miocard contractil = țesut nodal;

Verapamil: țesut nodal >> miocard contractil = vase.

Dihidropiridine



Denumirea	R ₃	R ₅	R ₂	R ₃	Alte deosebiri
<i>Nifedipina</i>	-COOCH ₃	-COOCH ₃	-NO ₂	-H	-
<i>Amlodipina</i>	-COOC ₂ H ₅	-COOCH ₃	-Cl	-H	Radicalul din poziția 2 este: CH ₂ O(CH ₂) ₂ NH ₂
<i>Felodipina</i>	-COOC ₂ H ₅	-COOCH ₃	-Cl	-Cl	-
<i>Lacidipina</i>	-COOC ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CH=CH-COO-C(CH ₃) ₃	-H	-
<i>Lercanidipina</i>	-COO-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	-COOCH ₃	-H	-NO ₂	-
<i>Nimodipina</i>	-COO-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-COO-CH(CH ₃) ₂	-H	-NO ₂	-
<i>Nisoldipina</i>	-COO-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-COOCH ₃	-NO ₂	-H	-
<i>Nitrendipina</i>	-COOC ₂ H ₅	-COOCH ₃	-H	-NO ₂	-

Fig. V.13. Structurile chimice ale unor antihipertensive, blocante ale canalelor de calciu, de tip nifedipină

4.4.5. Farmacodinamie

4.4.5.1. Acțiunile principale, utilizate în terapeutică

Sunt.

- *antihipertensivă*;
- *antianginoasă*;
- *antiaritmică*.

4.4.5.2. Efecte la nivelul inimii

- acțiune inotrop negativă cu diminuarea debitului – bătaie și efect antihipertensiv;
- acțiune cronotrop negativă (dar frecvența cardiacă nu este modificată, datorită intervenției simpaticului ca reflex la hipotensiune);
- acțiune dromotrop negativă, exclusiv la nivelul nodului atrio-ventricular (AV);
- scăderea postsarcinii (consecință a arteriolodilatației);
- scăderea travaliului cardiac și consumului de oxigen (consecințe ale efectului inotrop negativ și scăderii postsarcinii), cu efect antianginos;
- creșterea aportului de oxigen (consecință a coronarodilatației);
- diminuează ischemia miocardică și riscul fibrilației ventriculare;
- efect antiaritmice (consecință a deprimării țesutului nodal, precum și a ameliorării oxigenării miocardului).

Intensitatea efectelor deprimante cardiace scade în ordinea: verapamil > diltiazem > nifedipina.

4.4.5.3. Efecte la nivelul vaselor

- vasodilatație coronariană (coronarodilatație) cu creșterea debitului sanguin coronarian și aportului de oxigen cu reducerea ischemiei miocardice și efect antianginos;
- vasodilatația arteriolelor sistemice (arteriolodilatație) cu diminuarea rezistenței periferice și scăderea TA;
- circulația cerebrală este crescută; circulația renală nu este modificată;
- efect antianginos (consecință a creșterii perfuziei miocardului și aportului de oxigen prin coronarodilatație, precum și a reducerii consumului de oxigen prin scăderea travaliului cardiac);
- efect antihipertensiv (consecință a arteriolodilatației cu scăderea rezistenței vasculare periferice, precum și a deprimării miocardului cu scăderea debitului cardiac).

Intensitatea efectelor vasculare scade în ordinea: nifedipina > diltiazem > verapamil.

4.4.6. Farmacoterapie și farmacografie

4.4.6.1. Indicațiile terapeutice

Indicațiile terapeutice ale blocanților canalelor de calciu sunt: HTA, cardiopatie ischemică, tahiaritmii.

Prescrierea se face în funcție de profilul farmacodinamic corelat cu specificitatea de țesut, astfel:

- în HTA: nifedipina (scăderea rezistenței periferice), verapamil (scăderea debitului cardiac);

- în angina cronică și vasospastică: diltiazem, nifedipină, verapamil;
- în tahiaritmii supraventriculare (tahicardie atrială, flutter și fibrilație atrială): verapamil, diltiazem.

4.4.6.2. Indicațiile în HTA

Blocantele canalelor de calciu sunt indicate în toate etapele terapiei HTA:

- ca monoterapie inițială; de elecție la vârstnici;
- în asociere cu alte antihipertensive (diuretice, alfa-blocante, inhibitoare ale enzimei de conversie).

De elecție în HTA însoțită de:

- angină pectorală (au și efect antianginos);
- tahiaritmii supraventriculare (verapamil);
- insuficiențe circulatorii periferice, vasospasm (sunt vasodilatatoare);
- insuficiență renală cronică (nu diminuează circulația renală);
- astm bronșic (favorizează bronhodilația);
- diabet (nu influențează);
- dislipidemii (nu accentuează și au efect antiaterogen);
- sarcină (scad contractilitatea miometrului gravid).

Posologia p.o. în tabel.

TABELUL V.10.

Posologia (per os) a antihipertensivelor blocante ale canalelor de Ca²⁺

Grupa farmacodinamică	DCI	Doza* mg/zi (nr. prize)
Tip nifedipină (dihidropiridine)	Amlodipina	5 – 20 (1-2)
	Felodipina	5 – 20 (2-4)
	Isradipina	2,5 – 10 (2)
	Lacidipina	2 – 4 (1)
	Lercanidipina	5 – 20 (1)
	Nicardipina	20 – 120 (1-3)
	Nifedipina	30 – 90 (4)
	Nimodipina	30 – 180 (4)
	Nisoldipina	5 – 30 (1-2)
	Nitrendipina	20 – 40 (1-2)
Tip diltiazem (benzotiazepine)	Diltiazem	90 – 360 (2-4)
Tip verapamil (fenilalchilamine)	Verapamil	180 – 480 (2-4)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică inițială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menținere se situează între aceste două limite.

4.4.7. Farmacoepidemiologie

CI: IC congestivă, bloc AV (grad 2 și 3).

În insuficiența cardiacă (IC) congestivă blocantele canalelor de calciu produc agravare și sunt CI (cele de tip verapamil și diltiazem).

Excepție face nifedipina (și blocantele de tip nifedipină), deoarece prin scăderea intensă a rezistenței vasculare diminuează postsarcina inimii și compensează astfel efectul inotrop negativ.

Asocieri CI: verapamil sau diltiazem + beta -adrenolitice (induc bloc A-V și deprimare ventriculară).

NIFEDIPINA

Str. chim.: derivat dihidropiridinic.

Fcin.:

- absorbție bună sublingual și p.o. (90%);
- biotransformare hepatică intensă cu efect înalt al primului pasaj și *biodisponibilitate p.o. redusă* (media 50%); *variabilitate mare interindividuală*;
- difuziune foarte bună și distribuție largă; difuziune prin placentă (fără efect teratogen); difuziune în laptele matern (fără contraindicarea alăptatului).

Fdin.:

- arteriolodilatație periferică cu scăderea rezistenței vasculare periferice și *efect antihipertensiv*;
- coronarodilatație intensă cu *efect antianginos*;
- deprimare cardiacă redusă: acțiune inotrop negativă slabă; nu deprimă nodul sinusal și nodul A-V (nu influențează conducerea A-V); avantaj: *nu are CI în bradicardie și bloc A-V grd.I*;
- tahicardie reflexă, consecutivă hipotensiunii (mai frecventă, comparativ cu diltiazem și verapamil); posibilă chiar și creșterea reflexă a contractilității cu creșterea debitului cardiac;
- *bronhodilatație slabă*;
- scade contractilitatea miometrului (mai evident pe uter gravid).

Ftox.:

RA:

- circulatorii: HTA ortostatică, amețeli, cefalee, bufeuri vasomotorii, edeme (consecința vasodilatației);
- cardiace: tahicardie, palpitații (consecința reflexelor simpatice compensatoare)
- nervoase: nervozitate, tulburări de somn, fenomene depresive;
- musculare: senzație de oboseală musculară;
- digestive: greață (frecvență mare: cca 10%).

Fter.:

Indicații:

- ca antihipertensiv, în toate formele de HTA, ca monoterapie sau în asociere;
- ca antianginos (angină vasospastică, angină cronică stabilă);
- în insuficiența cardiacă cu HTA, ce necesită tratament vasodilatator (excluse: verapamil și diltiazem).

De elecție în HTA asociată cu: boală coronariană sau astm (are efect bronhodilatator slab).

Recomandată în HTA indusă de sarcină, deoarece are următoarele avantaje: nu scade fluxul sanguin uterin, nu afectează hemodinamica fetală, scade contractilitatea miometrului, nu are efect teratogen.

Fgraf.:

Posologie:

- P.o., inițial 10 mg x 3-4/zi; doze de întreținere 10 - 30 mg x 3 -4 / zi;
- Sublingual, 10 mg o dată, repetat la 30 minute; efect rapid, util în urgențe hipertensive.

Atenție! Reducerea dozelor, corespunzător, în caz de:

- *insuficiență hepatică sau renală* (când scade epurarea hepatică sau renală);
- *asociere cu cimetidină* (care este inhibitor enzimatic și scade epurarea hepatică).

4.5. INHIBITOARELE SISTEMULUI RENINĂ - ANGIOTENSINĂ

Clasificare, funcție de mecanismul de acțiune asupra sistemului renină - angiotensină:

a) **Inhibitoare specifice ale ECA** (= enzima de conversie a angiotensinei I, în angiotensina II vasoconstrictoare):

- forme active ca atare: captopril, lisinopril;
- prodroguri (esteri): benazepril, cilazapril, enalapril, fosinopril, moexipril, perindopril, ramipril, quinapril,trandolapril, zofenopril;

b) **Antagoniști ai angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1**: saralazina, candesartan, eprosartan, losartan, valsartan, irbesartan, telmisartan.

