



**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu” Chișinău  
Catedra Farmacologie și Farmacologie clinică**

**VASODILATATOARE SISTEMICE  
(ANTIHIPERTENSIVE )  
Antiischemice cerebrale.  
Antimigrenoase**

**Conferențiar universitar Ecaterina Stratu**

## **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.

# Valorile normale ale TA

## Adulți, pînă la 40 ani:

- TA max. (sistolică = TAs) =  $100 \text{ mmHg} + \text{vârsta (ani)}$ ;  
Limite (mmHg): 110 - 140;
- TA min. (diastolică = TAd) =  $1/2 \text{ TA max.} + 20$ ;  
Limite (mmHg): 60 - 90.

**Peste 60 ani:** TA max. = max. 160 mmHg; TA min. = max. 90 mm Hg.

## 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

# Diagnosticul de HTA - măsurări repetate ale TA

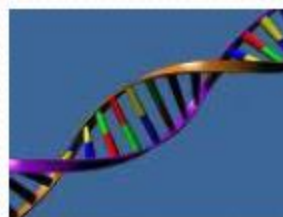
boala - asimptomatica

## Etiologie

- Hipertensiune arterială esențială - 85 - 90%
- Secundară: renală, endocrină, cardiovasculară - 10-15%

## Factorii de risc:

- ereditatea (30-60%)
- hiperlipidemia
- fumatul
- diabetul zaharat
- obezitatea
- alcoolul
- aportul crescut de sodiu

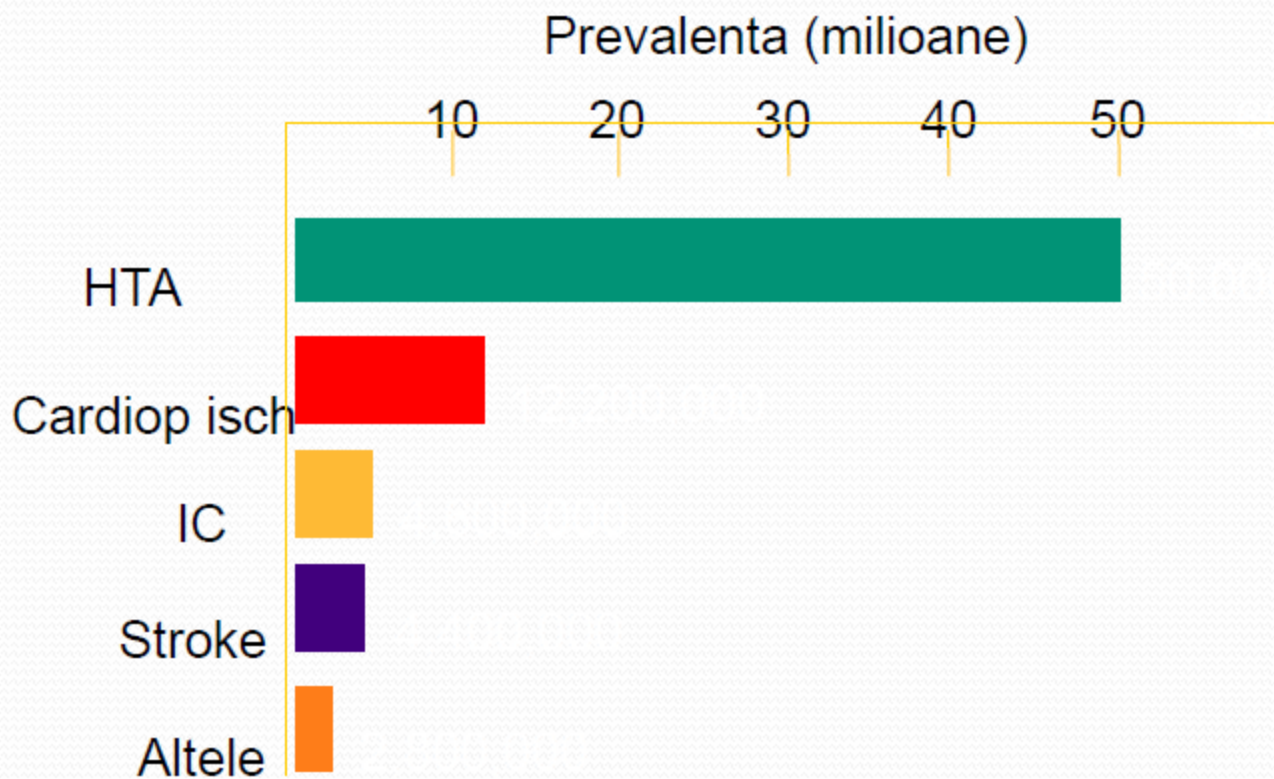


**Na**  
SODIUM

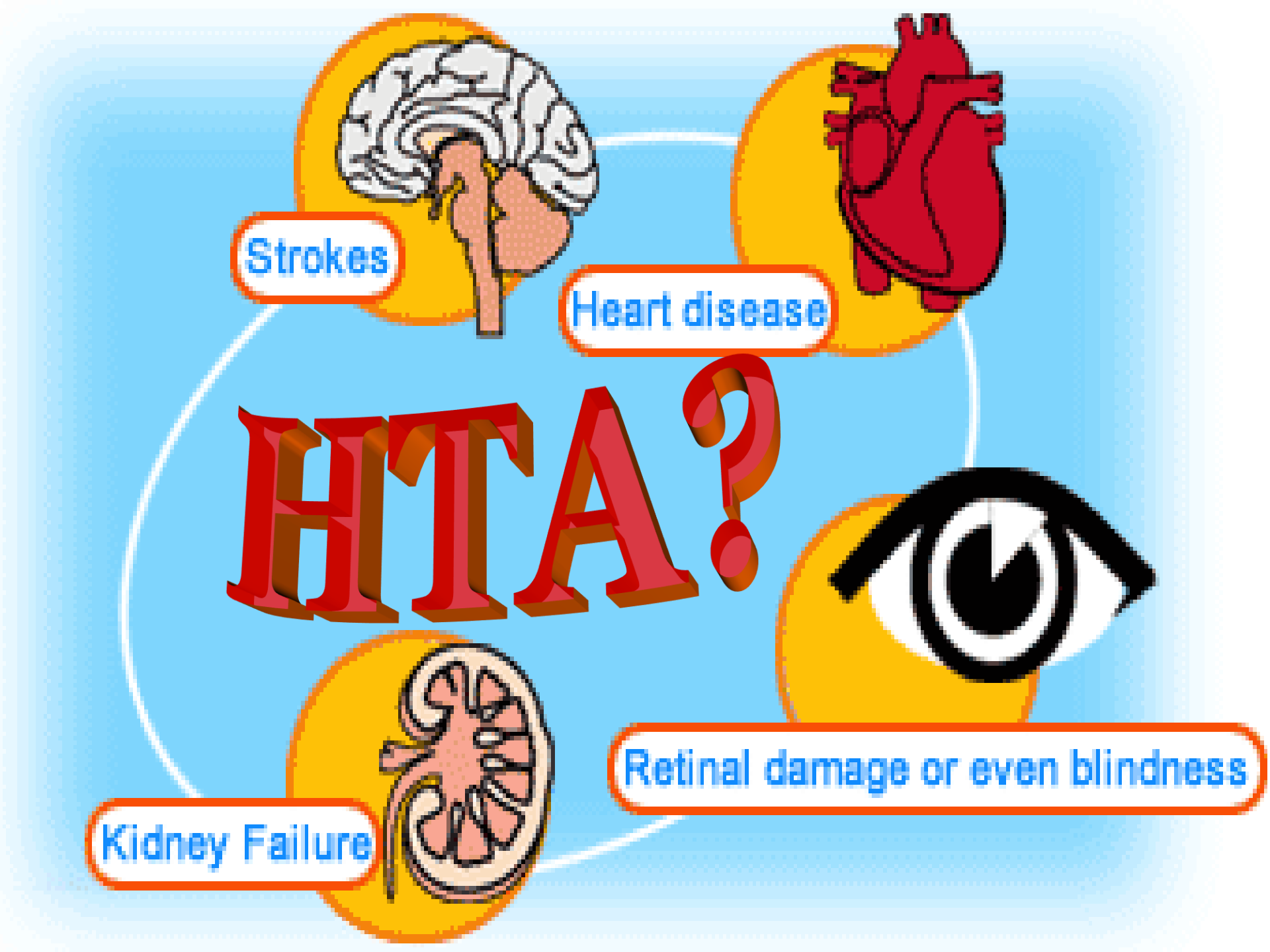


## Prevalenta bolilor CV

### Estimated Number of Persons With Cardiovascular Disease in the US



(2



A central diagram with a light blue background. In the center is the text 'HTA?' in large, red, 3D block letters. Surrounding this central text are four yellow circular icons, each containing a different organ: a brain (top-left), a heart (top-right), an eye (bottom-right), and a kidney (bottom-left). White lines connect these four icons in a circular path, forming a square-like loop around the central text. Each icon is accompanied by a white speech bubble with an orange border containing text in blue. The speech bubbles are: 'Strokes' (top-left, pointing to the brain), 'Heart disease' (top-right, pointing to the heart), 'Retinal damage or even blindness' (bottom-right, pointing to the eye), and 'Kidney Failure' (bottom-left, pointing to the kidney).

