

## ANTIHIPERTENSIVE (VASODILATATOARELE SISTEMICE) și

## ANTIHIPOTENSIVE (VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE)

### Hipertensiunea arterială (HTA)

- **Definirea HTA** (Ghidul OMS) 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.

#### Valorile normale ale TA, adulți, până la 40 ani:

- TA max. (sistolică = 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 adolescenți (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

**Criza hipertensivă** – creșterea bruscă a TA 250/130

### Factorii de risc:

1. Ereditatea (30-60%)
  2. Hiperlipidemia
  3. Fumatul
  4. Diabetul zaharat
  5. Alcoolul
  6. Aportul crescut de Na
- Tensiunea arterială (TA) este rezultanta corelației a patru grupe de factori:
  - Factori cardiaci
  - Factori vasculari
  - Factori sanguini
  - Factori renali



### Clasificări ale HTA

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

- ușoară (grad 1), 160-180 sistolică, 95-105 diastolică
- moderată (grad 2), 180-200 sist., 105-115 diastolică
- severă (grad 3), 200-250 sist., 115-130 diastolică

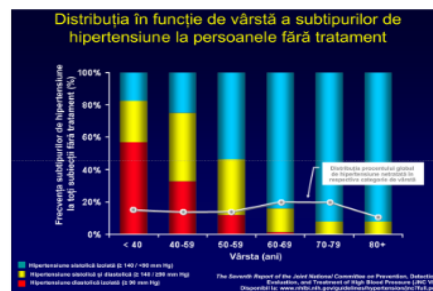
#### b) Clasificarea stadială O.M.S.

Stadiul I - funcțional,

Stadiul II – organic,

Stadiul III –multiorganic

#### c) Clasificare, în funcție de etiologie:



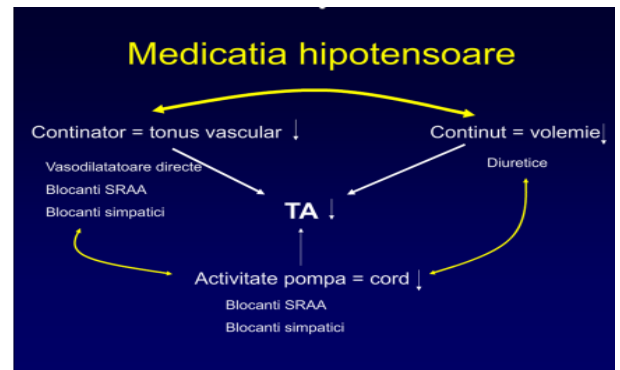
Esențială (primară, idiopatică, HTAE) (75 -90 % cazuri)

**Particularitati:** Medicamentele antihipertensive scad valorile tensiunii arteriale, crescute în HTA, către cele fiziologice. Mecanismele vizează: scăderea debitului cardiac, fie a rezistenței periferice sau prin influență asupra metabolismului hidrosalin.

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

1. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic;
2. Vasodilatatoare;
3. Substanțe care interferează cu sistemul renină - angiotensină - aldosteron;
4. Diuretice.

Secundară (10 - 15 % cazuri), datorată unor patologii decelabile



## Clasificarea preparatelor antihipertensive

### I. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic (Neurotrope)

#### A) Remediile ce micșorează tonusul centrului vasomotor (cu acțiune centrală)

- clonidină hidroclohidă (clofelină)
- guanfacin
- guanabenz
- metildopă
- rilmenidină
- moxonidină

#### B) Remediile cu acțiune periferică

##### I. Simpatolitice (remediile ce inhibă neuroni adrenergici la nivelul terminațiilor presinaptice)

- rezerpină
- guanetidină (octadină)

##### II. Ganglioblocantele (remedii ce blochează ganglionii vegetativi)

- hexametoni (benzohexoni)      - trimetafan
- triperiu iodid (higroniu)      - azametoni (pentamina)

##### III. Adrenoblocantele

###### 1. α-adrenoblocantele

###### a) neselective

- fentolamina
- tropodifen (tropafen)

###### b) selective

- prazosin
- doxazosin

###### 2. β-adrenoblocantele

- propranolol
- metoprolol

- atenolol
- talinolol

###### 3. α-β-adrenoblocantele

- labetalol

##### IV. antiserotoninice

- ketanserina

##### V. inhibitori simpatici cu acțiune mixta

- urapidil

## II. Remediile ce acționează asupra sistemului renin-angiotensin-aldosteron

### a) inhibitoarele sintezei angiotensinei II.

- captopril      - ramipril      - trandolapril      - kinapril

- enalapril maleat      - fosinopril      - perindopril
- b) blocantele receptorilor angiotenzinici**
- saralazină      - telmisartan      - eprosartan
- losartan (cozaar)      - valsartan      - irbesartan
- c) inhibitori ai reninei**
- enalkiren      - remikiren      -aliskiren
- d) inhibitori ai vasopeptidazei**      - omapatrilat

### III. Remediile cu acțiune directă miotropă asupra musculaturii vaselor (vasodilatatoare musculotrope)

1. Remediile cu acțiune asupra canalelor ionice
  - a) *blocantele canalelor de Ca<sup>++</sup>*
    - nifedipină      - diltiazem      - amlodipină
    - verapamil      - felodipin      - nicardipină
  - b) *activatorii ai canalelor de potasiu (K<sup>+</sup>)*
    - minoxidil      -diazoxid
2. Donatori ai oxidului nitric (NO)
  - nitroprusiat de sodiu
3. Diverse preparate musculotrope (miotrope directe)
  - a) *arteriodilatatoare* -magneziu sulfat,- hidralazină, -dihidralazină
  - b) *venodilatatoare* - bendazol, - nitroglicerina, - izosorbid dinitrat
  - c) *arterio-venodilatatoare* - nitroprusiatul de sodiu

### IV Remedii ce influențează asupra metabolismului hidrosalin (Diureticele)

- hidroclortiazid      - spironolacton
- furosemid (Lazix)      - acid etacrinic
- indapamidă      - triamteren

### I. Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic

#### **Clonidina** *Mecanisme de acțiune:*

Stimulează alfa-2 receptorii adrenergici de la nivelul centrilor vasomotori din medula oblongata și hipotalamus, nucleilor tractului solitar și altor structuri a creierului micșorând impulsația simpatică descendentă la periferie, inimă, vase. Stimulează receptorii imidazolici I-1 centrali (favorizând micșorarea reninei). Clonidina- stimulează alfa -2 adrenoreceptorii pe terminațiunile nervilor simpatici, micșorând eliberarea de noradrenalină.