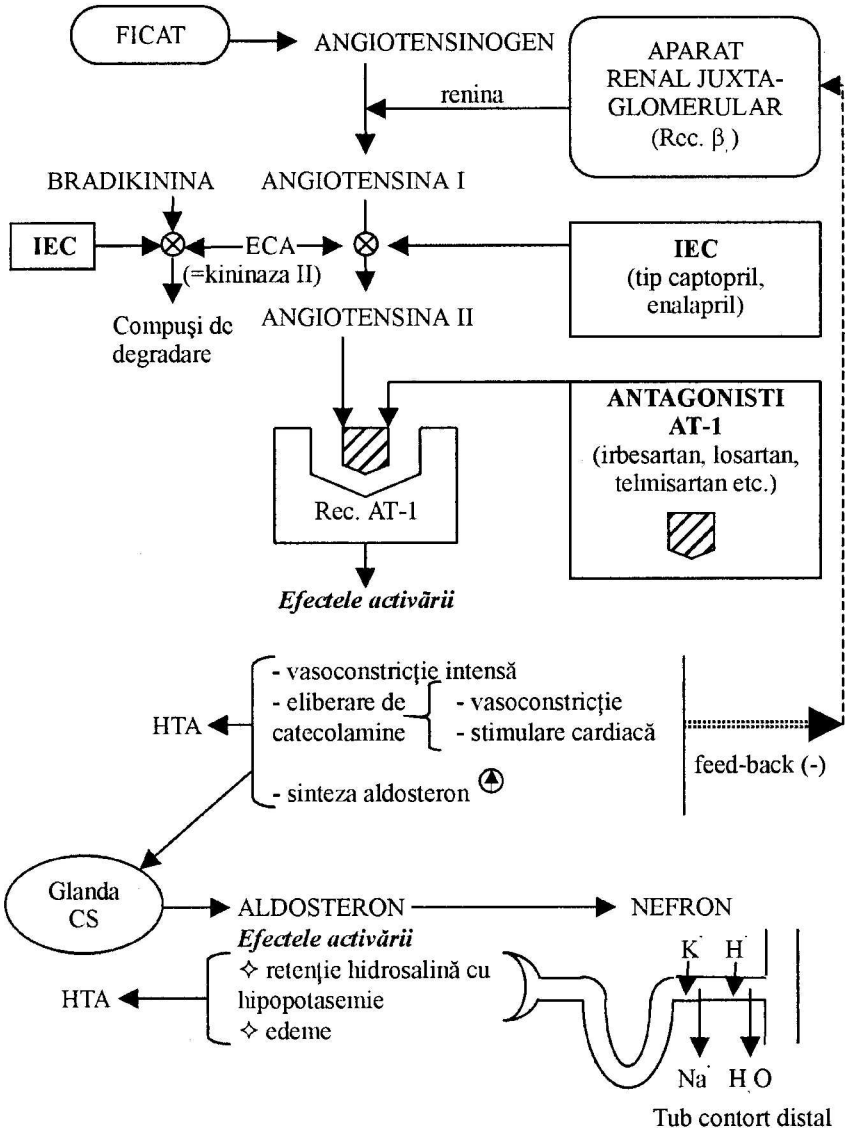


Fig. V.14. Schema locurilor și mecanismelor de acțiune antihipertensivă ale inhibitorilor enzimei de conversie (IEC) și antagoniștilor receptorilor AT-1 ai angiotensinei II

4.5.1. Inhibitoarele ECA (IEC)

4.5.1.1. Clasificare

- *Substanțe active*: tip captopril (captopril, lisinopril);

- *Prodroguri* (bioactivate în organism): tip enalapril.

Prodrogurile au efect prelungit ----> administrare 1 doză / zi.

Derivați de prolină

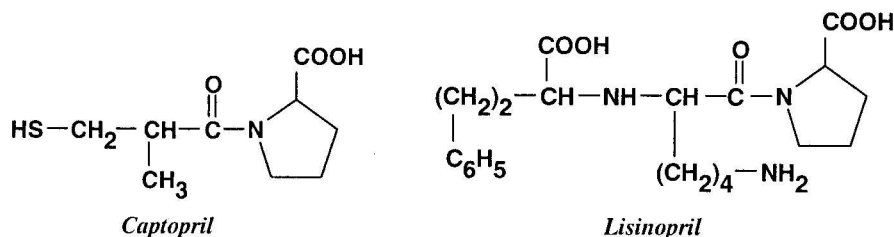


Fig. V.15. Structurile chimice ale unor antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), active ca atare

4.5.1.2. Mecanisme

- a) IEC inhibă specific enzima de conversie a angiotensinei (= ECA), împiedicând astfel transformarea angiotensinei I (decapeptid) în angiotensina II (octapeptid activ vasoconstrictor) cu reducerea cantității de angiotensină II și diminuarea efectelor de care este responsabilă angiotensina II, cu următoarele consecințe:
 - diminuarea stimulării receptorilor angiotensinici AT-1, precum și diminuarea stimulării simpaticului și eliberării de catecolamine ----> arteriolodilatație, cu reducerea rezistenței periferice (fără tahicardie reflexă);
 - diminuarea secreției de aldosteron cu diminuarea retenției hidrosaline;
 - creșterea secreției de renină (feed back pozitiv, indus de scăderea concentrației de angiotensină II), inoperantă datorită inhibiției ECA;
- (A se vedea: Bazele fiziopatologice, la punctul 4.1.1.).
- b) IEC acționează nu numai asupra sistemului renină - angiotensină endocrin de la nivel renal, ci și asupra sistemelor renină - angiotensină paracrine de la nivelul vaselor și inimii, având efect cardio-protector în cazul HTA cu insuficiență cardiacă; contracarează tendința spre hipertrofie a pereților arteriali și a ventriculului stâng (controlează remodelarea cardiacă).
- c) ECA fiind identică cu kininaza II responsabilă de degradarea și inactivarea bradikininei (vasodilatator), se înregistrează creșterea cantității de bradikinină, cu stimularea biosintezei de prostaglandine vasodilatatoare (PGE2, PGI2) și manifestarea efectelor bradikininei și a PG vasodilatatoare, adică vasodilatație, ce contribuie la efectul antihipertensiv al IEC și RA alergice.

4.5.1.3. Farmacocinetică

Profilul farmacocinetic al IEC prezintă unele diferențe, funcție de forma administrată:

- forma activă (captopril, lisinopril);
- forma de prodrug ester (enalapril, benazepril, cilazapril, fosinopril, perindopril, ramipril, quinapril, trandolapril, etc).

Absorbția per os este bună și rapidă, dar:

- este diminuată în prezența alimentelor, în cazul compușilor activi;
- nu este modificată de alimente, în cazul compușilor esteri.

Biotransformarea:

- inactivează formele active;
- *bioactivează prin dezesterificare hepatică, prodrugurile.*

Distribuirea tisulară este largă, excepție făcând SNC (nu traversează bariera hemato - encefalică).

Conc. plasmatică max. este atinsă:

- la cca 1h, în cazul compușilor administrați în forme active;
- la cca 4h, în cazul prodrugurilor.

T_{1/2} "efectiv" al formelor active (rezultate din unele prodruguri prin biotransformare) este prelungit, datorită afinității mari și legării în procent ridicat de ECA de la nivelul unor sisteme renină - angiotensină tisulare; acest fenomen explică durata lungă de acțiune a acestor IEC și administrarea în priză unică / zi (ex. benazepril, cilazapril, fosinopril, perindopril, ramipril, trandolapril).

4.5.1.4. Farmacodinamie

Acțiuni farmacodinamice:

- arteriolodilatație cu scăderea rezistenței arteriolare periferice și postsarcinii;
- efect antihipertensiv (reduc TA diastolică > sistolică);
- ameliorarea performanței inimii (consecință a scăderii postsarcinei);
- efect cardio-protector, în HTA cu insuficiență cardiacă (este prevenită hipertrofia ventriculului stâng);
- dilatarea arteriolelor glomerulare; fluxul sanguin renal crește, dar filtrarea glomerulară nu este modificată;
- reflexele vegetative circulatorii, frecvența cardiacă și debitul cardiac nu sunt modificate.

4.5.1.5. Farmacotoxicologie – Farmacoepidemiologie

IEC sunt antihipertensive bine tolerate, în condițiile unei utilizări corecte.

RA au frecvență mică, fiind favorizate de: dozele mari (mai ales la începutul tratamentului), insuficiența renală, bolnavi cu riscuri.

RA semnalate la IEC sunt:

- hTA (inclusiv hTA ortostatică) pronunțată la începutul tratamentului, în special la prima doză; efectul este favorizat de următoarele situații: asocierea cu un diuretic, dieta

hiposodată, insuficiență renală (atenție la vârstnici); profilaxia hTA este indicată la farmacografie (punctul 4.5.1.7.);

- tuse uscată și obstrucție nazală (datorate excesului de bradikinină și PG);
- tulburări de gust (= disgeuzie), manifestate ca gust metalic sau reducerea discriminării gustului; fenomenul este mai frecvent în primele 3 luni, la doze mari;
- erupții cutanate (pruriginoase, maculopapuloase), în prima lună; dispar apoi; sunt atribuite excesului de bradikinină;
- edem angioneurotic, rar dar grav, la începutul tratamentului (este incriminat excesul de bradikinină);
- insuficiență renală, reversibilă; apare rar, la bolnavi cu risc și este favorizată de tratament diuretic intens (mecanismul probabil: diminuarea filtrării glomerulare, din cauza diminuării controlului retroactiv exercitat fiziologic de angiotensina II);
- hiperkaliemie (datorată diminuării excesive a secreției de aldosteron);
- hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie aplastică), rare dar grave; factori favorizanți: boli hematologice, tratament cu medicație imunodepresivă;
- centrale (stări de excitație, depresie, oboseală).

CI: sarcină, hiperkaliemie.

4.5.1.6. Farmacoterapie

IEC sunt antihipertensive eficiente atât în *monoterapie*, cât mai ales în *asociere cu diuretice* (rezolvă peste 90% cazuri de HTA).

De elecție în următoarele cazuri de HTA: insuficiență cardiacă, disfuncția VS, post infarct miocardic, boli vasculare periferice, nefropatie diabetică (boli în care beta -adrenoliticele sunt CI).

Asocieri indicate:

- Biterapie: IEC + diuretic tiazidic sau blocant al canalelor de calciu;
- Triterapie: IEC + diuretic tiazidic + beta -blocant sau simpaticolitic central (în cazuri rebele de HTA).