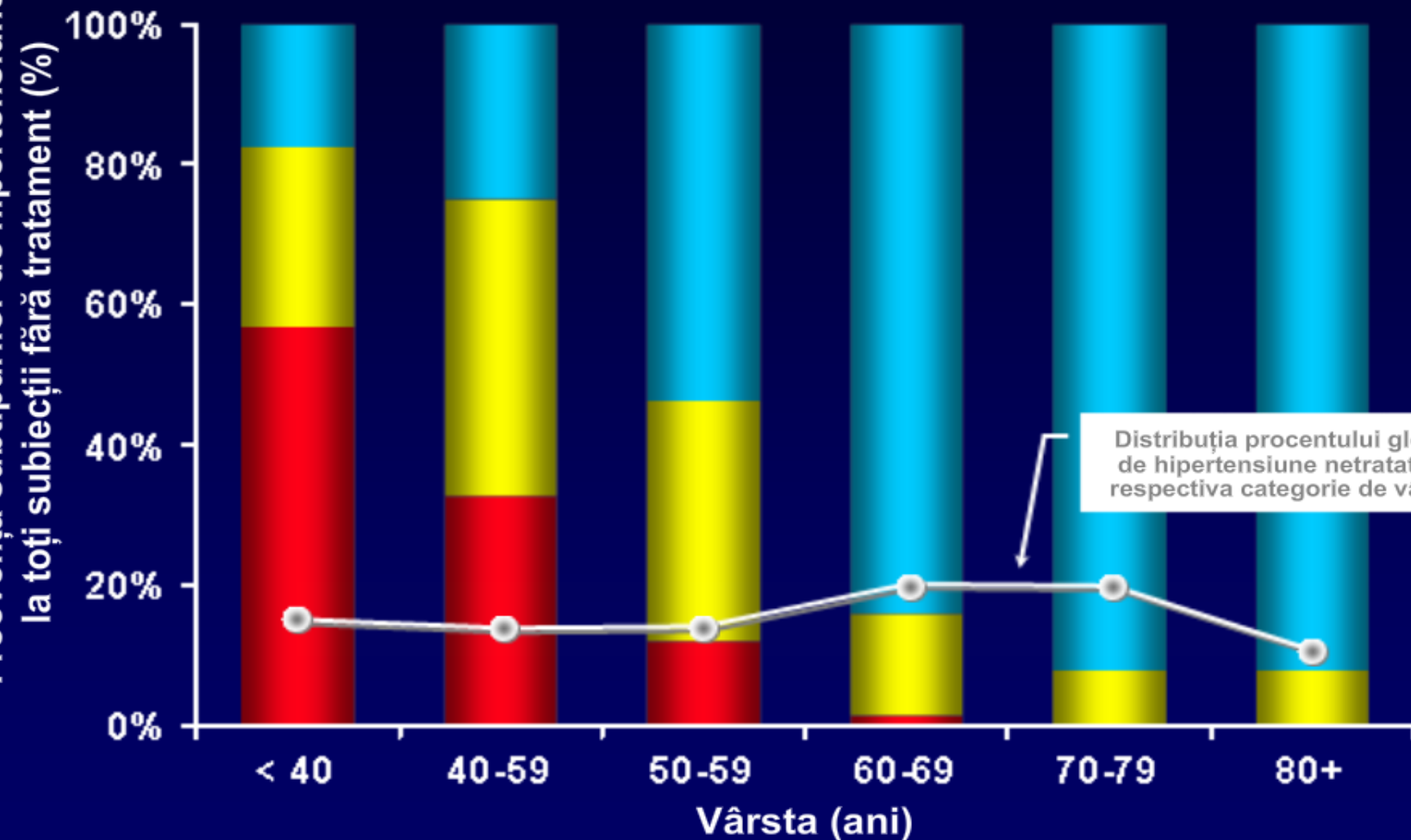
Strokes

Heart disease

**HTA?**

Retinal damage or even blindness

Kidney Failure



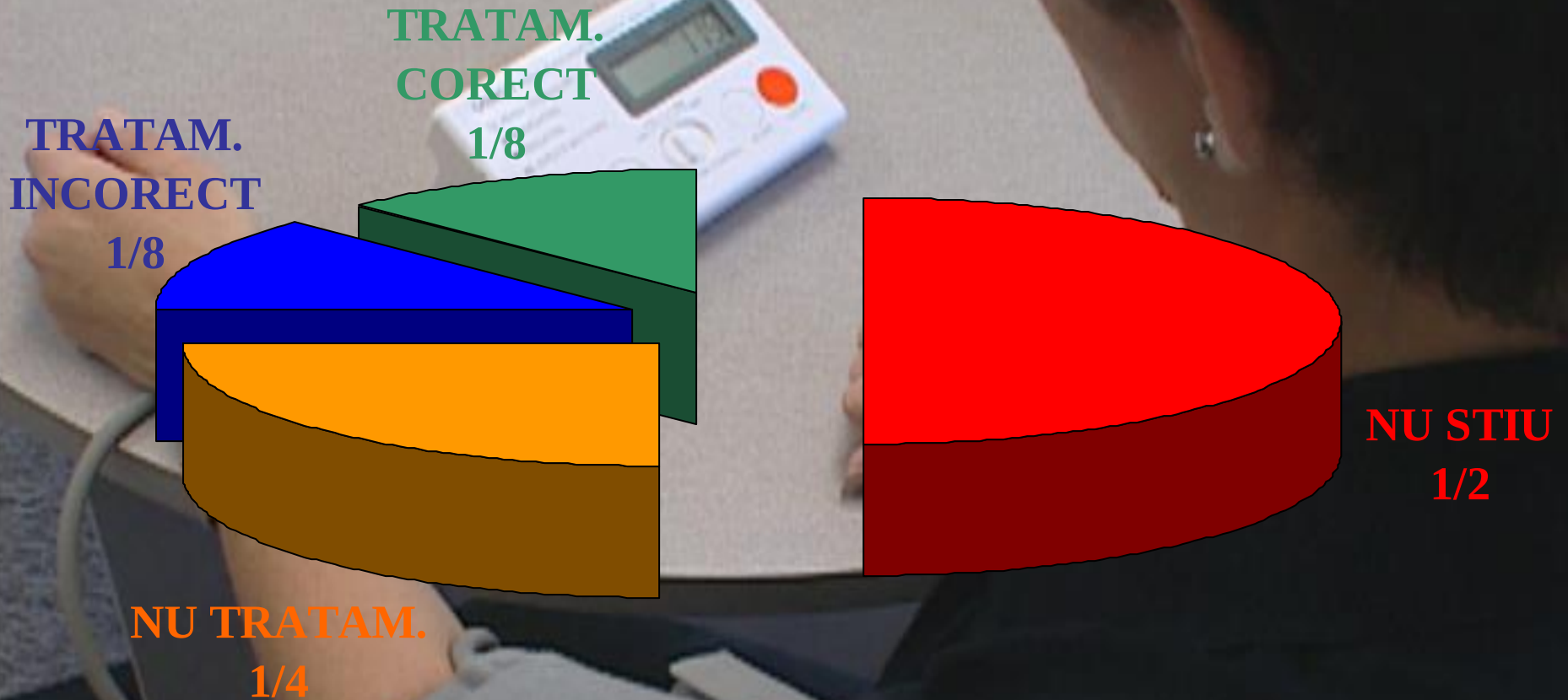
ne sistolică izolată ( $\geq 140$  /  $< 90$  mm Hg)

ne sistolică și diastolică ( $\geq 140$  /  $\geq 90$  mm Hg)

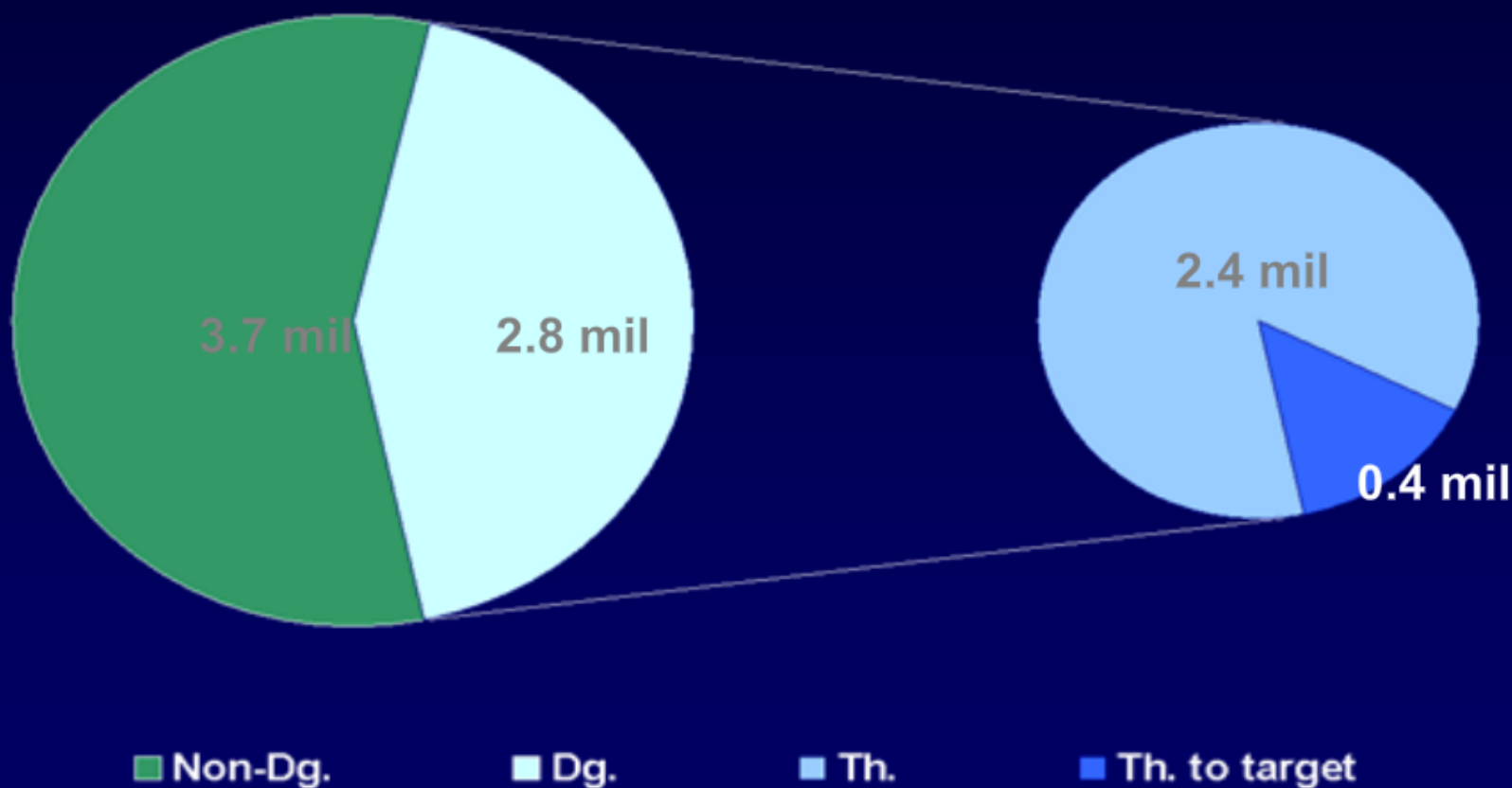
ne diastolică izolată ( $\geq 90$  mm Hg)

*The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VII).*  
Disponibil la: [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf).

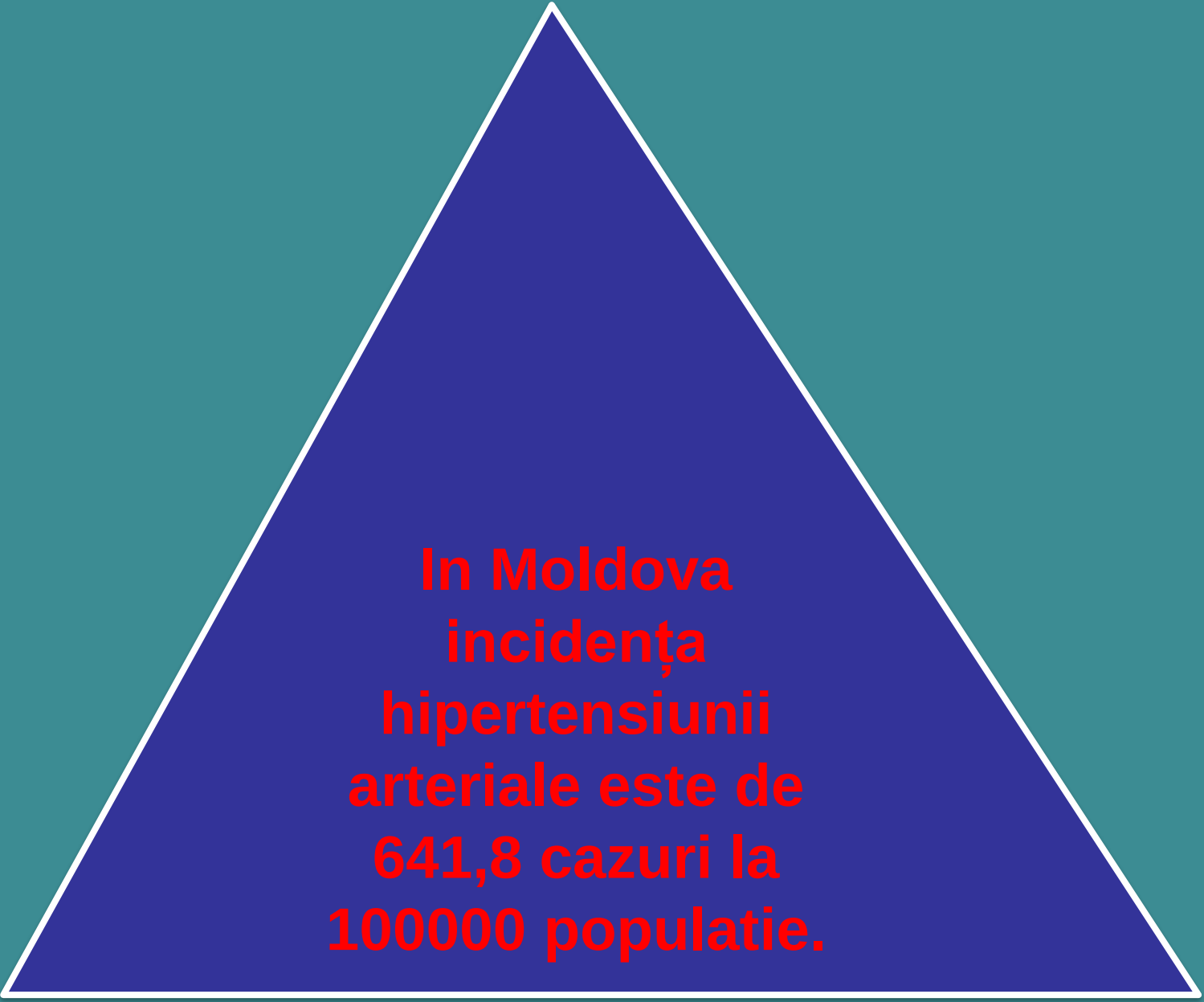
# “LEGEA JUMATATILOR”