Administrarea i/v a clonidinei duce la excitarea alfa -1 adrenoreceptorilor postsinaptici ce va induce o creștere de scurtă durată a TA. Clonidina mărește activitatea nervilor parasimpatici ce se caracterizează prin apariția bradicardiei.

Acțiune sedativă (micșorează nu numai eliberarea de noradrenalină, dar și de alți mediatori din SNC, acetilcolina, dopamina, aminonoacizilor: asparagina, glutamina etc).

#### **Indicații:**

- HTA în toate formele, monoterapie sau asociere;
- HTA în timpul sarcinii;
- HTA cu glaucom (de elecție).
- HTA în postmenopauză, la hipertensivii fumători.

**Contraindicații:** - încetarea bruscă a tratamentului (pentru prevenirea efectului Rebound (fenomenul de întrerupere) ce poate declanșa criză hipertensivă, tahicardie, cefalee, greață etc);

- asocierea cu alcoolul (induce amnezie retrogradă)
- asocierea cu beta adrenolitice (induce HTA paradoxală la întreruperea bruscă a tratamentului);
- conducătorilor auto, sau persoanelor cu muncă ce necesită activități de precizie.

**Efecte adverse :**

reații ortostatice, deprimarea SNC, somnolență, bradicardie, constipații, uscăciunea gurii, slăbiciune, micșorarea libidoului, sindromul Rebound etc

**Metildopa** - se transformă în metilnoradrenalină, care posedă acțiuni asemănătoare clonidinei (stimulează receptorii alfa 2 adrenergici, determinând diminuarea tonusului adrenergic). Metildopa scade concentrația tisulară de dopamină și serotonină.

**Indicații:** HTA moderată și severă, fie în monoterapie, fie asociată cu diuretice sau beta adrenoblocante.

**Efecte adverse:** retenție hidrosalină, sindrom depresiv, uscăciunea gurii, obstrucție nazală, mialgii, artralгии, tulburări digestive, efecte alergice, tulburări sanguine (leucopenie, trombopenie, anemie hemolitică), sindrom lupoid, disfuncții hepatice.

**Moxonidina. Proprietăți farmacodinamice:**

La nivelul trunchiului cerebral, moxonidina se leagă selectiv de receptorii I<sub>1</sub> imidazolici. Acești receptori imidazolici sensibili se găsesc predominant în cordonul medular ventrolateral, o arie care joacă un rol important în controlul central al sistemului nervos simpatic.

Efectul interacțiunii moxonidinei cu receptorii imidazolici I<sub>1</sub>, determină scăderea activității nervilor simpatici. Totodată moxonidina micșorează cu 40-60% a nivelului de renină din sânge.

Moxonidina diferă de alte antihipertensive cu acțiune centrală prin faptul că are afinitate mică asupra receptorilor alfa-2 adrenergici comparativ cu afinitatea pentru receptorii imidazolici I<sub>1</sub>.

**Indicații:** în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoară până la moderată.

**Contraindicații:**

- |   |  |
|---|--|
| 1. hipersensibilitate la moxonidină   | severă (RFG < 30 ml/min, concentrația serică de creatinină > 160 μmol/l)       |
| 2. sindrom de nod sinusal sau bloc sino-atrial                                | 7. bradicardie (sub 50 bătăi/minut în repaus) anterioare de edem angioneurotic |
| 3. bloc atrioventricular de grad 2 sau 3                                      | 8. boli hepatice severe.   |
| 4. aritmie malignă  |  |
| 5. insuficiență cardiacă  |  |
| 6. boli coronariene severe sau angină pectorală instabilă insuficiență renală |  |

**Efecte adverse:**

- *Foarte frecvente:* stare de slăbiciune, cefalee, ameteți, somnolență, xerostomie.

- *Frecvente*: tulburări ale proceselor de gândire, greață, constipație și alte tulburări gastro-intestinale.
- *Mai puțin frecvente*: sedare, depresie, anxietate, edeme cu diferite localizări, slăbiciune la nivelul picioarelor, edem angioneurotic, sincopă, retenție de lichide, anorexie, hipotensiune arterială ortostatică, parestezii la nivelul extremităților, sindrom Raynaud, tulburări circulatorii periferice.

**Ganglioplegicele** - deprimă transmisia impulsului nervos al ambelor tipuri de ganglioni vegetativi; blocarea releului simpatic determină vasodilatație periferică, cu scăderea marcată a TA. Eficacitate antihipertensivă foarte mare (cu înlăturarea tonusului și reflexelor simpatic vasomotoare și cardiostimulatoare) —> *antihipertensive de rezervă, administrate exclusiv în staționar(spital), sub monitorizare strictă a TA;*

Administrare i.v. în perfuzie.

#### **Indicații:**

- hipotensiune controlată în timpul unor intervenții chirurgicale; unele urgențe hipertensive (ex. HTA cu anevrism disecant de aortă);

**Efecte adverse:** hipotensiune ortostatică, atonie intestinală, ileus paralytic, retenție urinară, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, uscăciunea gurii etc.

~ ● ~

#### **Alfa - 1 adrenoblocante**

**Prazosin** - selectiv blochează alfa 1 adrenoreceptorii, care induc vasodilatație arteriolară și venoasă, cu reducerea rezistenței periferice, efecte care uzual nu sunt însoțite de tahicardie reflexă. *Efecte farmacologice:* Scade pre și postsarcina, micșorează presiunea arterială, microează presiunea în circuitul mic, îmbunătățește lucrul inimii, inhibă glicogenoliza etc.