4.5.1.7. Farmacografie

Măsurile farmacografice pentru evitarea RA, la farmacoterapia cu IEC:

- Inițial, doze mici (1/4 - 1/2 din doza obișnuită);
- Medicația diuretică anterioară și dieta hiposodată sunt întrerupte cu 2 -3 zile înainte;
- Asocierea IEC cu diuretice se începe cu doze mici de diuretic;
- CI: asocierea cu diuretice antialdosteronice hiperkaliemiante (spironolactonă, amilorid, triamteren), deoarece se potentează hiperkaliemia;
- Monitorizarea funcției renale la bolnavi cu risc și întreruperea IEC la diminuarea funcției renale.

Atenție! Potența IEC prodruguri moderne este mai mare și dozele eficiente sunt mai mici.

Posologia în tabel.

TABELUL V.11.

Posologia (per os) a antihipertensivelor inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei II (IEC) și antagoniști ai receptorilor AT – 1 ai angiotensinei II

Grupa farmacodinamică	DCI	Doza* mg/zi (nr. prize)
IEC active	Captopril	12,5 – 300 (2-3)
	Lisinopril	2,5 – 40 (1)
IEC prodroguri	Enalapril	5 – 40 (1-2)
	Benazepril	5 – 40 (1-2)
	Cilazapril	0,5 – 5 (1)
	Fosinopril	10 – 40 (1-2)
	Perindopril	2 – 8 (1)
	Quinapril	5 – 40 (1-2)
	Ramipril	1,25 – 10 (1)
	Trandolapril	1 – 4 (1)
Antagoniști AT - 1	Candesartan (cilexetil)	8 – 16 (1)
	Eprosartan	400 – 800 (1)
	Irbesartan	75 – 300 (1)
	Losartan	25 – 100 (1-2)
	Telmisartan	20 – 80 (1)
	Valsartan	80 – 160 (1)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică inițială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menținere se situează între aceste două limite.

CAPTOPRIL

Str. chim.: derivat de L-prolină cu o grupare sulfhidril; formă activă.

Fcin.: caracteristică pentru IEC forme active, cu următoarele coordonate:

- absorbție rapidă pe nemâncate;
- biodisponibilitate bună pe nemâncate (cca 70%) și redusă pe mâncate (30 - 40%);
- conc. plasmatică max. la cca 1h;
- biotransformare la nivelul grupării -SH rezultând metaboliți cu punți disulfurice (dimer disulfidic; disulfuri cu compuși tiolici endogeni);

- eliminare renală (peste 50% biotransformat); clearance-ul renal scade semnificativ în insuficiența renală;
- *T 1/2 scurt (cca 2 -3h), crește foarte mult în insuficiența renală (T1/2= 20 - 40 h, la un Cl creatinină sub 20 ml / min.);*
- nu difuzează prin bariera hematoencefalică;
- difuzează puțin în laptele matern (realizând o conc. de 1%, din conc. sanguină maternă).

Fdin.: caracteristică pentru IEC (a se revedea).

Ftox. și Fepid.:

- RA caracteristice pentru IEC (a se revedea), dar *frecvența este mai ridicată* față de alte IEC (erupțiile cutanate pot înregistra o frecvență mai mare de 5%: cca 4 - 7%).
- Precauții în: insuficiență renală, boli hematologice, colagenoze.

Fter. și Fgraf.: principii de farmacoterapie și farmacografie, caracteristice pentru IEC (a se revedea).

Indicații:

- HTA forme ușoare și moderate, cu funcție renală normală;
- IC congestivă, post IMA.

Preferat la hipertensivi cu: insuficiență cardiacă, insuficiență vasculară periferică, diabet (la care beta -adrenoliticele sunt CI).

Posologie p.o. (pe nemâncate):

- inițial 12,5-25 mg x 1-2/zi;
- doze de menținere: 50-150 mg/zi în 2-3 prize;
- uzual 50 mg / zi (o priză unică dimineața sau 2 prize la 12 ore);
- în insuficiență renală sau la bolnavi cu risc (depleție mare de sodiu, hipovolemie, etc), inițial doză zilnică redusă (6,25 sau 12,5 mg / zi);
- în forme severe, max. 300 mg / zi (în 2 -3 prize); creșterea dozei zilnice se face treptat, la intervale de 2 săptămâni, funcție de TA.

Asocieri preferențiale: diuretice tiazide și beta -adrenolitice.

Asocierea diureticului se face inițial în doză mică, ce este crescută la 1 -2 săptămâni.

ATENȚIE! CI: asocierea cu diuretice antialdosteronice (care rețin potasiul și exacerbează potasemia).

LISINOPRIL

Este formă activă.

Avantaje:

- efect de durată lungă ----> administrare 1 doză / zi;
- relativ bine tolerat.

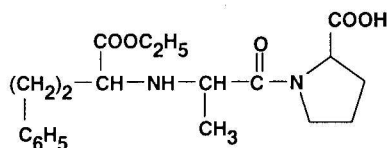
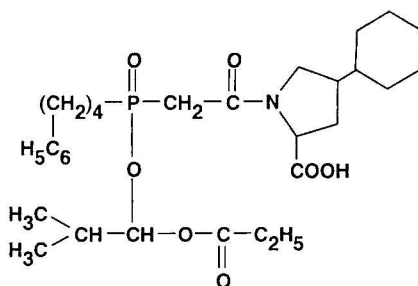
Fter. și Fgraf.:

Indicații: HTA, IC congestivă.

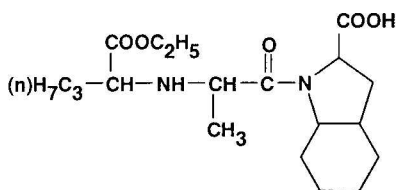
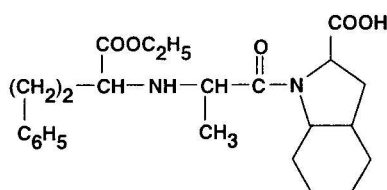
Posologie (p.o.):

- doza inițială, 2,5 mg/zi;
- doza de întreținere (în doză unică zilnică): în HTA, 10-20 mg/zi (max. 40 mg/zi); în IC, 5-20 mg/zi.

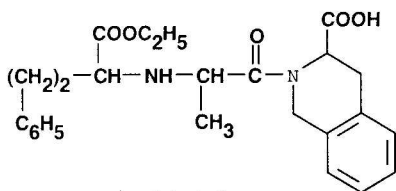
Derivați de prolină

*Enalapril**Fosinopril*

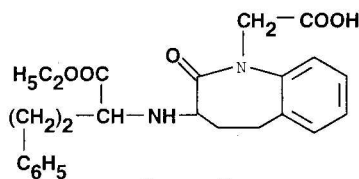
Derivați hidrogenați ai indolului

*Perindopril**Trandolapril*

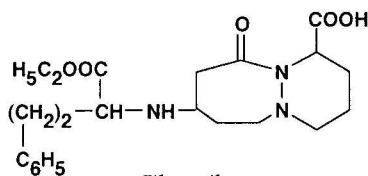
Derivat de izochinolină

*Quinapril*

Derivat de benzazepină

*Benazepril*

Derivat de piridazino-diazepină

*Cilazapril*

Alte structuri

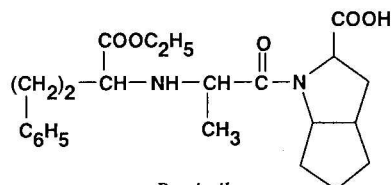
*Ramipril*

Fig. V.16. Structurile chimice ale unor antihipertensive inhibitoare ale enzimei de conversie a angiotensinei (IEC), prodroguri

ENALAPRIL

Str. chim.: derivat de prolină și alanină; formă de estilester, ce se comportă ca prodrug inactiv și eliberează forma activă.

Fcin: biotransformare prin desesterificare în ficat la enalaprilat activ.

T 1/2 lung (11h), după administrare repetată, la starea de echilibru; durată lungă de acțiune (24h) cu administrare de 1 -2 ori / zi.

Avantaje:

- absorbția p.o. nu este influențată de prezența alimentelor;

- durata mai lungă de acțiune, comparativ cu captopril;
 - RA de mai mică frecvență, comparativ cu captopril;
- (excepție: tusea, erupțiile cutanate și edemul angioneurotic).

Fter. și Fgraf.:

Indicații: HTA esențială, (inclusiv forme maligne sau refractare), IC congestivă, post IM.

Posologie (p.o.):

- doza inițială = 2,5-5 mg/zi;
- doza de întreținere (în 1-2 prize zilnic): în HTA, 10-20 mg/zi (max. 40 mg/zi); în IC, 5-20 mg/zi.

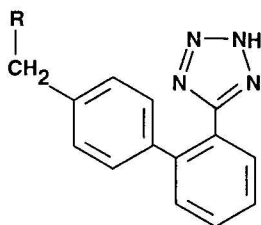
4.5.2. Antagoniștii AT-1

Reprezentanți: saralazina, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan.

Indicație: HTA esențială (indicațiile IEC), în caz de tuse la IEC.

Avantaj: durata lungă de acțiune, cu administrare 1 doză / zi.

CI: sarcină, hiperkaliemie.



Denumirea	R
Candesartan	
Irbesartan	
Losartan	
Valsartan	

Fig. V.17. Structurile chimice ale unor antihipertensive antagoniști ai angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1, derivați de tetrazol

4.5.2.1. Farmacocinetică

- biodisponibilitate p.o. scăzută, datorită efectului primului pasaj hepatic;
 - legare de proteinele plasmatiche înaltă (peste 95%);
 - eliminare: biliară și digestivă (predominant) și urinară.
- Diferențele între reprezentanți sunt cantitative, influențând T_{1/2}.

4.5.2.2. Mecanism

- Blocarea receptorilor de tip AT-1 ai angiotensinei II, cu blocarea apariției efectelor angiotensinei II, la nivel cardiovascular. (= efectul farmacoterapeutic).
- Receptorii angiotensinei II de tip AT-2 nu sunt blocați și sunt activați de excesul de angiotensină II inoperabil la nivelul receptorilor AT – 1 blocați (=efectele secundare specifice).