# 6.5 milioane hipertensivi în România







**In Moldova  
incidența  
hipertensiunii  
arteriale este de  
641,8 cazuri la  
100000 populație.**

# Tensiunea arterială (TA)

**Este rezultanta corelației a patru grupe de factori:**

- Factori cardiaci
- Factori vasculari
- Factori sanguini
- Factori renali

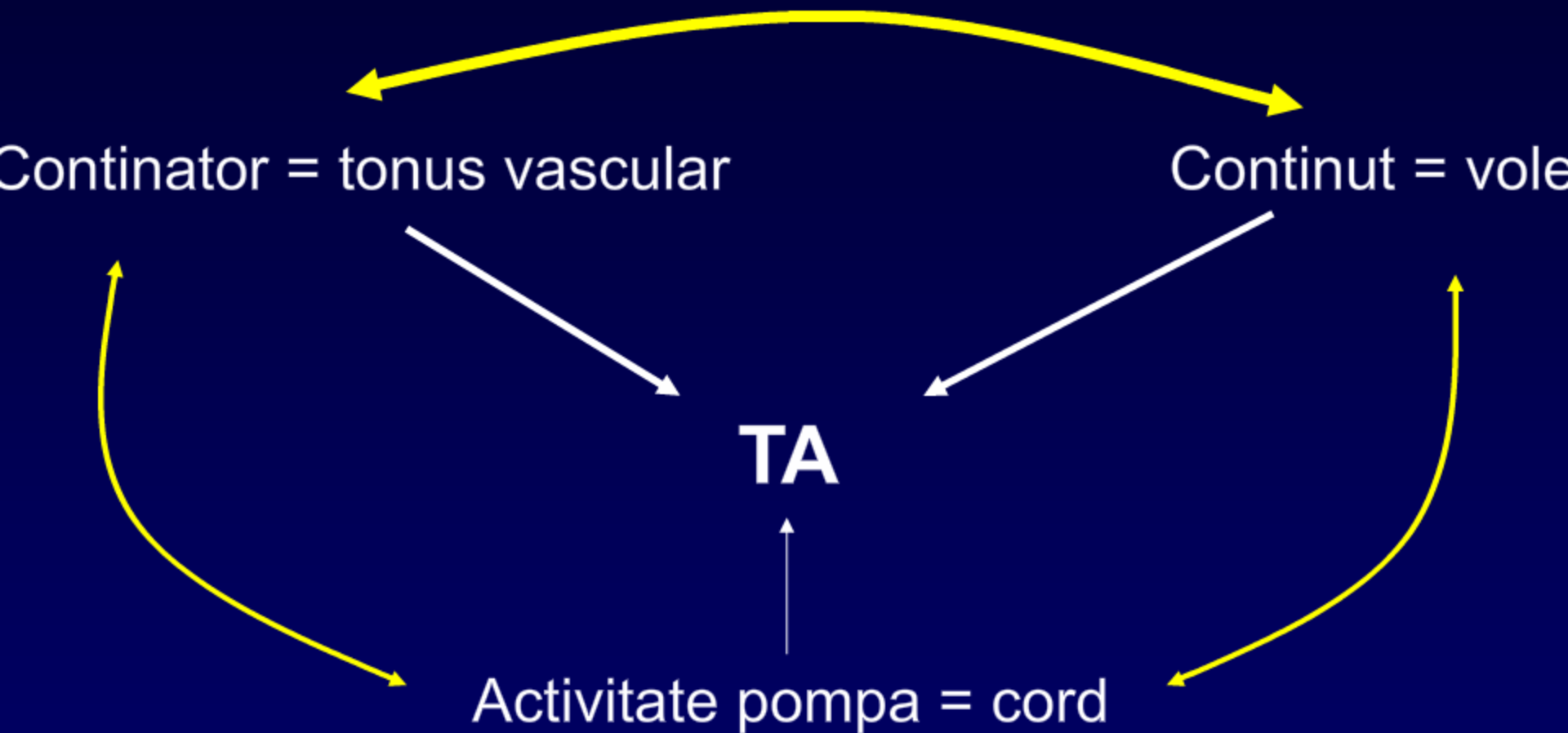
# **Reglarea TA**

**Mecanismul nervos**

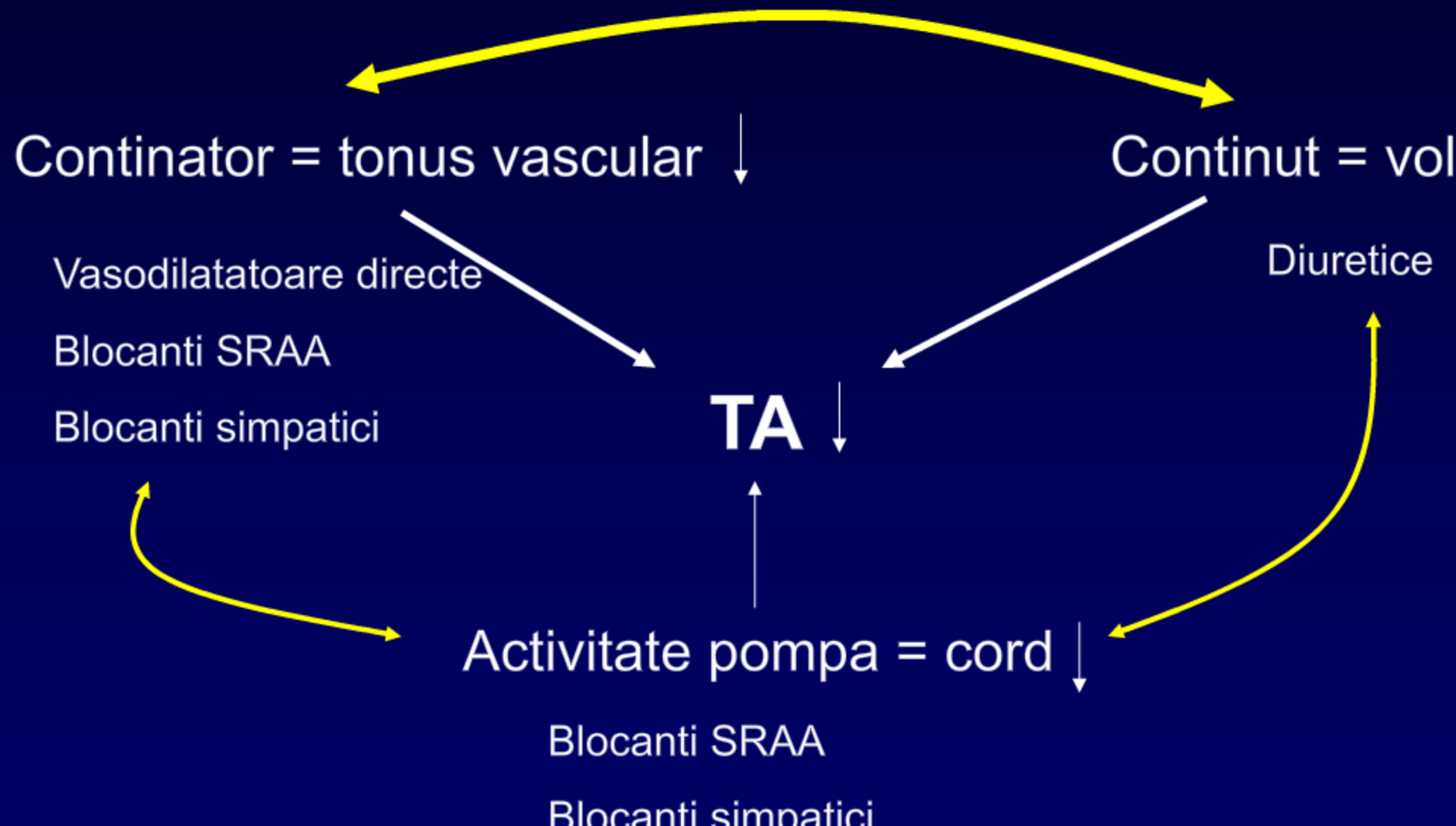
**Mecanismul umoral**

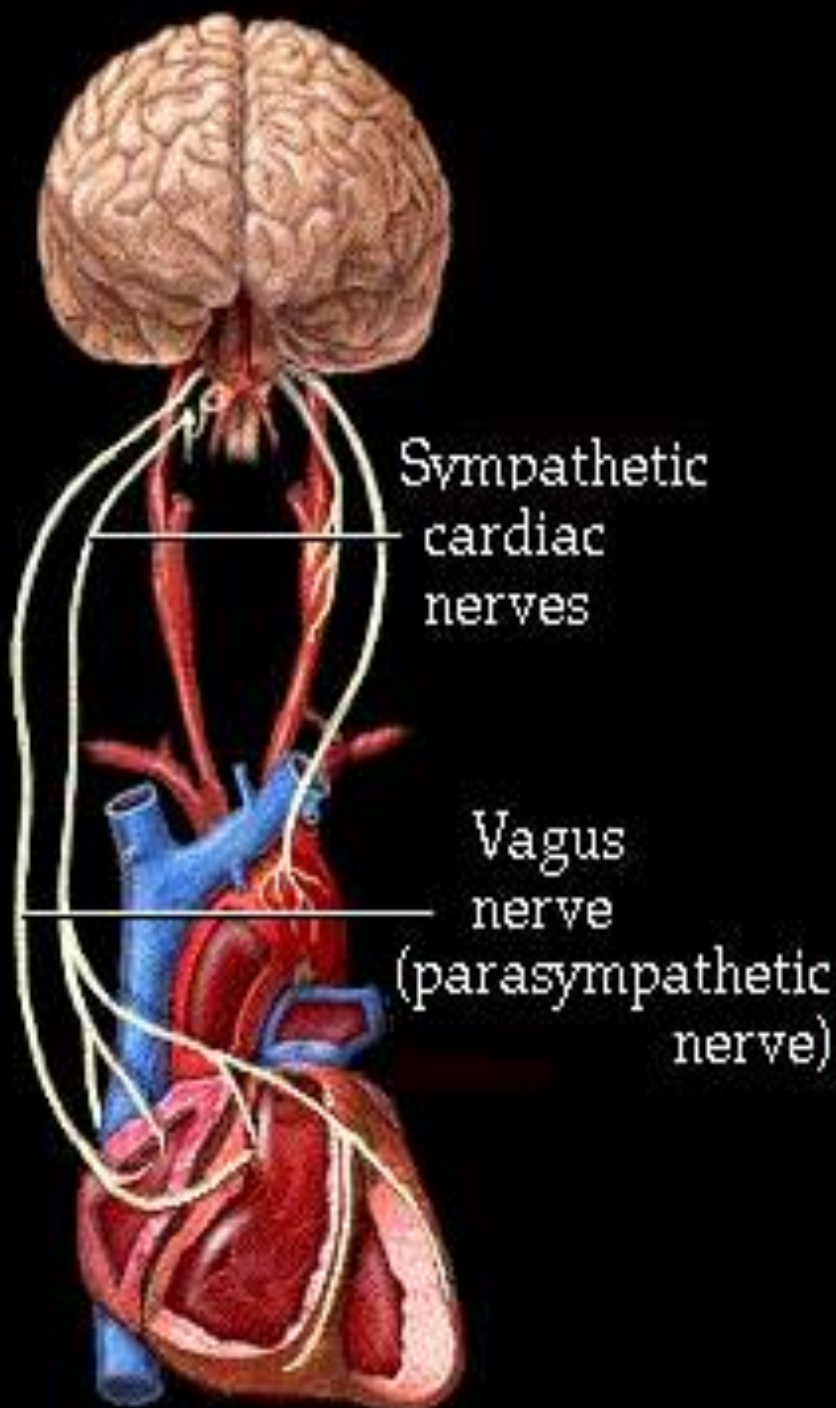
**Sistemul renină - angiotensina - aldosteron**

# Fiziopatologie esentiale



# Medicatia hipotensoare





## Effect of Increased Sympathetic Activity on Heart and Blood Pressure

- Increased activity of sympathetic cardiac nerves
  - Decreased activity of vagus (parasympathetic) nerves
- ↓
- Increased heart rate and contractility
- ↓
- Higher cardiac output
- ↓
- Increased blood pressure

# Clasificări ale HTA

**a) Clasificarea, 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. (funcție de stadiile de afectare a unor organe):** Stadiul I - funcțional,  
Stadiul II – organic,  
Stadiul III –multiorganic

**c) Clasificare, funcție de etiologie:**

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

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



# 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.**

# Clasificare

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

- **Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic;**
- **Vasodilatatoare;**
- **Substanțe care interferează cu sistemul renină - angiotensină - aldosteron;**
- **Diuretice.**

# **I Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic ( NEUROTROPE)**

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

- clonidină hidroclohidă (clofelină)**
- guanfacin**
- metildopă**
- moxonidin**

## B) Remediile cu acțiune periferică.

### 1 *Ganglioblocantele (remedii ce blochează ganglionii vegetativi)*

- hexametoniu (benzohexoniū)
- trimetafan
- triperiu iodid (higroniu)
- azametoniu (pentamina)

### 2 *Adrenoblocantele (Remedii ce blochează adrenoreceptorii)*

#### $\alpha$ -adrenoblocantele

##### a) neselective

- fentolamina
- tropodifen (tropafen)

##### b) selective

- prazosin
- doxazosin

#### $\beta$ -adrenoblocantele

- propranolol
- metoprolol

- atenolol
- talinolol

#### $\alpha$ - $\beta$ -adrenoblocantele

- labetalol

### 3 *Simpatoliticele (remediile ce inhibă neuroni adrenergici la nivelul terminațiilor presinaptice)*

- rezerpină
- guanetidină (octadină)

## 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 (mec. direct)

|             |             |            |
|-------------|-------------|------------|
| - enalkiren | - remikiren | -aliskiren |
|-------------|-------------|------------|

### d) inhibitori ai vasopeptidazei (inhibit. sintezei angiotenzinei II și endopeptidazei)

- omapatrilat

### III REMEDIILE CU ACȚIUNE DIRECTĂ MIOTROPĂ ASUPRA MUSCULATURII VASELOR (VASODILATATOARE MUSCULOTROPE).

#### 1. Remediile cu acțiune asupra canalelor ionice

##### *a) blocantele canalelor de $Ca^{++}$*

- nifedipină
- diltiazem
- verapamil
- felodipin

##### *b) activatorii ai canalelor de potasiu ( $K^+$ )*

- minoxidil
- diazoxid

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

- nitroprusiat de sodiu

#### 3. Diverse preparate musculotrope

- hidralazină (apresina)
- bendazol (dibazol)
- magneziu sulfat

## **IV REMEDII CU INFLUENȚĂ ASUPRA METABOLISMULUI HIDROSALIN (DIURETICELE)**

**-hidroclortiazid**

**-furosemid (Lazix)**

**- spironolacton**

**- acid etacrinic**

# I Inhibitoare ale sistemului nervos vegetativ simpatic (REMEDIILE NEUROTROPE)

## CLONIDINA :

### Mec 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.

Verte!