#### **Indicații:**

- HTA toate formele clinice; insuficiență cardiacă cronică; de elecție în HTA însoțită de: hipertrofie benignă de prostată (blocarea receptorilor prostatici alfa - 1A), insuficiență circulatorie periferică hipertona, sindromul Raynaud; dislipidemii (efect favorabil asupra metabolismului lipidic), diabet, gută, astm bronșic, insuficiență cardiacă, tineri ce depun efort.

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

**Reacții adverse** - dureri de cap, vertij, insomnie, oboseală, erupții cutanate, artralgie, uscăciunea mucoaselor, hipoglicemie, edeme.

#### **Doxazosin**

*Avantaje* (comparativ cu prazosin): absorbție digestivă completă, biodisponibilitate p.o. mare;

durata mai mare de acțiune —> administrare 1 doză / zi.

~ ● ~

#### **Beta-adrenolitice**

- **propranolol** (neselectiv + efecte de tip chinidinic);
- **metoprolol** (selectiv beta-1 + efect slab de tip chinidinic);
- **talinolol** (selectiv beta-1)
- **atenolol** (selectiv și pur),

*Alte beta adrenoblocante:* **betaxolol, alprenolol, labetalol, carvedilol, nebivolol** (supra-selectiv) etc.

## Mecanismul de acțiune.

Blocarea beta 1 adrenoreceptorilor aparatului juxtaglomerular, receptorilor presinaptici, ceea ce duce la micșorarea secreției reninei, eliberării mediatorilor (noradrenalină), diminuarea tonusului simpatic, diminuarea sistemului renin-angiotensin-aldosteron, micșorarea tonusului vaselor, efect antihipertensiv.

### Indicații de elecție al beta adrenoblocantelor:

- 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;
- Post infarct miocardic, în tratament de lungă durată, reduc evenimentele cardiovasculare și scad mortalitatea.

### 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;
- insuficiențe circulatorii periferice, afecțiuni vasospastice;
- diabet, dislipidemii.
- Reacții adverse beta adrenoblocante:
- bloc AV, decompensarea insuficienței cardiace (datorită efectelor cronotrop, dromotrop, și inotrop negativ).
- Reacții hipoglicemice la diabetici.
- Creșterea trigliceridelor, colesterolului total LDL și diminuarea HDL (tratamentul îndelungat cu beta blocante neselective fără ASI).
- Sindromul Rebound (cu agravarea ischemiei miocardice pînă la infarct, creșterea aritmiei severe).

**Interacțiuni:** Asociere cu dihidralazina (conduce la antagonizarea efectelor secundare ale acesteia și anume tahicardia reflexă și creșterea secreției de renină);

## Neurosimpatolitice

**Reserpina.** Mecanismul de acțiune. Reduce depozitele de noradrenalină din sinapsele adrenergice, facilitând depleția mediatorului din butonul terminal și opunându-se recaptării sale ulterioare. Efectul se realizează la nivel periferic și în SNC. Ca consecință scade tonusul simpatic, cu reducerea rezistenței periferice vasculare și scăderii în mai mică măsură a debitului sistolic.

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

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

**Guanetidina.** Mecanismul (vezi vegetotrope)

**Indicații:** în HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;

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

**Mecanismul de acțiune.** Preparatul nu traversează bariera hemato-encefalică

**Indicații:** în HTA severă sau rezistentă, ca antihipertensiv de rezervă;

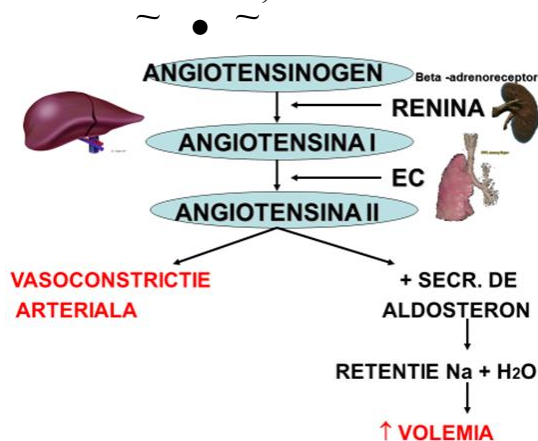
**Inhibitoarele sintezei angiotensinei II**  
(captopril, enalapril maleat, lizinopril etc)

**Mecanismul de acțiune :**

*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 angiotensina II și diminuarea efectelor de care este responsabilă.*

**Farmacodinamia Efect vasoprotector cauzat:**

- Blocarea efectelor AgII asupra AT1-receptorilor vaselor;
- Activarea sistemului bradikininic (formarea de NO și PG vasodilatatoare);
- Ameliorarea funcției endoteliale;
- Acțiunea antiproliferativă
- Farmacodinamia IEC
- Efectul nefroprotector determinat (↓ progresarea insuficienței renale și proteinuria):
- Dilatarea preponderentă a arteriolelor aferente a glomerulului cu ↓ presiunii de filtrare intraglomerulare, fracției filtrate și hiperfiltrației ce duce la ↓ proteinuriei (preponderent a proteinelor cu masă moleculară mică);
- Vasodilatație renală precoce micșorării RPVS;
- Efectul antihipertensiv (parțial).
- ↓ proteinuriei este cauzată de:
  - a) acțiunea antiinflamatoare asupra membranei bazale a glomerulului;
  - b) acțiunea antiproliferativă asupra celulelor mezoangiale a glomerulului cu ↓ filtrației proteinelor cu masă moleculară medie și mare;
- ↓ nefroscleroza prin reducerea efectelor trofice a AgII (stimularea creșterii celulelor mezenchimale, producerea de ele a collagenului și factorului epidermal de creștere a tubilor renali



**Efectul antiaterogen determinat de:**

- Efectul antiproliferativ și antimigrator asupra celulelor musculaturii netede și monocitelor;
- ↓ producerii de collagen;
- Acțiunea antioxidantă și antiinflamatoare;
- Acțiunea antiagregantă;
- Potențarea fibrinolizei endogene;
- ↓ LDL și trigliceridelor cu majorarea HDL;
- Reducerea trombozelor arteriale și ruperea ateromelor.