Receptorii angiotensinei II

Tipuri: AT-1 și AT-2.

Localizări:

- mușchiul vascular, miocard (predominant), creier, rinichi, corticosuprarenala glomerulară (ce secretă aldosteron) (AT-1);
- medulosuprarenala, creier, rinichi, placenta (AT-2).

Funcțiile angiotensinei II, la nivelul receptorilor:

- Activarea receptorilor AT-1:
 - inhibarea eliberării reninei și scăderea conc. Angiotensinei II (mecanism de feed-back negativ);
 - eliberare de catecolamine;
 - arterioloconstricție;
 - secreție de aldosteron; retenție hidrosalină.
- Activarea receptorilor AT-2:
 - răspuns antiproliferativ;
 - efect de reducere a creșterii.

Receptorii AT-1 sunt receptori cuplați, prin intermediul proteinei G, la enzime membranare: PLC (stimulare) și AC (inhibare).

4.5.2.3. Farmacodinamie

Efectele farmacodinamice ale antagoniștilor AT-1 sunt de două tipuri:

a) Efecte de blocaj AT-1 (antagonizarea acțiunilor de tip AT-1 ale angiotensinei II):

- vasodilatație;
- crește excreția renală hidrosalină;
- scade volemia;
- hiperkaliemie;
- acțiune uricozurică slabă.

- crește secreția reninei și concentrația angiotensinei II (inoperantă la nivelul receptorilor AT – 1 blocați, dar operantă la nivelul receptorilor AT-2 liberi).

b) Efecte de tip AT-2 (acțiunile angiotensinei II exclusiv la nivelul receptorilor AT-2 neblocați): efect antiproliferativ; efect de reducere a creșterii.

Teoretic, antagoniștii AT-1 pot prezenta o eficacitate antiangiotensinică superioară IEC, deoarece: IEC inhibă exclusiv ECA și biosinteza angiotensinei II pe calea ECA, dar angiotensina II poate fi biosintetizată în paralel pe calea unei alte enzime.

4.5.2.4. Farmacotoxicologie și farmacoepidemiologie

RA ale antagoniștilor AT-1 sunt de trei tipuri:

a) *Efecte secundare, comune pentru antagoniștii AT-1 și IEC, consecutive reducerii acțiunilor angiotensinei la nivelul receptorilor AT-1 și anume:*

- hTA;

- hiperkaliemie;
 - scăderea funcției renale; stenoza bilaterală a arterei renale.
 - hTA este favorizată la pacienți cu TA dependentă de angiotensina II (în hipovolemie provocată de diuretice; IC; hipertensiune renovasculară; ciroză).
 - Hiperkaliemia este favorizată de factori ce antrenează hiperkaliemie (IR, alimente bogate în K^+ , medicamente hiperkaliemiante ca IEC, diuretice antialdosteronice).
- b) *Efecte secundare, de tip AT-2, proprii antagoniștilor AT-1*, ca: efectul antiproliferativ și de reducere a creșterii.

Aceste efecte sunt nocive asupra dezvoltării fătului. *Atenție!* în placentă există o predominanță de receptori AT-2.

- c) *Efecte secundare, specifice pentru IEC*, dar nu și pentru antagoniștii AT-1, deoarece numai IEC prezintă acțiune asupra metabolismului bradikininei, cu creșterea nivelului de bradikinină.

La antagoniștii AT-1, aceste efecte: nu apar (tusea); sunt rare (angioedemul).

CI: sarcină, alăptare.

4.5.2.5. Farmacoterapie și farmacografie

Indicații: HTA, IC, cazurile de tuse la IEC.

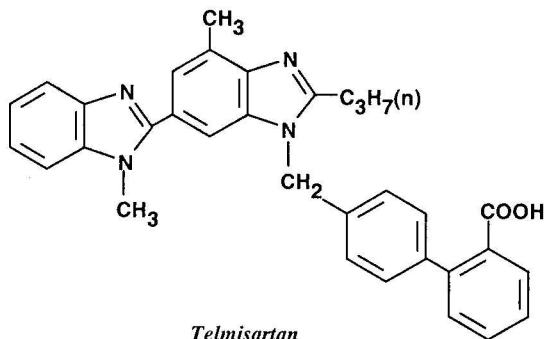
Eficiența este redusă în cazurile cu nivel scăzut de renină.

Eficacitatea clinică este semnificativă, după 2-6 săptămâni de tratament.

Asocierea cu un diuretic (hidroclorotiazida) potențează efectul antihipertensiv.

Posologia în tabelul anterior.

Derivat de benzimidazol



Telmisartan

Fig. V.18. Structura chimică a antihipertensivului telmisartan, antagonist al angiotensinei II, la nivelul receptorilor AT-1, derivat de benzimidazol

SARALAZINA

Este un octapeptid, analog al angiotensinei II și acționează ca antagonist al acesteia, prin blocarea receptorilor AT-1.

Este și agonist parțial AT-1.

Inactivată p.o. ----> administrare i.v.

Acțiune hipotensivă de scurtă durată ----> administrare în perfuzie.

Indicație: *scop diagnostic al HTA datorată excesului de angiotensină II.*

4.6. DIURETICE

(A se vedea Bazele farmacologice la Secțiunea VI: Diuretice.)

Mecanismele acțiunii antihipertensive:

a) efectul diuretic, cu consecințele sale:

- pierdere de apă și scăderea volemiei;

- pierdere de sodiu cu scăderea excitabilității mușchilor netezi vasculari, la stimuli vasoconstrictori;
- b) antagonizarea retenției hidrosaline reactive provocată de antihipertensive, cu combaterea autolimitării efectului antihipertensivelor.

Farmacoterapie și farmacografie:

Indicații:

- a) Ca diuretice, în edeme;
- b) Ca antihipertensive, în HTA.

În HTA:

- monoterapie, în formele incipiente de HTA; de elecție la vârstnici, în HTA sistolică și în cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatică;
- asociere cu alte antihipertensive, în forme avansate de HTA.

Farmacoterapia cu diuretice, pe termen lung, reduce incidența insuficienței cardiace congestive, bolii arteriale coronariene, accidentelor vasculare cerebrale și mortalitatea globală prin boli cardiovasculare (evidențe demonstrate în studii clinice pe termen lung, din faza a IV-a).

TABELUL V.12.

Posologia (per os) a antihipertensivelor diuretice

Grupa farmacodinamică	DCI	Doza* mg/zi (nr. prize)
Tiazide și înrudite	Hidroclorotiazida	12,5 – 50 (1 -2)
	Clortalidona	12,5 – 50 (1)
	Indapamid	2,5 – 5 (1)
De ansă	Furosemid	20 – 320 (2 – 3)
	Bumetanid	0,25 – 5 (2 – 3)
Antialdosteronice (hiperkaliemiante)	Spironolactona	25 – 100 (1 – 4)
Asocieri fixe (diuretic hipokaliemiant + diuretic hiperkaliemiant)	Hidroclorotiazida+amilorid (50 mg/5 mg)	½ - 2 compr. (1)
	Hidroclorotiazida+triamteren (12,5/25 mg sau 25/50 mg)	1 – 2 compr. (1)
	Hidroclorotiazida+spironolactona (25/25 mg)	1 – 2 compr. (1)

* Sunt date limitele zonei terapeutice, de la doza mică inițială la doza mare acceptabilă la nevoie; dozele de menținere se situează între aceste două limite.

HIDROCLOROTIAZIDA

Indicații:

- monoterapie în HTA ușoară; durată de acțiune, medie (8-12 ore);
- asociere cu alte antihipertensive, în HTA moderată și severă.

Doze uzuale: p.o, 12,5 - 50 mg x 1 -2 ori / zi.

Este important de reținut faptul că efectul hidroclorotiazidei, de scădere a TA, crește gradat doză-dependent, la doze mici și evoluează relativ în platou, la doze mai mari.

Dozele mici (6,25-12,5 mg/zi) au în plus avantajul absenței efectelor secundare ale hidroclorotiazidei (efecte metabolice, dezechilibre electrolitice și acido-bazice), ce apar la doze mari (25-50 mg/zi). (Neutel J.M., 1996).

TABELUL V.13.

Relația gradată doză-dependentă a efectului antihipertensiv al hidroclorotiazidei (după Neutel J.M., 1996, Am. J. Med. 101, 715-825; cit. Skolnik N.S. și colab., 2000)

Doza (mg/zi)	Reducerea TA (mmHg)	
	TA sistolică (TAs)	TA diastolică (TAd)
50	23	17
25	21	14
12,5	14	11
6,25	7	6

CLORTALIDON

Durată lungă (peste 24 ore).

Doze uzuale: p.o., 25-50 mg/zi, într-o priză.

XIPAMID

Durată lungă (aprox. 12 ore).

Doză uzuală p.o: 20 mg/zi, 1 priză.

INDAPAMID

Durată foarte lungă (24-36 ore) și potență mare.

Doză uzuală p.o: 2,5 mg/zi, în 1 priză.

FUROSEMID

Indicații:

- HTA cu insuficiență renală (cazuri refractare la hidroclorotiazidă);
- Crize și urgențe hipertensive, i.v. lent (eficacitate mare și latență scurtă).

Posologie:

- p.o., 40-80 mg/zi, în 1-2 prize, crescând treptat până la max. 240 mg/zi, în 2-3 prize;
- i.v. lent:
 - în crize hipertensive, 40-80 mg/zi;
 - în urgențe hipertensive, 20-400 mg/zi, în 1-3 prize (20-120 mg o dată).

SPIRONOLACTONA

Indicație exclusiv în HTA cu hiperaldosteronism.

Latență foarte lungă (peste 24 ore); durată foarte lungă (2-3 zile).

Posologie p.o.: inițial 50-100 mg/zi în 2-4 prize, timp de 2 săptămâni; apoi doză de întreținere 25-75 mg/zi în 1-3 prize.

AMILORID ȘI TRIAMTEREN

Indicate în asocieri cu hidroclorotiazida (în produse tipizate), pentru menținerea balanței normale a potasiului.