**Administrarea i/v a clonidinei duce la excitarea alfa -1 adrenoreceptorilor postsinaptici ce va induce la 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 mediatorii 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

**CI:** - *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 :***

- ***- r. ortostatice, deprimarea SNC, somnolență, bradicardie, constipatii, uscăciunea gurii, slăbiciune, micșorarea libidoului, sindromul Rebound etc***

- ***Metildopa*** - se transf. în metilnoradrenalină, care posedă acț. asem. 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 **cordul medular ventrolateral**, o arie care joacă un rol important în controlul central al sistemului nervos simpatic. **Efectul acestei interacțiuni cu receptorii imidazolici I<sub>1</sub> pare a fi scăderea activității nervilor simpatici**. Acest lucru a fost demonstrat pentru nervii simpatici cardiaci, splenici și renali. 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>.
- În prezent, nu este cunoscut efectul moxonidinei asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

- **Indicații:**

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoară până la moderată.

- **Contraindicații:**

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

- **Efecte adverse:**

- **Foarte frecvente:** stare de slăbiciune, cefalee, ameteli, 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



# Ganglioplegice (ganglioblocante)

**TRIMETAfan-** 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;*

Administrație i.v. în perfuzie.

## Indicații:

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

**EA:** hipotensiune ortostatică, atonie intestinală, ileus paralic, retenție urinară, tahicardie, creșterea tensiunii intraoculare, uscăciunea gurii etc..

# Alfa - 1 adrenolitice

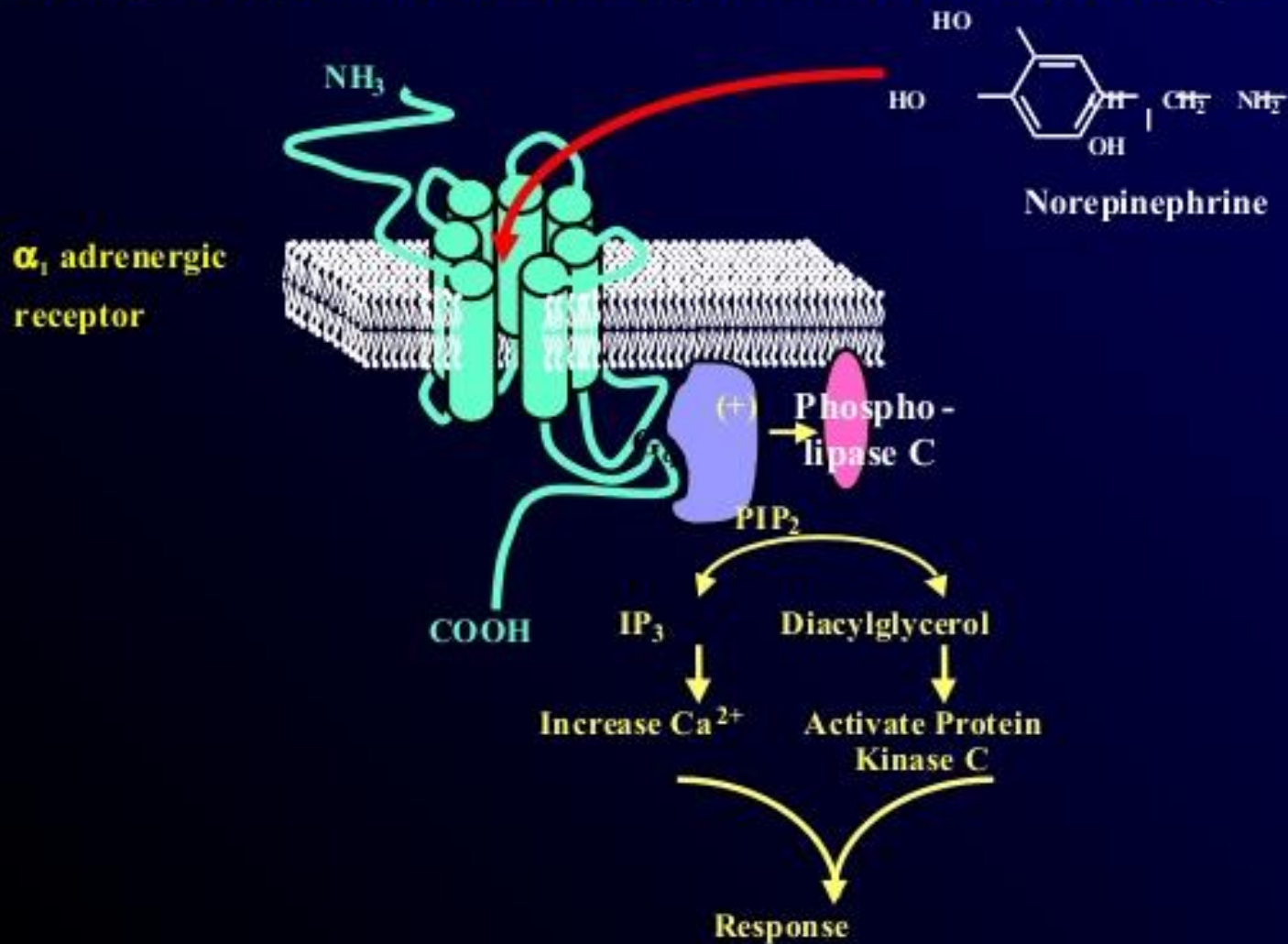
**PRAZOSIN** - selectiv blochează alfa 1 adrenoreceptorii, care induce vasodilatație arteriolară și venoasă, cu reducerea rezistenței periferice, efecte care , uzual nu sunt însoțite de tahicardie reflexă.

**Efecte farmacologice:** Scade pre și postsarcina, micșorează presiunea arterială, micșorează presiunea în circuitul mic, îmbunătățește lucrul inimii, inhibă glicogenoliza

**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 hipertonă, sindromul Raynaud, dislipidemii (efect favorabil asupra metabolismului lipidic), diabet, gută, astm bronșic, insuficiență cardiacă, tineri ce depun efort.

## Receptor agonists activate signal transduction pathways



- **Atenție!** *prima doză, culcat și sub supraveghere* (sindromul primei doze: amețeală, leșin, rar sincopă).
- **RA-** dureri de cap, vertij, insomnie, oboseală, erupții cutanate, artralgie, uscăciunea mucoaselor, hipoglicemie, edeme.

## DOXAZOSIN

**Avantaje** (comparativ cu prazosin):

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

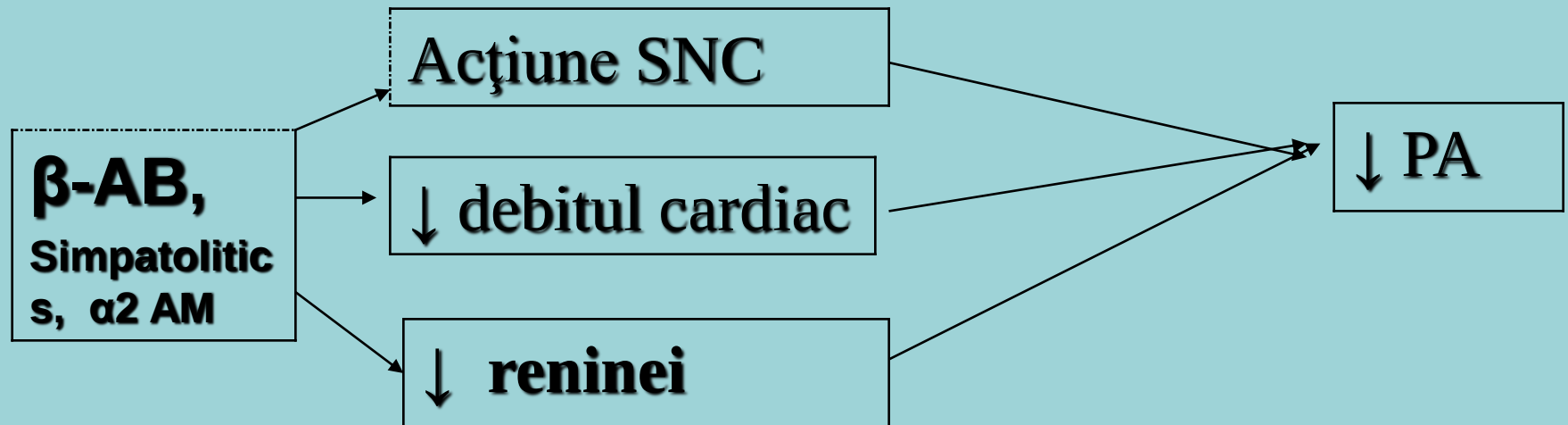
# Beta-adrenolitice

## Reprezentanți:

**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.

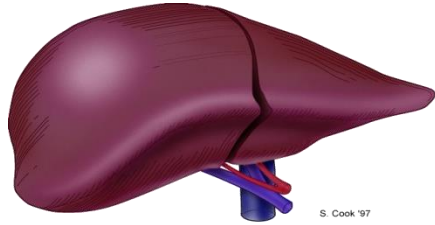
- **Mec. de acț. Blocarea Beta 1**  
receptorilor aparatului  
juxtaglomerular, receptorilor  
presinaptici, ceea ce duce la  
micșorarea secreției reninei,  
eliberării mediatorilor  
(noradrenalină), diminuarea  
tonusului simpatic, diminuarea  
sistemului RAA, micșorarea  
tonusului vaselor, efect  
antihipertensiv.

# Mechanismul de acțiune al $\beta$ -AB



**ANGIOTENSINOGEN**

Beta -adrenoreceptor

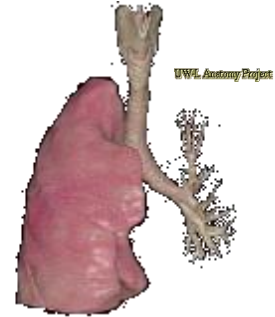


**RENINA**



**ANGIOTENSINA I**

**EC**



**ANGIOTENSINA II**

**VASOCONSTRICTIE  
ARTERIALA**

**+ SECR. DE  
ALDOSTERON**

**RETENTIE Na + H<sub>2</sub>O**

**↑ VOLEMIA**



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

- **Contraindicații:**

**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 bloc. 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**
- **Mec.** 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  
- ulcer gastro-duodenal  
- sindrom diareic.