**Efectele metabolice:**

- Micșorează insulinorezistența;
- Crește sensibilitatea țesuturilor la insulină;
- Hiperkaliemie.

## Indicațiile de bază IECA

### 1. Hipertensiunea arteriala

- ↓ Rezistența Vasculară Sistemică
- ↓ Stimularea simpatică reflexă sau indusă de stress
- → frecvența cardiacă
- ↑ excreția de Sodiu, ↓ volumul circulant

### 2. Insuficiența cardiacă congestivă

- ↓ Rezistența Vasculară Sistemică, volumul circulant
- ↑ debitul cardiac (nu schimbă consumul miocardic de O<sub>2</sub>)

### 3. Nefropatia diabetică

- Dilata arteriolele aferente și eferente renale
- ↓ presiunea capilară glomerulară
- ↓ (inhibă) creșterea celulelor mezangiale

### • IEC ca antihipertensive sunt indicați în :

- HTA la tinerii, cărora sunt contraindicate β-AB;
- HTA cu insuficiență cardiacă;
- HTA cu diabet zaharat;
- HTA cu patologia vaselor periferice;
- HTA cu afectarea rinichilor;
- HTA la persoanele ce au suportat infarct miocardic acut ;
- HTA renovasculară;
- HTA la obezi;
- HTA în insuficiența renală cronică, fără efectuarea dializei;
- jugularea puseelor hipertensive (captoprilul, enalaprilatul i/v);
- disfuncția sistolică a ventricolului stâng;
- tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice;
- termenii precoci ai infarctului acut de miocard;
- tratamentul pacienților după infarct acut de miocard și cu cardiopatie ischemică;
- tratamentul nefropatiei diabetice și/sau nefropatiei în maladiile autoimune.

### Reacții adverse semnalate la IEC sunt:

- hTA (inclusiv hTA ortostatică) pronunțată la începutul tratamentului
- tuse uscată și obstrucție nazală (datorate excesului de bradikinină și PG);
- tulburări de gust (disgeuzie), manifestate ca gust metalic.
- erupții cutanate (pruriginoase, maculopapuloase), în prima lună;
- edem angioneurotic, rar dar grav, la începutul tratamentului (este incriminat excesul de bradikinină);
- insuficiență renală, reversibilă;
- hiperkaliemie (datorată diminuării excesive a secreției de aldosteron);
- hematologice (neutropenie, leucopenie, anemie aplastică), rare dar grave;
- centrale (stări de excitație, depresie, oboseală).

**Contraindicații:** - sarcină  
- hiperkaliemie.

### Blocantele receptorilor angiotenzinici



- a) **Efecte de blocaj AT-1 (antagonizarea acțiunilor de tip AT-1 ale angiotensinei II):**
- vasodilatație;
  - crește excreția renală hidrosalină;
  - scade volemia;
  - 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.

### Indicațiile blocantelor receptorilor angiotensinici

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.

### 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 = favorizată la pacienți cu TA dependentă de angiotensina II (în hipovolemie provocată de diuretice; IC; hipertensiune renovasculară; ciroză).
- hiperkaliemie = favorizată de factori ce antrenează hiperkaliemie (alimente bogate în K<sup>+</sup>, medicamente hiperkaliemiante ca IEC, diuretice antialdosteronice).
- scăderea funcției renale; stenoza bilaterală a arterei renale.
- amețeli, astenie, vertij, insomnie, prurit, edeme, micșorarea hematocritului și a hemoglobinei

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.

CI: sarcină, alăptare.

### Inhibitori ai reninei (aliskiren enalkiren remikiren)

**F-cin.:** Aliskirenul are o biodisponibilitate de 2,6%, concentrația maximă după administrarea

internă se realizează peste 1-3 ore, iar cele de echilibru se instalează peste 5-7 zile, se

livrează în comprimate 150 și 300 mg. Se cuplează cu proteinele plasmatice circa 47-51 %;

Se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin scaun (91%);

T 0,5 constituie 34-41 ore.

### Mecanismul de acțiune:

1. Aliskirenul, un inhibitor selectiv non-peptidic, interacționează cu centrul activ al reninei, preîntâmpinând interacțiunea acesteea cu angiotensinogenul și respectiv formarea angiotensinei I și apoi angiotensinei II.
2. ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie se reduce nivelul angiotensinei II și efectele acesteea fără o creștere compensatorie a concentrației reninei în plasmă.
3. Aliskirenul diminuează nivelul reninei în plasmă cu 50-80%.

4. Efectul antihipertensiv se potențează la asocierea cu IEC, BCCa și diureticele.

Manifestă efect cardioprotector și nefroprotector.

**Indicatii:**

- HTA și obezitate;
- HTA și diabet zaharat tip 2;
- HTA și sindromul metabolic;
- HTA gr. II-III în asociere cu alte antihipertensive;
- HTA și insuficiența cardiacă;
- HTA cu microalbuminurie și proteinurie;
- HTA refractară.

**C-I:** hipersensibilitate la preparat; sarcină; lactație; copii până la 18 ani.

**RA: edem angioneurotic;**

- erupții cutanate;
- diaree;
- hiperkaliemie;
- micșorare nesemnificativă a hemoglobinei și hematocritului.
- Inhibitori ai vaso-peptidazei (inhib. sintezei angiotensinei II și endopeptidazei)

**Omapatrilatul, un inhibitor al zinc-metaloproteazelor (enzimei de conversie a angiotensinei și endopeptidazei neutre).**

- Blochând enzima de conversie a angiotensinei se blochează formarea angiotensinei II cu efectele caracteristice (vezi inhibitorii enzimei de conversie),
- Blocarea endopeptidazei se reduce inactivarea unor peptide endogene vasodilatatoare (bradichininei, peptidei natriuretice, adrenomodulinei etc.).