5. VASODILATATOARE CEREBRALE ȘI PERIFERICE (VASODILATATOARE ANTIISHEMICE)

5.1. BAZE FIZIOPATOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

5.1.1. Baze fiziopatologice

Ischemia cerebrală și periferică apare în cazul dezechilibrului dintre aportul de sânge oxigenat și necesarul țesutului respectiv. Dezechilibrul se datorează în cele mai multe cazuri, unei insuficiențe circulatorii, cu reducerea aportului.

Circulația sanguină cerebrală este reglată prin intervenția unor factori, ca: presiunea de perfuzie cerebrală, rezistența vasculară, presiunea intracraniană, concentrația de O₂ și CO₂.

Controlul nervos vegetativ al diametrului vascular influențează în mică măsură.

Cauza cea mai frecventă a insuficienței circulatorii cerebrale cronice este ateroscleroza cerebrală. Alte cauze: accidente cerebrovasculare ischemice, sindromul postcomotial, traumatisme craniene.

Simptomele insuficienței circulatorii cerebrale cronice sunt de ordin neuropsihic: amețeli, cefalee, astenie, diminuarea concentrării și memoriei, depresie, hiperexcitabilitate psiho-motorie.

Circulația sanguină periferică, la nivelul membrelor, este reglată pe cale nervoasă și umorală.

Cauzele insuficiențelor circulatorii periferice pot fi: ateroscleroza, inflamații vasculare și tromboze (ex. în bolile arteriale ocluzive cronice ca ateroscleroza obliterantă și trombangita obliterantă), spasme arteriale (ex. în boala Raynaud și claudicația intermitentă), vâscozitatea crescută a sângelui, capacitatea redusă de deformare a hematiilor corelată cu o conc. scăzută de ATP (diametrul hematiei = 7-10 μ > diametrul capilar ~5 μ).

5.1.2. Definiție

Vasodilatatoarele cerebrale și periferice sunt medicamente cu acțiune vasodilatatoare de mică intensitate și limitată la un anumit teritoriu (cerebral sau periferic), capabile să amelioreze circulația deficitară și să reducă ischemia. Unele ameliorează și proprietățile reologice ale sângelui (flexibilitatea și deformabilitatea eritrocitelor).

Nu provoacă hTA semnificativă și nu au efect antihipertensiv, deoarece nu sunt vasodilatatoare sistemice.

5.1.3. Clasificare

Clasificarea, funcție de mecanismul de acțiune:

A. **Beta-2 adrenomimetice**: isoxsuprina, bufenina, bamețan;

B. **Alfa -adrenolitice**:

- alcaloizi din cornul secarei și analogi: dihidroergotoxina, nicergolina;
- imidazoli: tolazolina, fentolamina;
- beta-haloalchilamine: fenoxibenzamina;
- alte structuri: buflo-medil (alfa adrenolitic și musculotrop).

C. **Musculotrope**: derivați de acid nicotinic (acid nicotinic, nicotil alcool, inozitol nicotinat, benzil nicotinat, metil nicotinat, xantinel nicotinat); derivați xantici (pentifilina, pentoxifilina); derivați indolici (vincamina, vinpocetina); alte structuri (cinarizina, flunarizina; naftidrofuril; benciclan, buflo-medil, cetiedil, fenoxedil; ciclandelat, papaverina); enzimă pancreatică (kalidinogenaza); extract de Ginkgo biloba.

D. **Prostaglandine vasodilatatoare (PGI₂, PGE₂) și analogi**: alprostadil, epoprostenol, iloprost.

E. **Antagoniști 5-HT_{2B}**: naftidrofuril (antagonist 5-HT_{2B} și musculotrop).

(A se vedea la Secțiunea III: Adrenomimetice beta-2 și adrenolitice alfa).

5.1.4. Farmacoterapia ischemiei cerebrale și periferice

Farmacoterapia trebuie însoțită de diminuarea factorilor de risc: fumatul, hiperlipemia, diabetul, HTA.

Farmacoterapia insuficienței circulatorii cerebrale cuprinde:

- vasodilatatoare cerebrale;
- antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol etc.);
- neurotonice (piracetam, piritinol, etc).

Farmacoterapia insuficienței circulatorii periferice:

- vasodilatatoare periferice;
- antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, dipiridamol etc.);
- fibrinolitice (în cazuri grave).

5.2. VASODILATATOARE CEREBRALE

Reprezentanți:

- *Alfa-adrenolitice:* dihidroergotoxina (= codergocrin), nicergolina;
- *Musculotrope:* vincamina, vinpocetina; cinarizina, flunarizina; acid nicotinic, xantinol nicotinat, pentoxifilina; naftidrofurul, benciclan, buflomedil; piribedil; papaverina; *extract de Ginkgo biloba*.

(A se vedea: la Secțiunea III dihidroergotoxina și nicergolina; la Secțiunea VII papaverina).

VINCAMINA

Str. chim.: alcaloid din Vinca minor, derivat indolic, asemănător cu alcaloizii din cornul secarei și reserpina.

Fdin.:

- crește circulația cerebrală;
- stimulează metabolismul neuronal; crește consumul de oxigen și scade raportul lactat/ piruvat;
- potențează efectul hipnotic al hipnoticelor barbiturice și alcoolului;
- nu influențează debitul cardiac și fluxul sanguin renal;
- hTA moderată, la administrare inj.

Ftox. și Fepid.:

CI: hipertensiune intracraniană, tumori cerebrale, sarcină.

Prudență: aritmii, sechele de infarct de miocard (sub control EKG).

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- insuficiență circulatorie cerebrală; accidente cerebrovasculare ischemice; sindrom postco-moțial;
- ateroscleroză cerebrală la vârstnici, cu tulburări psihocomportamentale;
- tulburări retiniene și cohleovestibulare, de natură ischemică.

Durata efectului: scurtă (1h / p.o.; ½ h i.m.; ¼ h după perfuzie i.v.).

Posologie: p.o., 20 mg x 2-3 / zi; i.m. 20 mg / zi; i.v.diluată în perfuzie lentă 30-60 mg. / zi.

VINPOCETINA

Str. chim.: derivat semisintetic de vincamină;

Profil farmacologic: similar cu vincamina.

CINARIZINA

Fdin.:

- antagonizează efectele unor autacoide vasoactive (histamina, serotonina, noradrenalina, dopamina, angiotensina, vasopresina);
- vasodilatație arteriolară cerebrală;
- favorizează intrarea oxigenului și glucozei în neuroni și crește rezistența la hipoxie;
- ameliorează circulația labirintică și diminuează iritabilitatea labirintică;
- nu scade TA.

Ftox.: somnolență; tulburări extrapiramidale; tulburări digestive dispeptice.

Fter. și Fgraf.:

Indicație:

- tulburări circulatorii cerebrale; ateroscleroză cerebrală; sechele după accidente vasculare cerebrale; migrenă;
- tulburări circulatorii labirintice (rău de mișcare, sindrom Ménière, tinitus, tulburări de echilibru);

Tratament: de lungă durată (câteva luni). Posologia crescută progresiv (pentru evitarea RA).

Posologie: p.o., 25 – 50 mg x 3/zi.

EXTRACT DE GINKGO BILOBA

Compoziție chim.: extract standardizat prin conținutul în ginkgo bilobalidă și heterozide.

Fdin.:

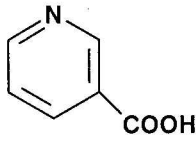
- vasoregulator, antiischemic;
- mărește circulația arterială în creier și membre;
- crește rezistența capilară; efect antiedematos;
- crește tonusul venos;
- antagonist al factorului de activare plachetară (PAF); previne agregarea plachetară;
- psihostimulator, stimulează metabolismul energetic neuronal.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

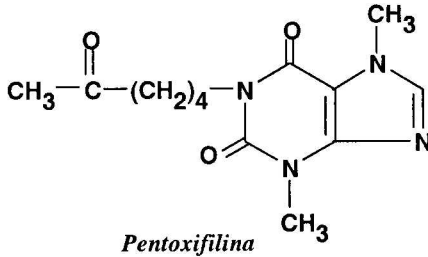
- tulburări circulatorii ischemice cerebrale, retiniene, vestibulare și periferice;
- tulburări psihocomportamentale la vârstnici; tulburări de memorie.

Posologie: p.o., 40 mg x3 / zi, timp de trei luni minim.

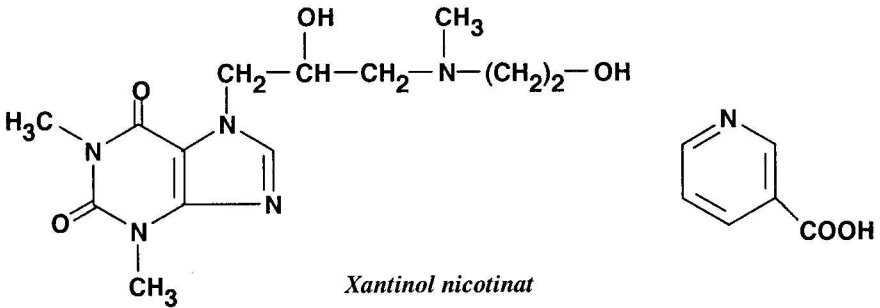


Acid nicotinic

Derivați xantiniци

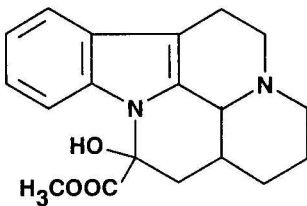


Pentoxifilina

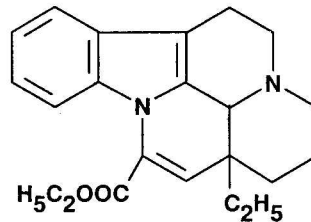


Xantinol nicotinat

Derivați de indol

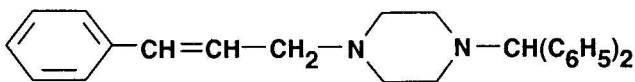


Vincamina



Vinpocetina

Derivat de piperazină



Cinarizina

Fig. V.19. Structurile chimice ale unor vasodilatatoare cerebrale și periferice

5.3. VASODILATATOARE PERIFERICE

Reprezentanți:

- **Beta -2 adrenomimetice:** *isoxsuprina*, bametan;
 - **Alfa -adrenolitice:** *tolazolina*;
 - **Musculotrope:** acid nicotinic, nicotiniil alcool, *xantinol nicotinat*, *pentoxifilina*; *naftidrofuril*, benciclan, buflomedil; kalidinogenaza; *extract de Ginkgo biloba*.
 - **Metabolice:** trifosfadenina.
- (A se vedea: la Secțiunea III isoxsuprina, bametan, tolazolina; la Secțiunea VII papaverina).