- **GUANETIDINA**
- **Mec.cunoscut**

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

# GUANETIDINA

- **Mec.** ca la rezerpină prep. nu traversează bariera hemato-encefalică

**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).

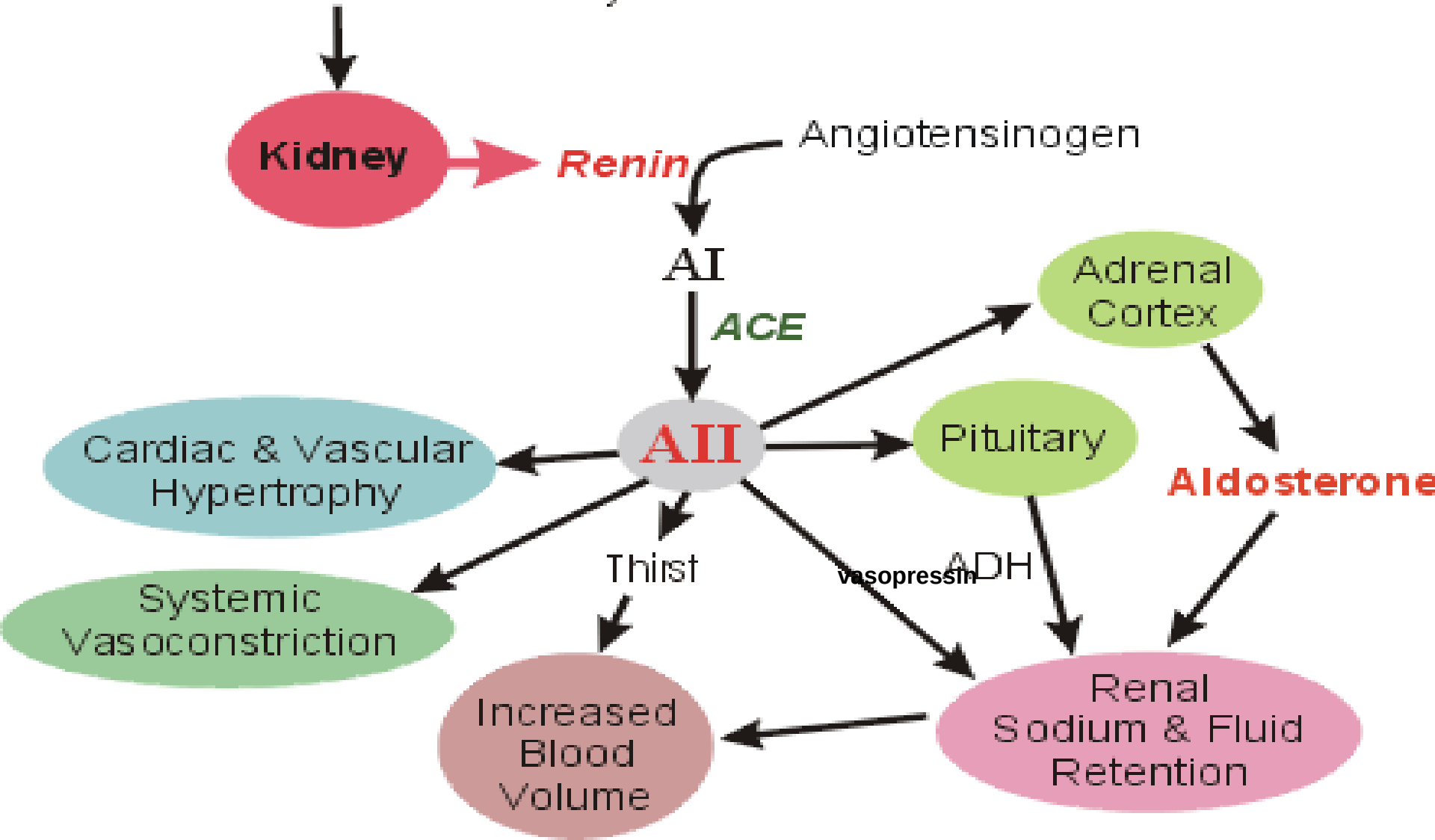
## II REMEDIILE CE ACȚIONEAZĂ ASUPRA SISTEMULUI RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

**inhibitoarele sintezei angiotensinei II  
(captopril, enalapril maleat )**

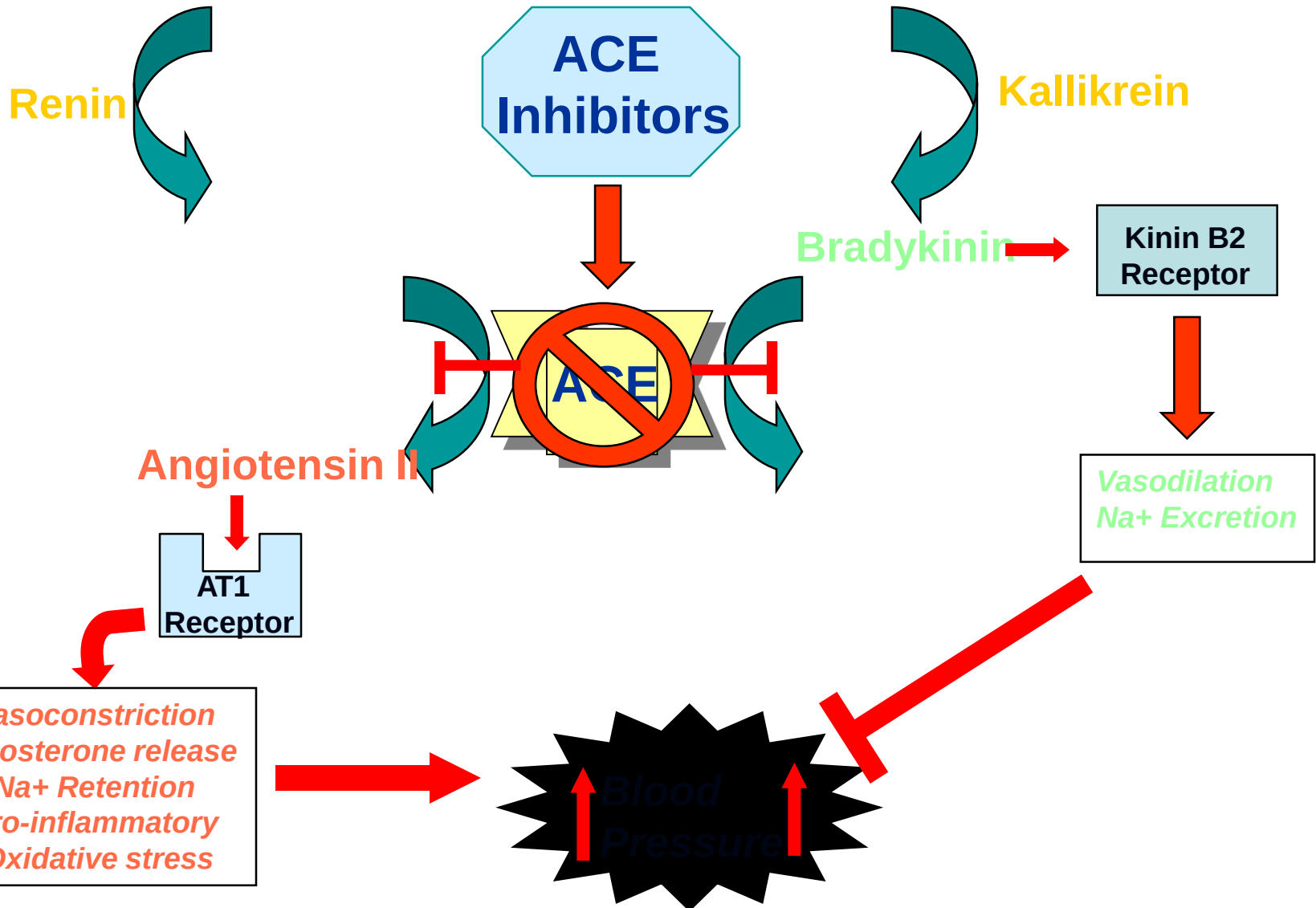
**IEC** inhibă specific enzima de conversie a angiotensinei (= **ECA**), împiedicând astfel transformarea **angiotensinei I** (decapeptid) în **angiotensina II** (octapeptid activ vasoconstrictor) cu reducerea cantității de angiotensina II și diminuarea efectelor de care este responsabilă angiotensina II