*Omapatrilatul, prin influența asupra ambelor enzime, reduce formarea vaso-peptidelor vasoconstrictoare și o crește pe cea a celor vasodilatatoare. Concomitent crește eliminarea de sodiu. Preparatul micșorează TA sistolică și diastolică cu crearea unor condiții favorabile pentru activitatea cordului cu realizarea efectului cardioprotector (preîntâmpină hipertrofia ventriculului stâng).*

**F-cinetică: se absoarbe rapid și practic complet;**

- biodisponibilitate de 22-31%;
- concentrația maximă se constată peste 2 ore, iar cea stabilă – peste 3-4 zile;
- se cuplează cu grupele tiolice al proteinelor plasmatică în proporție de 77%;
- preparatul se metabolizează prin S-metilare, hidroliză amidinică, S-oxidare și glucuroconjugare cu formarea de metaboliți neactivi;
- T<sub>0,5</sub> constituie 14-19 ore;
- se elimină prin urină.

**Indicatii:**

- HTA gravă,
- HTA sistolică izolată;
- HTA refractară la tratament,
- HTA la bolnavii cu hipertrofia ventriculului stâng;
- HTA la bolnavii cu insuficiență renală ;
- insuficiența cardiacă;

**RA Preparatul se suportă bine, dar uneori poate provoca:**

- cefalee,
- tusea,
- diaree,
- erupții cutanate,
- edem angioneurotic.

### III. Blocantele canalelor de Ca<sup>++</sup> (BCCa)

Mecanismul de acțiune. BCCa (anticalcice) blochează selectiv canalele de calciu lente L fixându-se specific pe subunitatea alfa-1 inhibând specific influxul de calciu extracelular în celulă, la apariția potențialului de acțiune; astfel ele deprimă funcțiile celulare dependente de influxul de calciu.

#### Acțiunile principale, utilizate în terapeutică:

- *antihipertensiva*;
- *antianginoasă*;
- *antiaritmică*.

#### 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);
- diminuarea ischemiei miocardice și riscul fibrilației ventriculare;
- efect antiaritmie (consecință a deprimării țesutului nodal, precum și a ameliorării oxigenării miocardului).

#### 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

#### Indicațiile

- HTA: nifedipina și preparatele ei (scăderea rezistenței periferice); - cardiopatie ischemică: diltiazem, nifedipină, verapamil;

#### Reacții adverse

*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: cea 10%).

## Activatorii ai canalelor de potasiu (K+) Diazoxid

**Mecanismul** acțiunii: deschiderea canalelor de K<sup>+</sup> din musculatura netedă a vaselor —>efluxul ionilor de K<sup>+</sup> din celule -->hiperpolarizarea membranei —>micșorarea influxului de Ca<sup>+</sup> în celule prin canalele potențial dependente—>diminuarea tonusului vascular și rezistenței periferice vasculare —> ↓ PA.

### Efecte:

- 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.

### 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.
- Donatori ai oxidului nitric (NO)

~ ● ~

~ ● ~

## Nitroprusiat de sodiu

**Mecanism:** În organism nitroprusiatul de sodiu eliberează monoxid de azot (NO) ce activează guanilatciclaza din celulele musculare, intensifică formarea GMPc în artere și vene cu dilatarea acestora.

### Efecte:

- vasodilatație pe arteriole și venule cu hTA de scurtă durată;
- scade post- și presarcina (favorabil în insuficiența cardiacă);
- crește secreția de renină.

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

### RA.

- methemoglobinemie, prin acumulare de tiocianat (la administrare peste 2 -3 zile);
- Atenție! colaps, la supradozare!
- confuzie, tulburări psihotice, sudorație
- Diverse preparate musculotrope

~ ● ~

~ ● ~

## Hidralazina

**MA:** probabil prin stimularea guanilatciclazei (GC) și creșterea GMPc în celulele mușchilor netezi vasculari.

**Efecte:**

- 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,

**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.

**RA:**

- cefalee de tip migrenos (datorită vasodilatației);
- tahicardie, palpitații; cu posibilă accentuare a unei cardiopatii ischemice;
- parestezii, polinevrite (antagonizate prin asociere cu vitamina B6);

**CI:** tahicardie, cardiopatie ischemică.

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.

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

- colagenoze, cu manifestare de poliartrită reumatoidă sau lupus eritematos diseminat; apar la doze peste 200 - 300 mg / zi , administrate timp îndelungat, mai ales la indivizii acetilatori lenți; sunt reversibile.

**IV Diureticele.**

**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.**

**Indicații:**

- ca diuretice, în edeme;
- ca antihipertensive, în HTA;
- monoterapie, în formele incipiente de HTA;

- de elecție la vârstnici, în HTA sistolică și în cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatice;

- asociere cu alte antihipertensive, în forme avansate de HTA.

# ANTIHIPOTENSIVE (VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE)

## Vasoconstrictoare sistemice (antihipotensive)

**Hipotensiune arterială (hTA)** -este considerată tensiunea cu valori maxime sub 110 mmHg și minime sub 55. Mecanismele implicate în hTA pot fi:

- deficit de funcție miocardică,
- vasodilatație periferică,
- reducerea volemiei.

Ea poate fi esențială sau secundară.

**Forme clinice de manifestare a hTA sunt:**

- ❖ hTA acută (colaps, șoc);
- ❖ hTA cronică;
- ❖ hTA ortostatică

**Cauzele hTA acute sunt:**

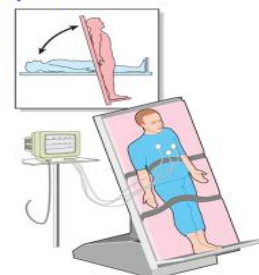
- reducerea volemiei (în hemoragii acute masive);
- deficitul funcției de pompă cardiacă, cu scădere semnificativă a debitului cardiac (ex. în infarctul acut de miocard);
- reducerea rezistenței periferice (în șocul neurogen și șocul septicotoxic);
- deprimarea controlului reflex vasomotor simpatic (în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

**Alte forme de hipotensiune :**

### 1. Hipotensiunea posturală de ortostatizm

Este scăderea tensiunii arteriale care apare atunci când faci tranziția de la faptul că stai jos sau stai întins și te ridici în picioare. Este frecventă la persoanele de toate vârstele. Pe măsură ce corpul se adaptează la schimbarea poziției, poate exista o perioadă scurtă de amețală, "văd stele" atunci când se ridică brusc.