XANTINOL NICOTINAT

Str. chim.: derivat de acid nicotinic și teofilină.

Fdin.:

- arteriolodilație, mai intensă în periferie și mai slabă la nivel cerebral;
- îmbunătățește proprietățile reologice ale sângelui (crește elasticitatea hematiilor);
- previne agregarea plachetară; scade fibrinogenul;
- reduce hiperlipidemia;
- stimulează metabolismul neuronal.

Ftox. și Fepid.:

Atenție! în perfuzie provoacă vasodilație intensă (cefalee, senzație de căldură, congestia tegumentelor, hTA).

CI: insuficiență cardiacă decompensată, infarct acut miocardic, hemoragie cerebrală acută, ulcer gastroduodenal evolutiv, hTA.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- insuficiență circulatorie cerebrală;
 - tulburări ischemice vestibulare, labirintice, retiniene (retinopatii vasculare);
 - tulburări ischemice periferice (arterite, sindrom Raynaud, angiopatie diabetică).
- Tratament în cure, întrerupte de pauze (astfel: p.o. 1 lună / pauză 10 zile; inj 10 zile / pauză 2 zile).

Posologie:

- p.o., după mese, 150 mg x 1-3/zi;
- i.m., 150 mg x 1-2/zi, serii de 10 zile;
- i.v. perfuzie (dilat în sol. glucoză 5%), 1500 mg în timp de 5 ore, serii de 10 zile.

PENTOXIFILINA

Str. chim.: derivat xantinic.

Fcin.:

- se leagă de membrana eritrocitară;
- biotransformare: inițial la nivel eritrocitar, apoi hepatic.

Fdin.:

- vasodilație periferică moderată, la nivel arteriolar și capilar;
- îmbunătățește proprietățile reologice ale sângelui: crește flexibilitatea și deformabilitatea hematiilor (prin inhibiția fosfodiesterazei, crește AMPc și ATP, în plachete și hematii)
- ameliorează insuficiența microcirculatorie cronică, cerebrală și periferică;
- previne agregarea plachetară și eritrocitară; scade fibrinogenul;

- crește acizii grași liberi; crește conc. insulinei;
- scade calcemia și magneziemia (prin favorizarea influxului celular);
- stimulează secreția de gastrină;

Ftox. și Fepid.:

RA: tulburări digestive dispeptice, dureri epigastrice.

CI:

- ateroscleroză avansată cerebrală și coronariană;
- insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic acut.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- insuficiență vasculară periferică, arteriolară și venoasă (claudicație intermitentă, arteriopatii obliterante cronice);
- tulburări circulatorii cerebrale și retiniene;

Căi de administrare:

- p.o. *după masă* (deoarece produce iritație gastrică, prin stimularea secreției de gastrină) sau în *forme enterosolubile*; inj. (i.m., i.v., i.a. perfuzie).

Posologie:

- p.o., după mese, 200-400 mg x 3/zi;
- i.v. perfuzie, 100-300 mg (dilat în 250 ml sol. glucoză 5%) în timp de 1 1/2 - 3 ore.

Interacțiuni: atenție!

- *potențează efectul hipoglicemiant al insulinei și al unor antidiabetice orale (ca glibenclamida);*
- *la asocierea cu anticoagulante sau antiagregante plachetare, se monitorizează atent timpul de sângerare sau de protrombină.*

NAFTIDROFURIL

Mecanism: antagonist pe receptorii serotoninergici 5-HT_{2B} și musculotrop.

Fdin.:

- vasodilatație cerebrală și periferică;
- în mușchii striati stimulează metabolismul aerob în efort; crește rezerva energetică și scade lactatul în ischemie;
- efect antibradikininic.

Ftox. și Fepid.:

RA:

- disconfort gastro-intestinal, iritație gastrică;
- hTA, lipotimie (i.v.).

CI: insuficiență cardiacă decompensată, infarct miocardic acut; hTA; hemoragii.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- tulburări vasculare periferice (arterite, claudicație intermitentă, sindrom Raynaud, ulcer varicos);
- tulburări vasculare cerebrale, cohleo-vestibulare și retiniene.

Tratament în cure (20 zile / lună), cu pauze (10 zile).

Căi de administrare: p.o., i.m., i.v. lent sau diluat în perfuzie.

Posologie:

- p.o., 50 mg x 3/zi; i.m., sau i.v. (lent), 40 mg x 2/zi, perfuzie i.v., 160-320 mg (în 250-500 ml sol. glucoză 5%), în timp de 2-3 ore.

ILOPROST

Str. chim.: analog de sinteză al prostaciclinei (PGI₂); mai rezistent la biotransformarea pulmonară, comparativ cu PGI₂.

Fcin.: (perfuzie i.v.):

- Css la 10-20 min.;
- Biotransformare rapidă și completă la nivelul primului pasaj pulmonar; metaboliți inactivi;
- T_{1/2} ultrascort (30 min.)

Atenție! În IH și IR, epurarea este redusă de cca 2-4 ori.

Fdin.:

Profil farmacodinamic similar cu PGI₂:

- arteriolodilatație și venodilatație;
- crește perfuzia în rețeaua capilară;
- scade hiperpermeabilitatea capilară;
- antiagregant plachetar; fibrinolitik.

Ftox. și Fepid. (perfuzie i.v.):

RA: congestia pielii feței, erupții, cefalee, febră, frisoane, transpirații, greață, vomă, crampe abdominale, diaree; hTA (la doze mari).

CI.: sarcină, risc de hemoragie.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: ischemie cronică severă a membrelor inferioare, la pacienți cu risc de amputație; trombangita obliterantă cu dureri în repaus și ulceratii trofice; boala Raynaud formă severă cu tulburări trofice.

Administrare: în spital, perfuzie i.v., cu perfuzor automat.

6. VASOCONSTRICTOARE

6.1. VASOCONSTRICTOARE GENERALE (ANTIHIPOTENSIVE)

6.1.1. Baze fiziopatologice

Hipotensiune arterială (hTA) este considerată tensiunea cu valori maxime sub 110 mmHg și minime sub 55.

Ea poate fi *esențială* sau *secundară*.

Mecanismele implicate în hTA pot fi: deficit de funcție miocardică, vasodilatație periferică, reducerea volemiei.

Forme clinice de manifestare a hTA sunt:

- hTA cronică;

- hTA ortostatică;
- hTA acută (colaps, șoc).

Cauza pentru hTA ortostatică o constituie adesea efectele secundare ale unor medicamente (ex.: antihipertensive, diuretice, nitrați, etc).

Cauzele hTA acute (din starea de șoc - colaps) sunt:

- reducerea volemiei (în hemoragii acute masive);
- deficitul funcției de pompă cardiacă, cu scădere semnificativă a debitului cardiac (ex. în infarctul acut de miocard);
- reducerea rezistenței periferice (în șocul neurogen și șocul septicotxic);
- deprimarea controlului reflex vasomotor simpatic (în supradozarea simpatoplegicelor, deprimantelor centrale).

6.1.2. Clasificare

a) Clasificarea, funcție de mecanismul de acțiune:

A - Simpatomimetice vasoconstrictoare generale (sistemic):

- alfa -adrenomimetice: *noradrenalina, fenilefrina, metoxamina, metaraminol, adrenalina*;
- alfa -adrenomimetice și serotoninergice: alcaloizi din cornul secarei (*dihidroergotamina*).

B - Musculotrope: *angiotensina*.

b) Clasificarea, funcție de predominanța acțiunii pe teritoriul arterial sau venos:

- arterioloconstrictoare și venoconstrictoare: simpatomimetice;
- arterioloconstrictoare: *angiotensina*;
- venoconstrictoare: *dihidroergotamina*.

(A se vedea la Secțiunea III: Adrenomimetice vasoconstrictoare; Alcaloizii cornului secarei, vasoconstrictori).

6.1.3. Farmacoterapia hipotensiunii arteriale (hTA)

• **Tratamentul hTA acute (starea de șoc - colaps):**

a) Corectarea parametrilor hemodinamici, prin

- perfuzii cu sânge și substituenți de volum plasmatic (soluții polimerice), soluții saline;
- *medicamente vasoconstrictoare sistemic și inotrop pozitive*;

b) Corectarea tulburărilor metabolice:

- glucocorticosteroizi, în doze mari;
- inhibitori de proteaze (tip aprotinină).

Tratamentul cu vasoconstrictoare sistemic se face în insuficiența circulatorie de tip hipoton și este contraindicat în insuficiența circulatorie de tip hiperton.

- **Tratamentul hTA cronice** nu se face decât în cazul în care valorile sunt mult prea scăzute și apar simptome deranjante.
- **Tratamentul hTA ortostatic intense** se face simptomatic. Poate fi util: *fludrocortizon* (prin retenția hidrosalină).

ANGIOTENSINA

Str. chim.: *octapeptidă*, biosintetizată din angiotensinogen, sub acțiunea enzimatică a reninei. Este inactivată de enzimele digestive ---> *administrare exclusiv injectabil i.v.*

Fdin.:

- *acțiune vasoconstrictoare intensă* (de 5-10 ori > decât adrenalina), dar de durată *ultra-scurtă* (câteva minute, după perfuzie);
- arterioloconstricția diferă ca intensitate în diferite teritorii; este maximă la nivelul arterei mezenterice superioare;
- reduce fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, cutanat, coronarian;
- nu reduce fluxul sanguin la nivelul creierului și mușchilor striati;
- crește rezistența vasculară periferică;
- produce HTA;
- stimulează contractilitatea cardiacă (crește influxul de Ca^{2+});
- *crește consumul de oxigen al miocardului (prin stimularea contractilității și creșterea postsarcinii)*;
- posibilă bradicardia reflexă, cu scăderea debitului cardiac.