# Renin-Angiotensin System

Sympathetic Stimulation  
Hypotension  
Decreased Sodium Delivery

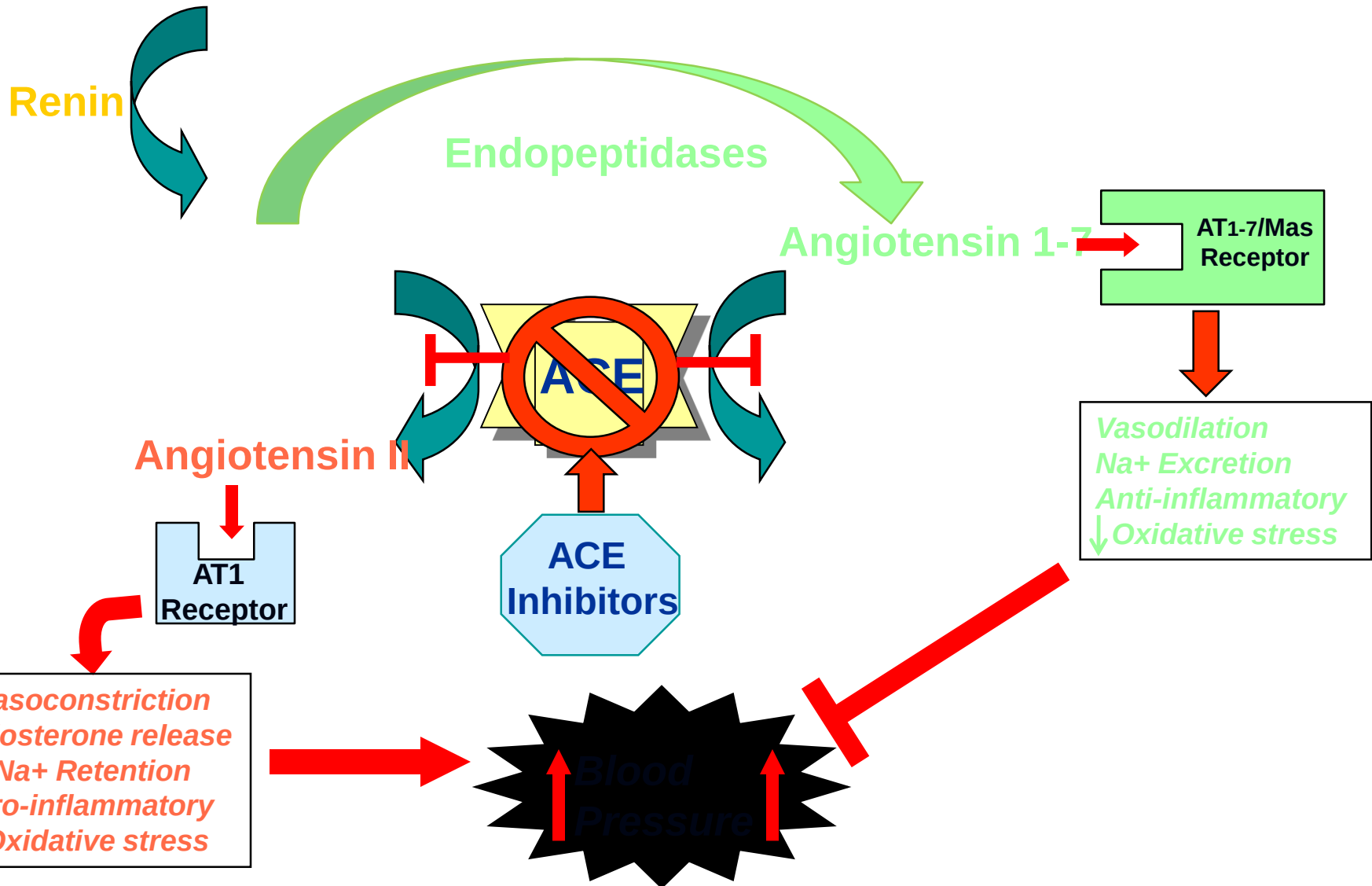


# Mechanism of Action of ACE Inhibitors



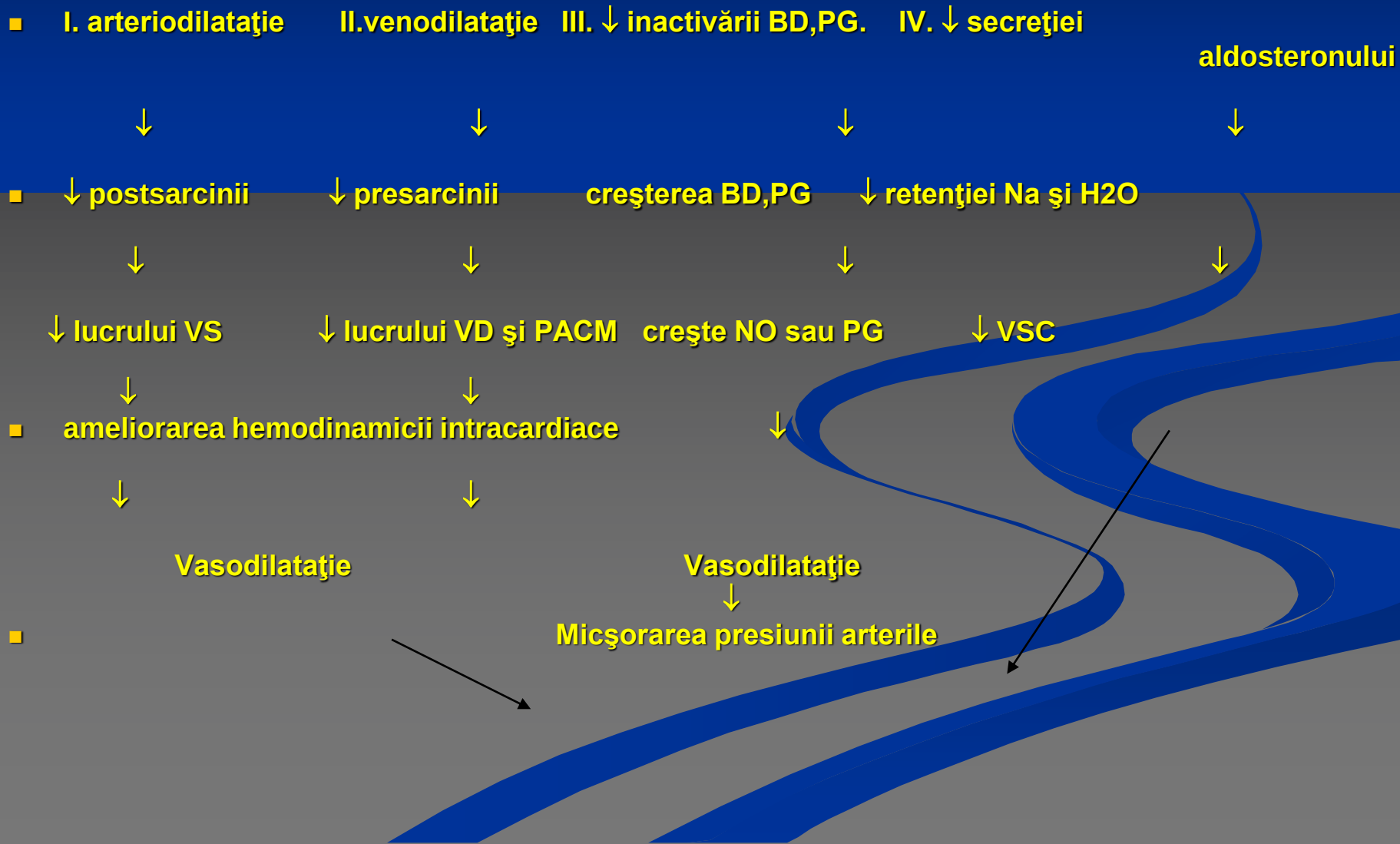


# Mechanism of Action of ACE Inhibitors II



# Farmacodinamia IEC

## Efectul hipotensiv



# Farmacodinamia IEC

- **Efect vasoprotector cauzat:**
- Blocarea efectelor AgII asupra AT1-receptorilor vaselor;
- Activarea sistemului bradikininic (formarea de NO și PG vasodilatatoare);
- Ameliorarea funcției endoteliale;
- Acțiunea antiproliferativă

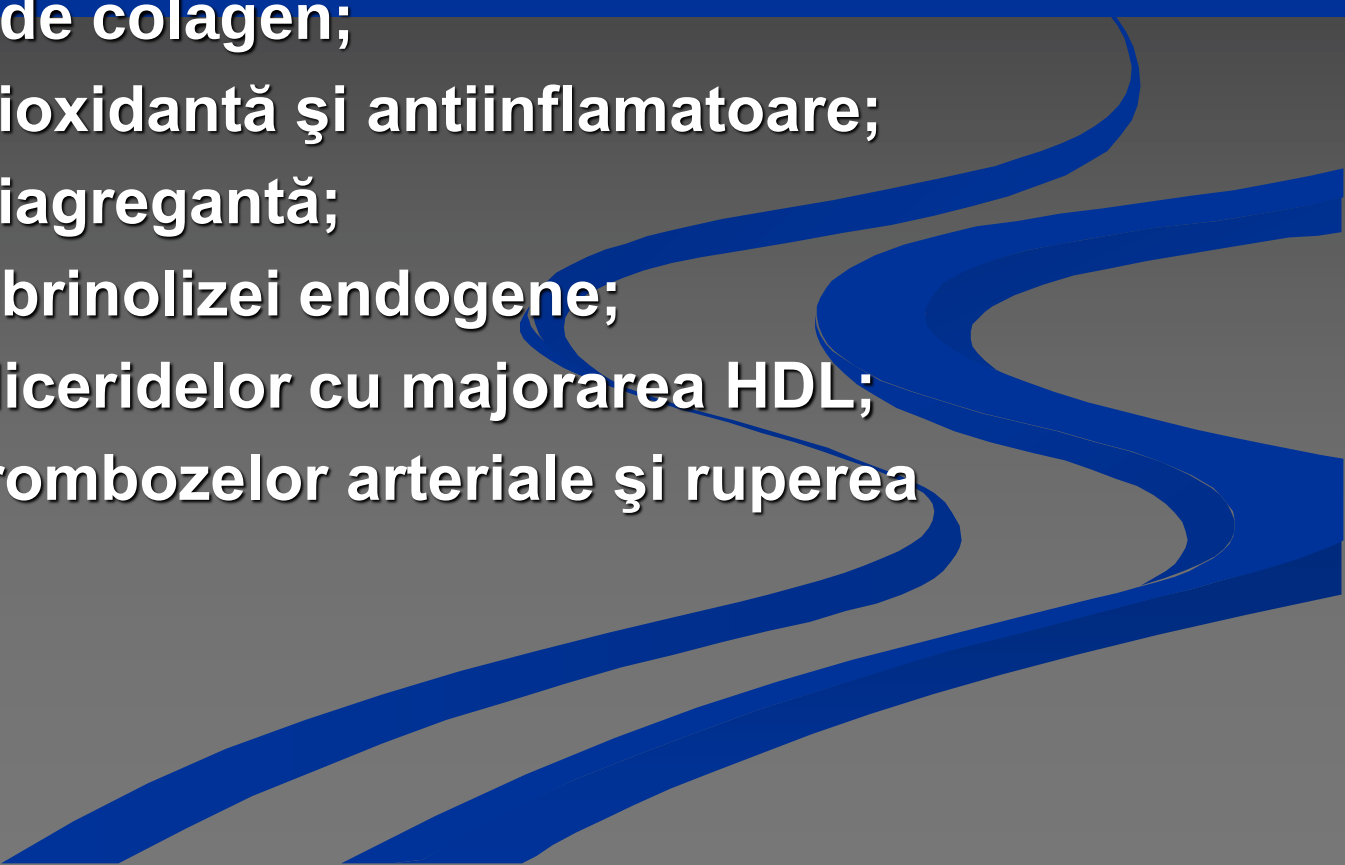
# Farmacodinamia IEC

## ■ 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 glomerulu-lui cu ↓ filtrației proteinelor cu masă moleculară medie și mare;
- ↓ nefroscleroza prin reducerea efectelor trofice a AgII (stimularea creșterii celulelor mezenchimale, producerea de ele a colagenului și factorului epidermal de creștere a tubilor renali)

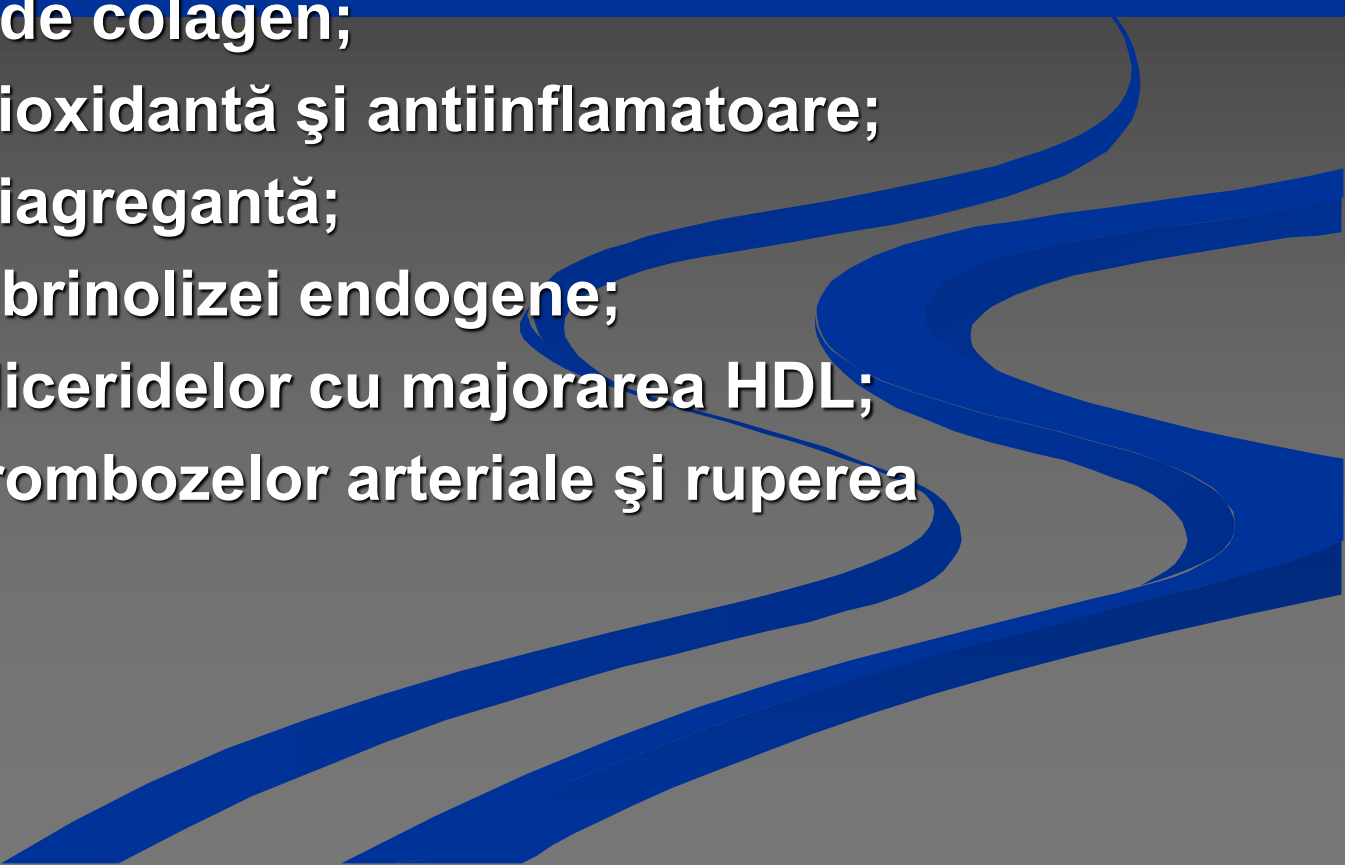
# Farmacodinamia IEC

## Efectul antiaterogen determinat de:

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

# Farmacodinamia IEC

## Efectul antiaterogen determinat de:

- Efectul antiproliferativ și antimigrator asupra celulelor musculaturii netede și monocitelor;
  - ↓ producerii de colagen;
  - Acțiunea antioxidantă și antiinflamatoare;
  - Acțiunea antiagregantă;
  - Potențarea fibrinolizei endogene;
  - ↓ LDL și trigliceridelor cu majorarea HDL;
  - Reducerea trombozelor arteriale și ruperea ateromelor.
- 
- Decorative blue wavy lines on the right side of the slide.

# Farmacodinamia IEC

## Efectele metabolice:

- Micșorează insulinoresistența;
  - Crește sensibilitatea țesuturilor la insulină;
  - Hiperkaliemie.
- 
- Decorative blue wavy lines on a grey background, flowing from the right side of the slide towards the bottom left.

# Indicațiile de bază IECA

- **Hipertensiunea arteriala**
  - – ↓ Rezistența Vasculară Sistemică
  - – ↓ Stimularea simpatică reflexă sau indusă de stress
  - – → frecvența cardiacă
  - – ↑ excreția de Sodiu, ↓ volumul circulant
- • **Insuficiența cardiacă congestivă**
  - – ↓ Rezistența Vasculară Sistemică, volumul circulant
  - – ↑ debitul cardiac (nu schimbă consumul miocardic de O<sub>2</sub>)
- • **Nefropatia diabetică**
  - – Dilata arteriolele aferente și eferente renale
  - – ↓ presiunea capilară glomerulară
  - – ↓ (inhibă) creșterea celulelor mezangiale



# Indicațiile IEC

IEC ca antihipertensive sunt indicați în :

- HTA la tinerii, cărora sunt contraindicate  $\beta$ -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);

# Indicațiile IEC

- 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.

## RA 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).

**CI:** - sarcină  
- hiperkaliemie.

# Importanta Inhibitorilor Enzimei de Conversie a Angiotensinei I (IECA)



- IECA – pe locul 4 in topul celor mai prescrise

medicamente in SUA (159.8 milioane Rp in 2008).

- • Lisinopril – pe locul 2 in topul celor mai prescrise medicamente in SUA (75.5 milioane Rp in 2008).

# Blocantele receptorilor angiotenzinici

## Mecanism acțiune:

- Blocarea receptorilor angiotensinei II de tip AT-1, 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 (efectele secundare specifice).