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



#### Cauzele

- Sarcină
- Deshidratare (care se poate datora transpirației, consumului excesiv de alcool, vărsăturilor sau diareei)
- Vârsta mai înaintată
- Embolie pulmonar

#### hipotensiunii

- Afecțiuni cardiace
- Anemie
- Infecții severe
- Tulburări tiroidiene
- Scăderea zahărului din sânge și diabet

#### ortostatice:

~ ● ~

~ ● ~

**2. Hipotensiunea mediată neuronal** - problemele cu sistemul nervos - în special tulburări ale sistemului nervos autonom, inclusiv sindromul tahicardiei ortostatice posturale (POTS) și sincopa vaso-vagală - pot provoca scăderea tensiunii arteriale după perioade lungi de stat în picioare. Stresul emoțional poate fi, de asemenea, un declanșator al hipotensiunii mediate neuronale.

**3. Sindrom Shy Drager:** afecțiune degenerativă a sistemului nervos central, caracterizată prin asocierea unor tulburări neurovegetative și extrapiramidale cu leziuni ale sistemului nervos autonom care modulează activitatea electrică a inimii, frecvența respiratorie și sistemul digestiv.

**4. Hipotensiunea postprandială** - reprezintă o scădere a tensiunii arteriale care are loc imediat după masă. Este un tip de hipotensiune ortostatică. Adulții în vârstă, în special cei cu boala Parkinson, sunt mai predispuși să dezvolte hipotensiune postprandială.

**5. Hipotensiunea cronică asimptomatică** - unii oameni au tensiunea arterială scăzută din motive necunoscute. Această formă de hipotensiune, numită hipotensiune cronică asimptomatică, de obicei nu este periculoasă.

~ ● ~

**Deosebim următoarele tipuri de hipotensiuni arteriale acute:**

**Hipotensiune arterială de tip hipovolemic** (deficit al volumului de sânge circulant):

- în stările patologice, ce decurg cu deshidratare (vomă, diaree etc.),
- în hemoragii, - combustii, - traume.

**Hipotensiune arterială de tip hipertonic** (deficit de pompă prin diminuarea contractilității miocardului): - în infarctul acut de miocard, - în șocul cardiogen, - în intervenții chirurgicale pe cord, etc.

**Hipotensiunea arterială de tip hipoton** (diminuarea tonusului vascular):

- la deprimarea controlului vasomotor în urma intoxicației cu substanțe deprimante ale SNC,
- după rahianestezie, - în supradozarea remediilor antihipertensive (diuretice, fenotiazine, nitrați, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocante ale alfa-adrenoreceptorilor, ganglioplegice, clonidină etc.).

~ ● ~

**Preparatele antihipertensive (hipertensive)** – sunt medicamente capabile de a restabili tonusul scăzut al arterelor și venelor, reînțoarcerea venoasă a sângelui spre cord și care readuc la normă TA, scăzută în hemoragia acută sau ca urmare a unor boli infecțioase, traume, intoxicații, cât și în hipotensiunile arteriale cronice.

## I. Clasificarea antihipotensivelor după mecanismul de acțiune

### 1. Vasoconstrictoare (Vasopresoare)

#### A. Cu acțiune centrală

- 1) Stimulantele bulbare (analeptice): - niketamidă, camfor, sulfocamfocaină, pentetrazol
- 2) Excitantele SNC (metilxantinele): - cafeină, cafeină natribenzoică
- 3) Stimulantele generale (tonizante generale și adaptogene): - preparatele Ginseng, extractul fluid de Eleuterococ, extractul fluid de Rodiolă, extractul fluid de Leuzee, pantocrină, rantarină

#### B. Cu acțiune periferică:

- 1)  $\alpha$ ,  $\beta$ -adrenomimeticele: - epinefrină, norepinefrină, dopamină, efedrină
- 2)  $\alpha$ -adrenomimeticele: - etilefrină, fenilefrină, metoxamină, metoramino, midodrină
- 3) Alcoloizii din Ergot și derivații lor: - ergotal, ergotamină tartrat, dihidroergotamină etc.
- 4) Polipeptidele vasoactive: - angiotensinamidă, vasopresină, terlipresină, felipresină
- 5) Derivații izotioureici: - izoturon, difetur (raviten)

### 2. Remediile ce intensifică contracțiile cardiace și cresc debitul cardiac:

- 1) Glicozidele cardiace: - strofantină, digitoxină, digoxină, corglicon, etc.
- 2) Cardiostimulantele:
  - a)  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ -adrenomimeticele: - izoprenalină, orciprenalină
  - b)  $\beta_1$ -adrenomimeticele: - dobutamină, ibopamină
  - c) dopaminomimeticele: - dopamină, dopexamină
  - d)  $\alpha, \beta$ -adrenomimeticele: - epinefrină, efedrină
- 3) Stimuloarele adenilatciclazei: - glucagon
- 4) Inhibitorii fosfodiesterazei (bipiridinele): - amrinonă, milrinonă

### 3. Remediile ce măresc volumul sângelui circulant ( substituenții de volum plasmatic):

- 1) Coloizii: - dextran 70 - dextran 40 - poligelină - albumină umană - hidroxietilamidon
- 2) Cristaloizii: - soluția natriu clorid - soluția glucoză - soluții polielectrolitice (Ringer, ionosteril etc.)