Ftox. și Fepid.:

- Efecte secundare generate de supradozare, reduse (HTA periculoasă, *dureri anginoase*, bradicardie, aritmii ventriculare); nu produce necroză, prin vasoconstricție brutală (avantaj, față de noradrenalină).
- *Toleranță acută (tahifilaxie)*, la administrări frecvent repetate.

CI: șocul din infarctul acut de miocard.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: *șoc datorat tulburărilor vasomotorii hipotone*, în cazurile ce nu răspund la aminele simpatomimetice.

Utilizare sub formă de *angiotensinamidă* (pulbere pentru sol. perfuzabilă i.v., 1 mg/l în ser fiziologic).

Atenție! nu se amestecă cu sânge sau plasmă.

6.2. VASOCONSTRICTOARE LOCALE

Clasificare

a) Clasificarea, funcție de mecanismul de acțiune:

A. Simpatomimetice vasoconstrictoare locale:

- alfa -adrenomimetice: beta -feniletilamine (*adrenalina, efedrina*); imidazoli de tip nafazolină (*nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrizolina, tramazolina*);
- alfa-adrenomimetice și serotoninergice: alcaloizi din cornul secarei (*ergotamina, dihidroergotamina*).

B. Serotoninergice 5-HT_{1B} și 5-HT_{1D}: sumatriptan, naratriptan.**C. Musculotrope:**

- *vasopresine naturale* (*vasopresina, argipresina, lipresina*);
- *analogi sintetici ai vasopresinelor* (*desmopresina, felipresina, terlipresina*).

b) Clasificarea, funcție de utilitatea farmacoterapeutică:

- **Decongestive topice** (în rinite și conjunctivite): *efedrina, nafazolina, oximetazolina, xilometazolina, tetrizolina, tramazolina*;

- **Antimigrenoase** (prin vasoconstricție carotidiană): *ergotamina, dihidroergotamina; sumatriptan, naratriptan*;
- **Hemostatice vasoconstrictoare** (prin vasoconstricție splanhnică): *vasopresina, terlipresina*.

(A se vedea la Secțiunea III: Adrenomimetice vasoconstrictoare; Alcaloizii cornului secarei vasoconstrictori).

VASOPRESINA (= ADH)

Sin.: vasopresina = antidiuretic hormon (ADH).

(A se vedea la Secțiunea VI: Antidiuretice).

Str. chim.: *nonapeptidă*.

Vasopresina umană este argipresina = 8-argininvasopresina.

Vasopresina este inactivată de enzimele digestive ---> *administrare exclusiv injectabil i.v.*

Fdin.:

- *acțiune vasoconstrictoare*, de durată scurtă (*activarea receptorilor V₁* din mușchii netezi vasculari);
- intensitatea acțiunii vasoconstrictoare diferă funcție de teritoriu; intensitate mare la nivel splanhnic;
- fluxul sanguin este redus intens în teritoriile splanhnic, cutanat, coronarian;
- scade fluxul sanguin și presiunea în circulația sistemului port hepatic;
- HTA moderată;
- *acțiune antidiuretică (activarea receptorilor V₂)*.

Ftox. și Fepid.:

CI: *cardiopatie ischemică*.

Atenție! administrarea paravenoasă conduce la ischemie, cu evoluție posibilă până la cangrenă.

Fter. și Fgraf.:

Indicații

- Ca hemostatic vasoconstrictor, în:
 - *sângerări gastrointestinale (din diverticulele colonului, gastrita hemoragică acută);*
 - *sângerări esofagiene (varice esofagiene)*
 - *în intervenții chirurgicale, la pacienți cu hipertensiune portală;*
- *Ca antidiuretic în diabet insipid.*

Vasopresinele naturale utilizate sunt:

- argipresina = 8-argininvasopresina din hipofiza de bou;
- lipresina = 8-lizinvasopresina din hipofiza de porc.

Administrare în perfuzie i.v., diluată în sol. de glucoză izotonă, 0,4 u / ml.

TERLIPRESINA

Str. chim.: trigliceril – lizin vasopresina

Ftox. și Fepid.:

RA: paloare, necroză la locul injectării.

Precauții: HTA severă, cardiopatie ischemică.

Fter. și Fgraf.:

Indicații: ca hemostatic vasoconstrictor, în varice esofagiene, ulceratii gastroduodenale, hemoragii urogenitale, sângerări intra și postoperatorii.

Posologie: sol. Inj 0,1 mg/ml; i.v. bolus, inițial 1 mg, apoi câte 1 mg la 6-8 ore (max. de 3 ori/zi), timp de max. 7 zile.

7. MEDICAȚIA VENELOR ȘI CAPILARELOR

7.1. MEDICAȚIA VENELOR

7.1.1. Baze fiziopatologice

Varicele reprezintă cea mai comună boală a venelor, cauzată de o disfuncție valvulară.

Sindromul varicos implică:

- dilatația venelor superficiale;
- consecințe (insuficiență venoasă, stază venoasă, edem local, indurație, tromboflebită).

Funcție de localizarea tulburărilor varicoase, distingem:

- varice ale venelor membrelor inferioare;
- varice ale plexului hemoroidal anal, cunoscute sub denumirea de **hemoroizi**.

Tratamentul:

- în cazul varicelor membrelor inferioare: sistemic și topic;
- în cazul hemoroizilor: uzual topic (antiinflamator, anestezic local, antiseptic).

7.1.2. Clasificare

Clasificarea medicației sindromului varicos, funcție de evoluție:

A - Medicația primei faze de evoluție (cu tulburări funcționale):

- Medicamente ce cresc tonusul venos: *dihidroergotamină*; *extract din semințe de Aesculus hippocastanum (escină și flavonoide)*; *escină (=esculină)*;
- Medicamente ce scad permeabilitatea capilarelor, ameliorând întoarcerea venoasă și reducând edemul: *derivați flavonici (rutosid, troxerutin, diosmin)*; *antocianozide (extr. din fructe de Vaccinium myrtillus)*; *tribenosid, dobesilat de calciu*.

B - Medicația complicațiilor (flebite, tromboflebite):

- Antiinflamatoare, topic și sistemic;
- Heparine și heparinoizi, pentru tratamentul topic.

C - Medicația fazei avansate (cu modificări morfologice): medicamente sclerozante ale venelor membrelor inferioare (*moruat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu, monoetanolanilin oleat*).

Medicația sclerozantă, administrată strict i.v. în zona cu varice, repetată la 2-7 zile, provoacă fenomene iritative ale endovenei, cu reacții inflamatoare nespecifice și scleroza lumenului venos.

TROXERUTIN

Str. chim.:

Este un derivat de rutosid: tris (hidroxi-2 etil) - 3,4,7 rutosid.

Fdin.:

- efect protector al țesutului conjunctiv, celulelor endoteliului capilar și membranei bazale a capilarelor;

- reduce permeabilitatea capilarelor și reduce edemele;
- efect antiinflamator;
- efect antitrombotic (prin inhibarea agregării plachetare).

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- varice ale membrelor inferioare, în faza incipientă și complicații (tromboflebite, ulcer varicos);
- hemoroizi.

Posologie: p.o, 300 mg x 2/zi.

TRIBENOZID

Fdin.:

- antagonizează efectele autacoidelor implicate în inflamație, edem, reacții alergice;
- diminuează fragilitatea capilară;
- reduce adezivitatea plachetară;
- efect decongestiv și antiinflamator de intensitate medie.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- sindrom varicos al membrelor inferioare, în faza incipientă și complicații (flebite, ulcer varicos);
- boală hemoroidală.

Posologie: p.o, 400 mg x 2/zi.

7.2. MEDICAȚIA CAPILARELOR

7.2.1. Baze fiziopatologice

Proprietățile capilarelor:

- rezistența;
- permeabilitatea (= proprietatea de a permite schimburile de apă și substanțe dizolvate).

Rezistența capilarelor prezintă variații fiziologice, fiind reglată sub influența substanțelor endogene biologice active:

- este crescută de catecolamine, vasopresină, corticosteroizi, acid ascorbic;
- este diminuată de histamină și heparină.

Reducerea rezistenței capilarelor este însoțită obișnuit de creșterea permeabilității capilarelor.

Diminuarea rezistenței și creșterea permeabilității capilare are repercursiuni patologice:

- favorizează extravazarea plasmei, cu apariția edemelor;
- favorizează friabilitatea capilară, cu formarea hematoamelor la traumatisme ușoare.

7.2.2. Clasificare

Clasificarea medicamentelor ce cresc rezistența și scad permeabilitatea capilarelor:

- acțiune asupra cimentului intercelular endotelial: *sărurile de calciu*;
- acțiune directă sau/și indirectă (prin intermediul substanțelor fiziologice active ce influențează rezistența și permeabilitatea capilarelor cum sunt acidul ascorbic și catecolaminele):

flavonoizii (*rutosid, troxerutin, diosmin*); antocianozide (*extr. din Vaccinium myrtillus, tribenozid, dobesilat de calciu, esculina (extract din Aesculus hippocastanum)*), oligomeri procianidolici (*extr. din semințe de Vitis vinifera*).

RUTOSID

Sin.: rutin.

Str. chim.: rutosidul face parte din grupa de flavonoizi, derivați de fenilbenzopiran; este rutinozidul quercetolului.

Fcin.:

Absorbție digestivă:

- redusă, pentru *flavonoidele naturale* ---> *p.o. doze zilnice mari (ex. rutosid)*; *absorbția este favorizată de asocierea cu acidul ascorbic*;
- bună, pentru chelatul rutosid-magneziu și derivații de semisinteză.

Eliminare renală pentru derivații bine absorbiți p.o. și preparatele administrate injectabil.

Fdin.:

Mecanisme de acțiune:

- direct asupra substanței conjunctive intercelulare din endoteliul capilar;
- indirect, prin intermediul catecolaminelor și acidului ascorbic (datorită capacității de a forma sisteme redox și a proteja de oxidare aceste substanțe fiziologic implicate în ridicarea rezistenței vasculare).