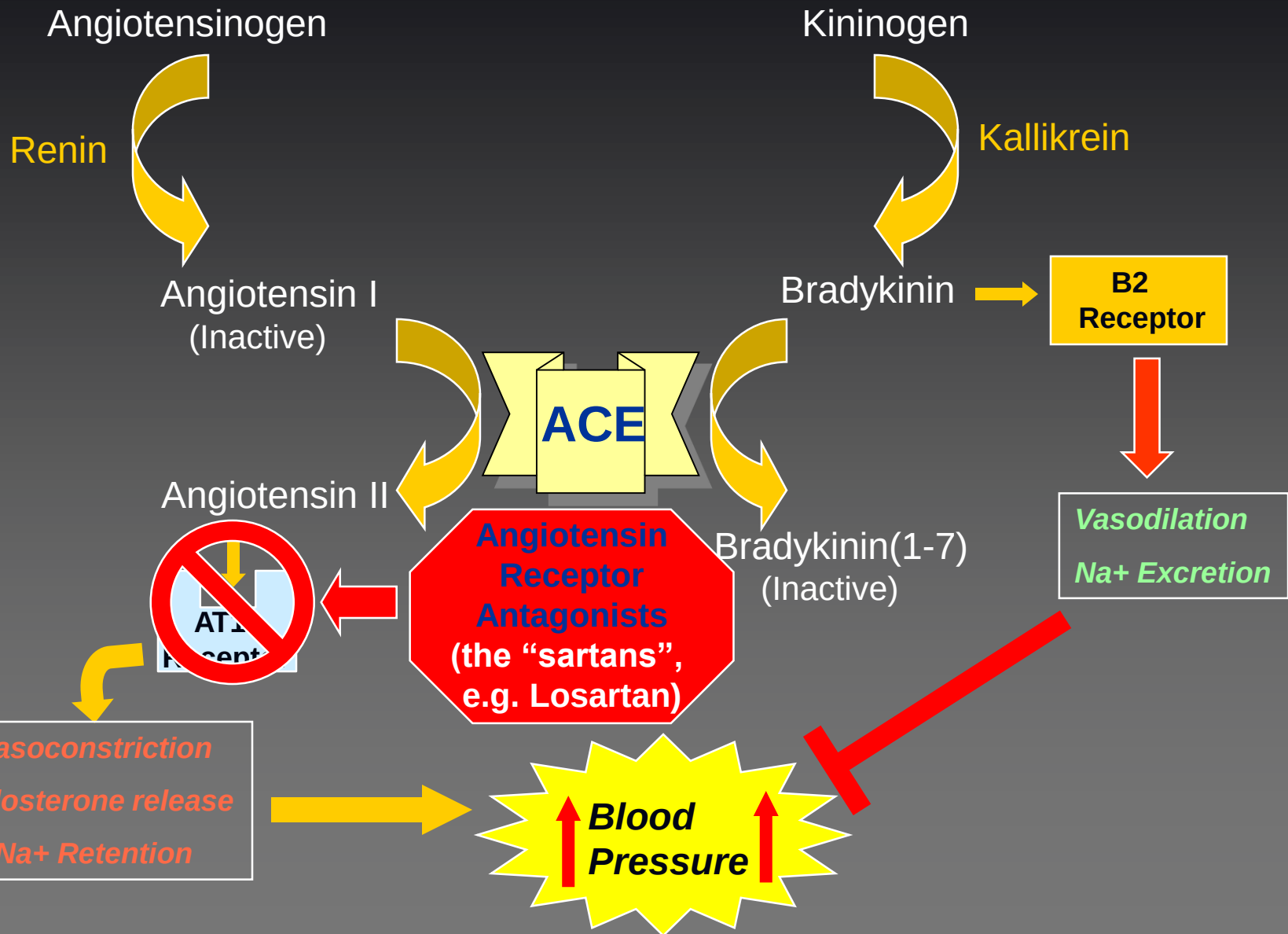
## Localizarea receptorilor angiotensinei II :

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

AT-2 medulosuprarenala, creier, rinichi, placentă.

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

# Other antihypertensive drugs that interfere with the Renin-Angiotensin System



**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.

**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.

## 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.
- 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.



## **Inhibitori ai reninei (mec. direct) aliskiren enalkiren remikiren**

### **\*\*\* F-cin.:**

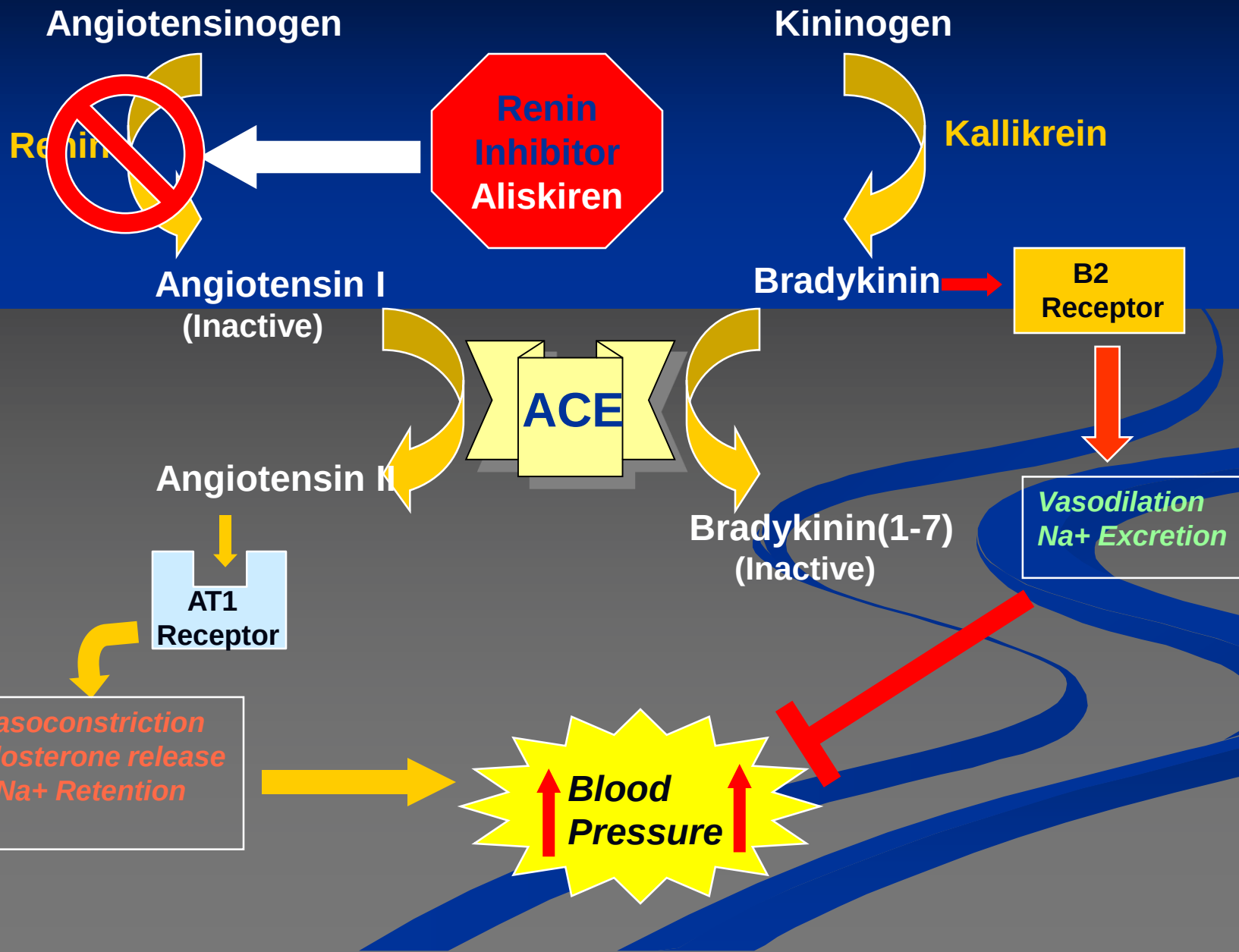
**Aliskirenul se livrează în comprimate 150 și 300 mg.**

- 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 cuplează cu proteinele plasmatică circa 47-51 %;**
- se elimină în principal sub formă de compus nemetabolizat prin scaun (91%);**
- T<sub>0,5</sub> constituie 34-41 ore.**

## Mecanismul de actiune:

- Aliskirenul, un unhibitor selectiv non-peptidic, interacționează cu centrul activ al reninei, preîntâmpinând interacțiunea acesteia cu angiotensinogenul și respectiv formarea angiotensinei I și apoi angiotensinei II.
- ca și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie se reduce nivelul angiotensinei II și efectele acesteia fără o creștere compensatorie a concentrației reninei în plasmă.
- Aliskirenul diminuează nivelul reninei în plasmă cu 50-80%.
- Efectul antihipertensiv se potențează la asocierea cu IEC, BCCa și diureticele. Manifestă efect cardioprotector și nefroprotector

## Other antihypertensive drugs that interfere with the Renin-Angiotensin System



## **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;

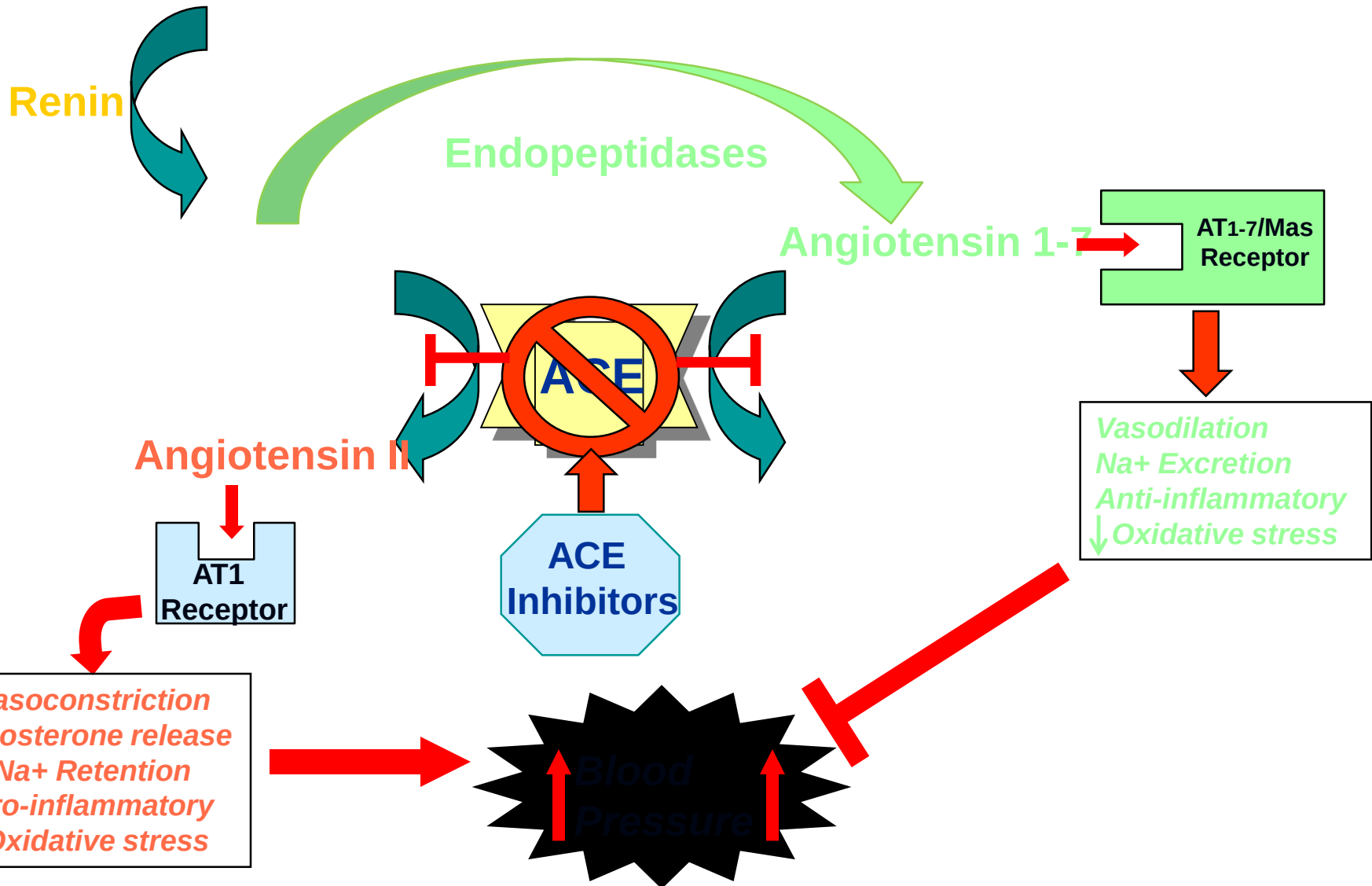
- erupții cutanate;
- diaree;
- hiperkaliemie;
- micșorare nesemnificativă a hemoglobinei și hematocritului.