**4. Antihipotensivele cu mecanism complex de acțiune:** - dezoxicorticosteron acetat (DOXA), - dezoxicorton acetat – fludrocortizon

**5. Antihipotensivele cu acțiune permisivă:** Glucocorticoizii: - hidrocortizon, prednisolon, dexametazonă, etc.

~ ● ~

~ ● ~

## Clasificarea vasoconstrictoarelor după caracterul acțiunii

### 1. Vasoconstrictoare cu acțiune generală sau sistemică

*Care exercită acțiune asupra arterelor și venelor:*

- Simpatomimeticele (Adrenomimeticele)
- Compușii izotioureici

*Vasoconstrictoare arteriale:*

- Angiotensinamida

*Vasoconstrictoare venoasă:*

- Dihidroergotamina
- Octapresina
- Porlizina

### 2. Vasoconstrictoare cu acțiune limitată în anumite teritorii:

- **La nivelul teritoriului carotidian**
  - Ergotamina (doze mici)
- **În teritoriul splanhnic**
  - Vasopresina

### 3. Vasoconstrictoare cu acțiune locală (topică):

*Decongestivele mucoasei nazale și conjunctivale:*



- Nafazolina (Sanorina)
- Tetrizolina
- Xilometazolina
- Efedrina
- Fenilefrina

### Clasificarea antihipotensivelor după principiul patogenetic

#### 1. Remediile medicamentoase, care măresc debitul cardiac și tonusul vaselor periferice.

- *Adrenomimeticele* (Epinefrina, efedrina)

#### 2. Remediile medicamentoase, care preponderent cresc tonusul vaselor periferice.

- *Adrenomimeticele* (Norepinefrina, Etilefrina, fenilefrina);
- *Peptide vasoactive* (Angiotensinamida, Vasopresina)
- *Derivații izotioureici* (Izoturonul, Raviten, Profetur)

#### 3. Remedii medicamentoase, care preponderent cresc debitul cardiac.

- Glicozidele cardiace
- Adrenomimeticele (Dobutamina, Izoprenalina)
- Dopamina
- Glucagonul

#### 4. Substituente sau care cresc volumul sângelui circulant.

- Coloizii
- Cristaloizii
- Sângele
- Plasma și substituenții plasmatici
- Soluțiile izotonice
- Preparatele cu mecanism complex

### Clasificarea remediilor antihipotensive după durata acțiunii (Durata efectului hipertensiv)

#### Cu acțiune de scurtă durată (10-15 min.)

- Epinefrina
- Norepinefrina
- Dopamina
- Angiotensinamida
- Se introduc intravenos prin perfuzie, numai în staționar.

#### Cu acțiune de durată medie (20-90 min)

- *Adrenomimetice* (Fenilefrina, Izoprenalina)
- Durata acțiunii i/v - 20-40 min.  
s/c și i/m - 40-90 min.

Pot fi utilizate atât în staționar, cât și la etapele până la spital

#### Cu acțiune de lungă durată (60-2; 4 ore)

- *Adrenomimetice* (Efedrina, Etilefrina)
- *Derivații izotioureici* (Difetur, Raviten, Izoturon). *Durata de acțiune: i/v > 60 min., s/c și i/m - 2-4 ore. Se administrează în hipotensiunea arterială acută parenteral i/v, i/m, s/c, atât în staționar cât și la etapele de până la spitalizare, precum și la transportarea pacienților.*

### 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 sistemice și inotrop pozitive;

#### b) Corectarea tulburărilor metabolice:

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

Tratamentul cu vasoconstrictoare sistemice se face în insuficiența circulatorie de tip hipoton și este contraindicat în insuficiența circulatorie de tip hipertonic.

Tratamentul hTA cronice nu se face decât în cazul în care valorile sunt mult prea scăzute și apar simptome deranjante.

Tratamentul hTA ortostatice intense se face simptomatic. Poate fi util: fludrocortizon (prin retenția hidrosalină).

### **$\alpha$ - și $\alpha,\beta$ -adrenomimetice ca antihipotensive**

- provoacă arterio- și venoconstricție;
- cu cât diametrul vaselor este mai mic, cu atât acțiunea constrictivă este mai pronunțată (sfînterul precapilar > metarteriolele > arteriolele > arterele sau venulele > venele);
- inițial crește viteza circulației sanguine, ca apoi să devină dificilă sau chiar imposibilă microcirculația, cu deschiderea ulterioară a anastomozelor arterio-venoase;
- centralizarea sau șuntarea sîngelui cu creșterea presarcinii, respectiv – a volumului sistolic;
- creșterea volumului sistolic va contribui la majorarea presiunii în aortă, excitarea baroreceptorilor și majorarea tonusului parasimpaticului cu bradicardie;
- dacă are loc deficitul volumului sîngelui circulant, atunci nu are loc creșterea presarcinii și, respectiv, nu se dezvoltă bradicardia reflectorie;
- se reduce semnificativ fluxul renal cu oligo- sau anurie, cu pericol de insuficiență renală.

### **Particularitățile de utilizare a adrenomimeticelor**

- $\alpha$ -adrenomimeticele se folosesc în hipotensiunea arterială de tip hipoton;
- se utilizează, de regulă, pentru a majora presiunea arterială și mai rar pentru menținerea ei;
- dacă  $\alpha$ - și  $\alpha,\beta$ -adrenomimeticele au crescut presiunea arterială sistolică până la 80-100 mm Hg se consideră că scopul s-a atins și ulterior trebuie utilizate alte preparate pentru majorarea sau menținerea presiunii;
- e necesar de a fixa timpul începutului administrării preparatelor;
- este obligator de a supraveghea diureza, presiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace, concentrația  $K^+$  și glucozei (ca criterii de eficacitate și inofensivitate);
- nu sunt recomandate acolo unde sunt alte cauze ale hipotensiunii (deficitul volumului sîngelui circulant etc.) când dozele vor fi de 4-8 ori mai mari.