Acțiuni:

- mențin integritatea funcțională a capilarelor;
- măresc rezistența și scad permeabilitatea capilarelor;
- efecte antihiyaluronidazic, antiinflamator și antihistaminic, de intensitate medie.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- fragilitate capilară, spontană sau la traumatisme foarte ușoare;
- hemoragii nazale (= epistaxis), pulmonare (= hemoptizii), retiniene, digestive, renale;
- varice ale membrelor inferioare și hemoroizi.

Posologie:

- p.o., *pe nemâncate 100-300 mg/zi în 3-6 prize*;
- i.m., *80-160 mg/zi*.

DOBESILAT DE CALCIU

Fdin.:

- crește rezistența și scade permeabilitatea capilară.

Fepid.: *CI în sarcină (primul trimestru)*.

Fter. și Fgraf.:

Indicații:

- fragilitate capilară, cu hemoragii frecvente în diferite teritorii;
- retinopatie diabetică;
- tulburările capilare din HTA.

Posologie: p.o., 250 mg x 2-3/zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. *** – Joint National Committee (J.N.C.-USA) – The seventh Report on Prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC 7 report), cit. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., et al., JAMA 2003, 289, 2560-2572 (erratum 2003, 290, 197)
2. *** – World Health Organization (WHO), International Society of Hypertension (ISH) – Guidelines for the management of Hypertension, J. Hypertens. 1999, 17, 151-183
3. *** – ALLHAT Trial- Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised 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, 2981-97 (erratum 2003, 289, 178); cit. Magill M.K., et al., Am. Fam. Phys; 2003, 5, 853-858
4. *** – CURE Study Investigators, The Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent event trial programme, Europ. Heart J., 2000, 21, 2033-2041, cit. Bloch A., Med et Hyg., 2001, 2329, 19-21
5. *** – Guideline on oral anticoagulation, 3rd ed., Br. J. Haematology, 1998, 101, 374-387
6. *** – Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation, 2000, 1 (Suppl. 1), 86-89
7. *** – HOPE Study Investigators, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, N. Engl. J. Med. 2000, 342, 145-153; cit. Bloch A., Med et Hyg., 2001, 2329, 19-21
8. *** – Joint National Committee (JNC-USA) - The sixth Report on Prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC 6) Arch. Intern. Med., 1997, 157, 2413-2446< erratum 1998, 158, 573, cit. Tierney L.M., Mc Phee St.J., Papadakis M.A., 2001, 354 ;I Skolnik N.S et al, 2000, 3049
9. *** – Guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, Circulation 2000, 1 (Suppl. 1), 86-89
10. *** – Amiodarone Trials Meta – Analysis Investigators – Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta – analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials, Lancet 1997, 350, 1417-24; cit. Siddoway L.A., Am. Fam. Phys. 2003, 11, 2189-96
11. Benowitz N.L. – Antihypertensive agents, în Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 160 – 183
12. Bloch A. – Syndromes coronariens aigus, Med. et Hyg. 2001, 2329, 19-21
13. Braunwald E. et al. – ACC/AHA Guidelines, Circulation 2000, 102, 1193 - 1209, cit. Bloch A., Med. et Hyg. 2001, 2329, 19-21
14. Brown J. B et al. – INSIGHT Study, International Nifedipine GITS Study: Intervention as a goal in hypertension treatment, Lancet, 2000, 356, 366-372
15. Câmpeanu A. – Strategia inițierii și menținerii tratamentului cu beta – blocante în insuficiența cardiacă, Brit. Med. J., 2001, 8, 262 – 266
16. Cappuccio F.P. - Sodium, potassium, calcium and magnesium and cardiovascular risk, J. Cardiovasc. Risk, 2000, 7, 1-3; cit. Magill M.K et al, 2003, 5, 853-858
17. Chawey W.E. – The importance of beta blockers in the treatment of heart failure, Am. Fam. Physic. 2000, 11, 2453 – 2462
18. Chawey W.E., Blaum C.S., Bleske B.E. – Guideline for the management of heart failure caused by systolic dysfunction, Am. Fam. Physic. 2001, 5, 769 – 774
19. Denollet J. – Personality as independent predictor of long term mortality in patients with coronary heart disease, Lancet, 1996, 1, 417 – 421

20. Dorobanțu M., Zbenghe S. – Hipertensiunea arterială, ghid pentru practica medicală, Ed. Metropol, București, 1997
21. Flack J.M., Cushman W.C., - Evidence for the efficacy of low-dose diuretic monotherapy, *Am.J. Med.* 1996, 101, 535-605
22. Goldstein S. – Metoprolol controlled release in patients with severe heart failure, *J. Am. College Cardiol.* 2001, 38, 932 – 938
23. Haji S.A., Movahed A. – Update on digoxin therapy in congestive heart failure, *Am. Fam. Physic.*, 2000, 2, 409 – 416
24. Hansson L. – NORDIL, Nordic Diltiazem Study, *Lancet* 2000, 256, 356-359
25. Hebbar A.K., Hueston W.J. – Management of common arrhythmias: Part I. Supraventricular Arrhythmias, *Am. Fam. Phys.*, 2002, 12, 2479 – 2486.
26. Hume J.R. Grant A.O. – Agents used in cardiac arrhythmias, în *Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 216 – 240
27. Jackson G. – Cardiac failure, Update, 1995, 7, 341 – 349
28. Jarvis S. – Tratatamentul HTA la vârstnici, Update Medical, 2002, 5, 239 – 245
29. Katzung B.G., Chatterjee K. – Vasodilators and the treatment of angina pectoris, în *Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 184 – 200
30. Katzung B.G., Parmley W.W. – Drug used in heart failure, în *Lange medical book – Basic and Clinical Pharmacology* (Katzung B.G., edit.), Ninth ed., McGraw Hill Comp., Internat. Ed. 2004, 201 – 215
31. Keating T., Sanguineti M.C. – Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias, *Cell*, 2001, 104, 569 – 580
32. King D.E., Dickerson L.M., Sack J.L. – Acute management of atrial fibrillation: Part I. Rate and rhythm control, Part II. Prevention of thromboembolic complications, *Am. Fam. Phys.*, 2002, 2, 249 – 256, 261 – 264
33. Law M.R., Wald N.J., Morris, J.K., Jordan R.E., - Eficiența tratamentului combinat cu doze scăzute de medicamente hipertensive (metaanaliza a 354 de studii statistice), *Brit. Med. J. (rom.)*, 2003, 326, 1427-1431
34. Mac Kay J.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I., Snapinn S.M., Sweet C.S., - Losartan and low-dose hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A double-blind, placebo-controlled trial of concomitant administration compared with individual components, *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 278-285 .
35. Magill M.K., Gunning K., Shrier S.S., Gay C. – New developments in the management of hypertension, *Am. Fam. Phys.*, 2003, 5, 853 – 858
36. Margo K.L., Luttermoser G., Shanghnessy A.E. – Spironolactone in left heart failure, *Am. Fam. Phys.*, 2001, 8, 1393 – 1399
37. Massie B.M. – Hipertensiunea arterială în Tierney L.M., McPhee St.J, Papadakis M.A., *Current Medical Diagnosis and Treatment*, McGraw Hill, Ed. Internațională (Ed. în lb.rom.), 2001, Edit. St. Medicale, București, 353 – 371
38. Massie B.M., Amidon Th. M. – Patologia cardiacă în Tierney L.M., McPhee St.J, Papadakis M.A., *Current Medical Diagnosis and Treatment*, McGraw Hill, Ed. Internațională (Ed. în lb.rom.), 2001, Edit. St. Medicale, București, 295 – 338
39. Miller M.R., Mc Namara R.L., Segal J.B., Kim N., Robinson K.A., Goodman S.N. et al. – Efficacy of agents for pharmacologic conversion of atrial fibrillation and subsequent maintenance of sinus rhythm: a meta – analysis of clinical trials, *J. Fam. Pract.* 2000, 49, 1033-46

40. Neutel J.M. – Metabolic manifestations of low-dose diuretics, *Am. J. Med.*, 1996, 101, 715-825
41. Paker M., Cohn J.N. – Consensus recommendations for the management of chronic heart failure, *Am. J. of Cardiology* 1999, 83, 1 – 20
42. Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R., et al. – Effects of losartan vs. captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale design and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II), *J. Card. Fail.* 1999, 5, 146-154
43. Ramhi T.M. – Beta – blocker therapy for chronic heart failure, *Am. Fam. Phys.*, 2000, 62, 2267 – 2274
44. Roden D.M. – Antiarrhythmic drugs, chap. 35 in Goodman & Gilman's, *The pharmacological basis of therapeutics*, Tenth Ed., Mc Graw-Hill, Internat. Ed., 2001, 933-967
45. Rogers W.J., Johstone D.E., Yusuf S. – Quality of life among 5025 patients with left ventricular dysfunction randomised between placebo and enalapril, *J. College Cardiology*, 1994, 23, 393 – 400
46. Roseman R.H. – Personality tip A behaviour pattern and coronary heart disease, *Royal Soc. of Med.*, 1980, 14, 65 – 70
47. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. – The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels, *New Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1001 – 1009
48. Schnetzler B. – Traitement de l'insuffisance cardiaque en 2002, *Méd. et Hyg.*, 2002, 60, 1040- 1046
49. Shepard R.J., Cobbe S.M., Ford I. – Prevention of acute coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia, *New Engl. J. of Med.*, 1995, 333, 1301 – 1307
50. Siddoway L.A. – Amiodarone: Guidelines for use and monitoring, *Am. Fam. Phys.*, 2003, 11, 2189 – 2196
51. Skolnik N.S., Beck J.D., Clark M. – Combination antihypertensive drugs: Recommendations for use, *Am. Fam. Phys.*, 2000, 10, 3049 – 3056
52. Waeber B. – La place des antagonists du calcium dans le traitements de l'hypertension artérielle, *Med. et Hyg.* 2001, 2329, 111-114
53. Wald N.J., Law M.R. – O strategie de reducere a bolilor cardiovasculare cu peste 80%, *Brit. Med. J. (rom.)*, 2003, 326, 1419-1423
54. Weston C. – Insuficiența cardiacă, *Update Medical*, 1999, 3, 109 – 114