### **Particularitățile de acțiune și utilizare**

#### **Niketamidă**

- excită centrul vasomotor mai puternic ca cafeina;
- nu s-a constatat acțiune cardiostimulatoare;
- mai puțin influențează frecvența contracțiilor cardiace și necesitatea miocardului în oxigen; - practic lipsește pericolul efectului aritmogen;
- se consideră mai eficientă ca cafeina în colapsul vascular de origine centrală;

#### **Camfor**

- este mai rațională utilizarea în caz de hipotensiune arterială la vârstnici, la pacienți cu infecții (intramuscular sau intern în picături);
- se presupune și o acțiune venotonică (fără dovezi), se poate administra câte 2 ml intramuscular sau subcutanat fiecare 2-3 ore.
- stimulează reflector centrul vasomotor;

- exercită un efect inotrop pozitiv moderat, care este mai vădit în diferite intoxicații;
- crește sensibilitatea cordului la catecolamine și rezistența la acțiunea factorilor aritmogeni;

### **Sulfocamfocaină**

- reprezintă o asociere dintre acidul sulfocamforic și procaină, care în organism eliberează camforul;
- camforul și sulfocamfocaina pot fi considerate ca remedii preponderent profilactice în insuficiența cardiacă

- exercită o influență instabilă asupra presiunii arteriale și tonusului vascular;
- se mai poate utiliza pentru oprirea hemoragiilor pulmonare (subcutanat a câte 6-8 ml), dar teoretic, utilizarea nu este argumentată.

- subcompensată la vârstnici în infecții, perioada postoperatorie etc.
- sulfocamfocaina se poate asocia cu adrenomimeticele și glicozidele cardiace;
- se utilizează preponderent ambulator la etape de prespitalizare;
- soluția uleioasă 20% de camfor se indică subcutanat a câte 2-4 ml – 1-2 ori pe zi.

**Derivații izotioureici.** Izoturon, difetur, profetur, metiferon.

**Mecanismul de acțiune:** Se consideră ca preparatele din această grupă inhibă nitroxidsintetaza, enzimă responsabilă de sinteza NO (factorul endotelial relaxant) – substanță vasodilatatoare puternică. Diminuarea concentrației NO contribuie la influxul ionilor de calciu în musculatura netedă vasculară cu producerea unei vasoconstricții marcate.

### **Efectele farmacologice**

- posedă efect hipertensiv marcat și durabil (> 60 min. i /v ) la administrare unică pe diverse căi (i /v, i /m, s /c);
  - o selectivitate înaltă și un diapazon terapeutic mare.
  - efectul antihipotensiv este cauzat de arterio- și venoconstricție;
  - spre deosebire de adrenomimetice, manifestă acțiune hipertensivă pe fondal de blocare a  $\alpha$ -adrenoreceptorilor;
  - potențează acțiunea hipertensivă a adrenomimeticelelor (epinefrinei, norepinefrinei, fenilefrinei);
  - nu provoacă tahifilaxie;
  - efectul antihipotensiv nu este modificat de simpatolitice, ganglioblocante, alfa adrenoblocante, spasmolitice miotrope, neuroleptice;
  - crește, rezistența periferică vasculară, volumul sângelui circulant, debitul cardiac;

- intensifică peristaltismul, tonusul intestinal și capacitatea contractilă a uterului;
- scade consumul de O<sub>2</sub> de către țesuturi;
- posedă acțiune hipoglicemică;
- deprimă activitatea sistemului hipotalamo-suprarenal, inhibă funcțiile glandei tiroide;
- scade temperatura corpului, mărește rezistența organismului la acțiunea toxică a O<sub>2</sub> sub presiune și într-o măsură mai mică-la hipoxie;
- posedă acțiune sedativă, anticonvulsivantă, potențează acțiunea deprimantă asupra SNC a barbituricelor și acțiunea analgezică a morfinei;
- posedă acțiune radio- și oxigenobaroprotectoare în boala actinică și intoxicațiile cu O<sub>2</sub> la oxigenobarie.

## Indicațiile

- hipotensiune arterială acută de diferită genă (posttraumatică, postoperatorie, posthemoragică, intoxicații acute etc.);
- hipotensiune ortostatică provocată de ganglioblocante, neuroplegice, anestezice generale, adreno- și simpatolitice;
- pentru stabilizarea TA la anestezia peridurală și rahianestezie în condiții de circulație extracorporală;
- diferite tipuri de șoc;
- hipotensiune arterială când adrenomimeticele sunt contraindicate sau neeficace;
- hipotensiunile arteriale în intervenții chirurgicale pe cord.

**Regimul de dozare.** Izoturonul se administrează i/v și i/m în formă diluată (1ml sol.10% în 10-15 ml sol.izotonă), care poate fi repetată la 3-5 ore (de 2-3 ori/zi); Perfuzie i/v 1-3ml în 400 ml sol. izotonă sau sol.glucoză 5% cu viteza de la 20-25 la 30-40 pic/min. Doza maximă nictemerală -3 ml (300 mg) izoturon.

**Contraindicațiile** - hipertensiune arterială; - feocromocitom; - cu precauție la vârstnici. Reacțiile adverse - bradicardie; - dureri în locul administrării.

### Contraindicațiile și reacțiile adverse.

- hipertensiune arterială, feocromocitom, hipotiroidie.
- **RA:** bradicardie, somnolență, sedație, dureri la locul administrării, diminuarea funcției glandei tiroide.

~ ● ~

~ ● ~

## Angiotensina

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

- acțiune vasoconstrictoare intensă (de 5-10 ori > decât adrenalina), dar de durată ultrascurtă (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 +);
- crește consumul de oxigen al miocardului (prin stimularea contractilității și creșterea postsarcinii);
- posibilă bradicardia reflexă, cu scăderea debitului cardiac.

**Indicații:** colaps, 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.**

**RA:** - 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.**

~ ● ~

~ ● ~

## Vasopresina(=ADH)

**Sin.: vasopresina = hormon antidiuretic (ADH).**

**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)



## 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.**

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

**CI: cardiopatie ischemică.**

## Glucocorticoizi

**Mecanisme :** retenție de sodiu și volum crescut de lichid circulant, sinteza crescută a catecolaminelor și expresia receptorilor beta 1-adrenergici, modificări ale sensibilității la norepinefrină ca urmare a sintezei crescute a endotelinei, vasoconstricție dependentă de GC.