**\*\*\* Inhibitori ai vasopeptidazei  
(inhibit. sintezei angiotenzinei II și endopeptidazei )**

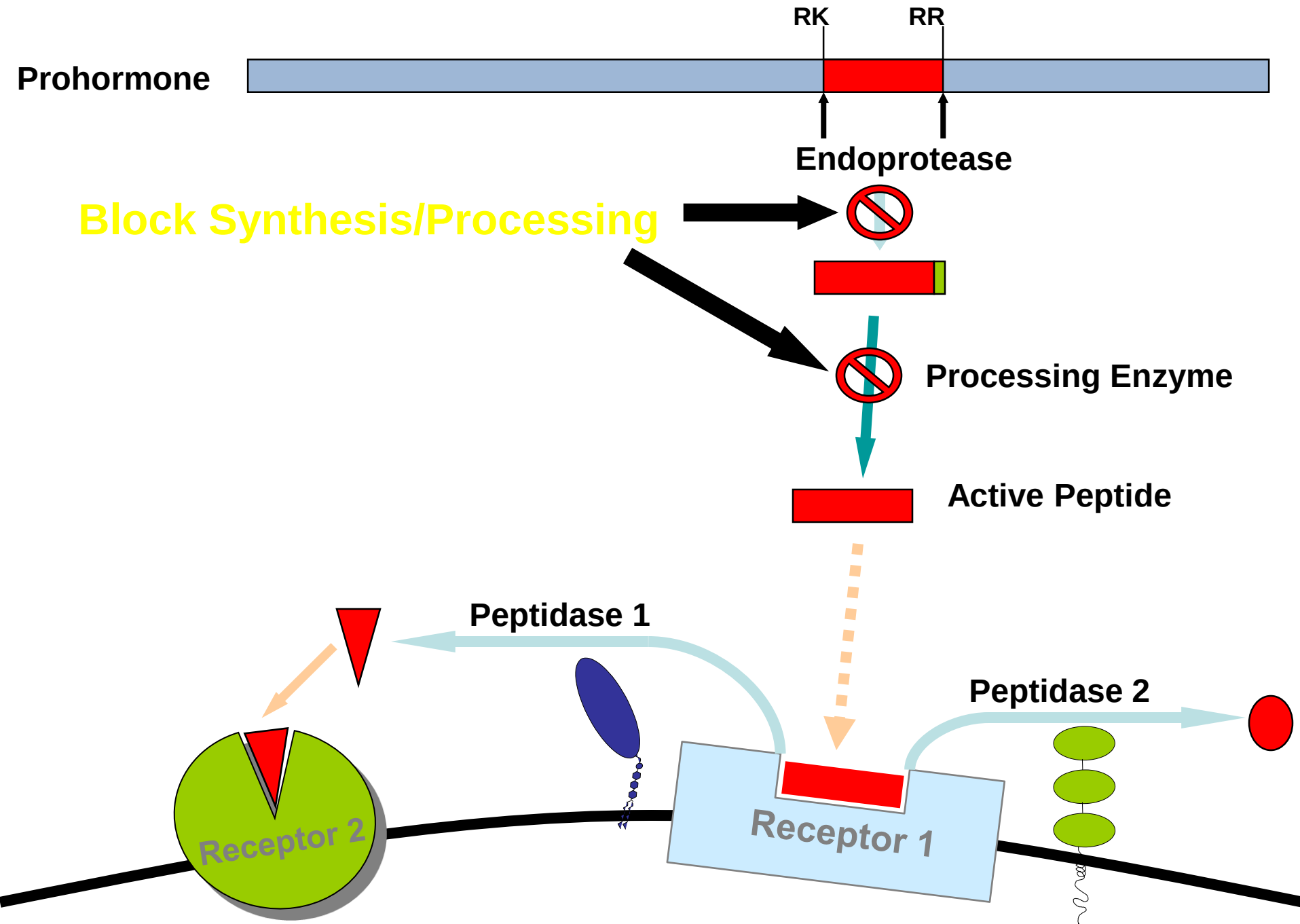
**\*\*\*Omapatrilatul, un inhibitor al zinc-metaloproteazelor ( enzimei de conversie a angiotenzinei și endopeptidazei neutre).**

- **\* Blochînd enzima de conversie a angiotenzinei se blochează formarea angiotenzinei 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 vasopeptidelor 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).**

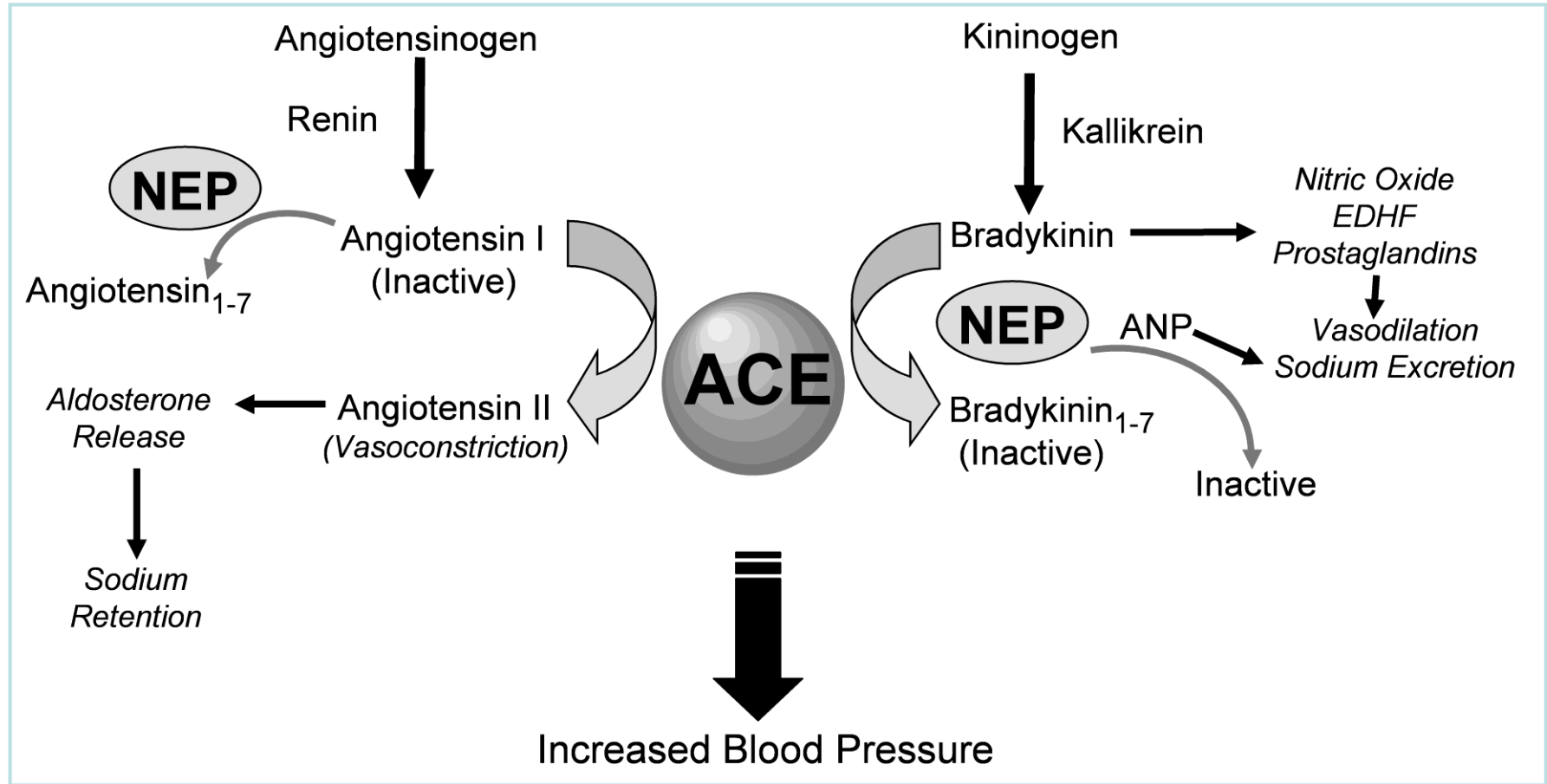
# Mechanism of Action of ACE Inhibitors II



# Strategies for Developing Therapeutic Agents



# The Renin-Angiotensin and Kallikrein-Kinin Systems



From: Skidgel RA and Erdös EG,  
Hypertension Primer, 4<sup>th</sup> Edition, Chap. A15,  
2008.



\* **F-cin.:** 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 glucuronoconjugare 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.

Inofensivitatea omapatrilatului rămâne a fi stabilită în studiile clinice randomizate.

### III REMEDIILE CU ACȚIUNE DIRECTĂ MIOTROPĂ ASUPRA MUSCULATURII VASELOR (VASODILATATOARE MUSCULOTROPE).

#### BLOCANTELE CANALELOR DE $\text{Ca}^{++}$

- \* 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.
- BCCa( anticalcice) blochează selectiv canalele de calciu lente L ( fixînduse 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);
- **diminua ischemia miocardică și riscul fibrilației ventriculare;**
- **efect antiaritmic** (consecință a deprimării țesutului nodal, precum și a ameliorării oxigenării miocardului).

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

# 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 (scăderea rezistenței periferice), verapamil (scăderea debitului cardiac);
- cardiopatie ischemică: diltiazem, nifedipină, verapamil;
- tahiaritmii supraventriculare (tahicardie atrială, flutter și fibrilație atrială): verapamil, diltiazem.

**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.

**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: cea 10%).

## Activatorii ai canalelor de potasiu (K<sup>+</sup>)

### 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

**MA:** 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, 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.

## **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).

## **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 sau lupus eritematos diseminat; apar la doze peste 200 - 300 mg / zi , administrate timp îndelungat, mai ales la indivizii acetilatori lenți; sunt reversibile.

**CI:** tahicardie, cardiopatie ischemică.

## **IV REMEDII CU INFLUENȚĂ ASUPRA METABOLISMULUI HIDROSALIN (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:**

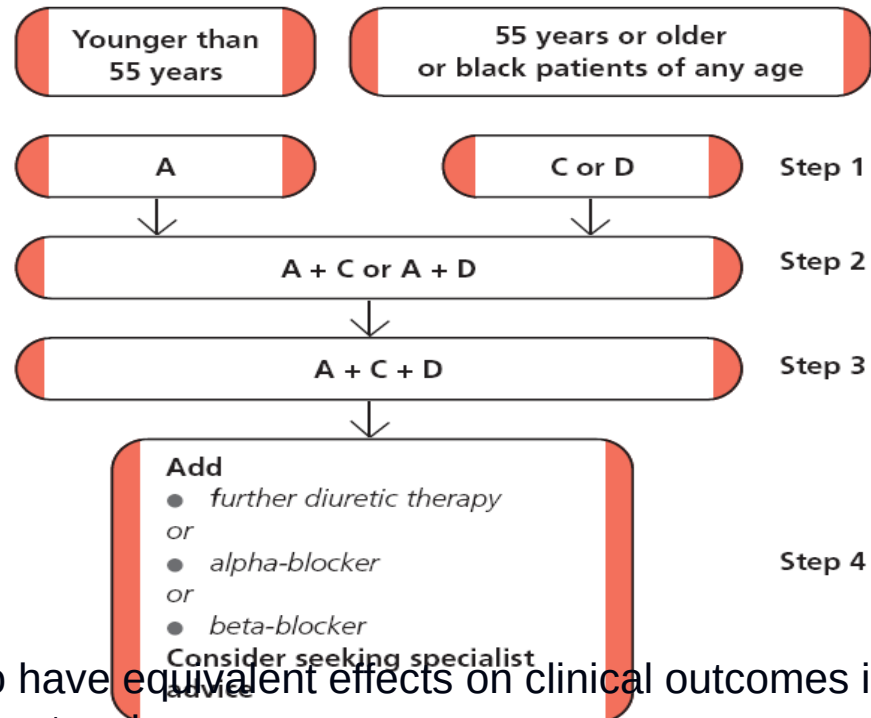
- Ca diuretice, în edeme;
- Ca antihipertensive, în HTA:
  - monoterapie, în formele incipiente de HTA; de elecție la vârstnici, în HTA sistolică și în cazurile cu valori scăzute ale reninei plasmatică;
  - asociere cu alte antihipertensive, în forme avansate de HTA.

## Choosing drugs for patients newly diagnosed with hypertension

### Abbreviations:

A = ACE inhibitor  
(consider angiotensin-II receptor antagonist if ACE intolerant)  
C = calcium-channel blocker  
D = thiazide-type diuretic

Black patients are those of African or Caribbean descent, and not mixed-race, Asian or Chinese patients



The GDG considered ACEi and ARBs to have equivalent effects on clinical outcomes in hypertension.

Over the lifetime of this guideline, the costs of ACEi and ARBs will probably become similar.

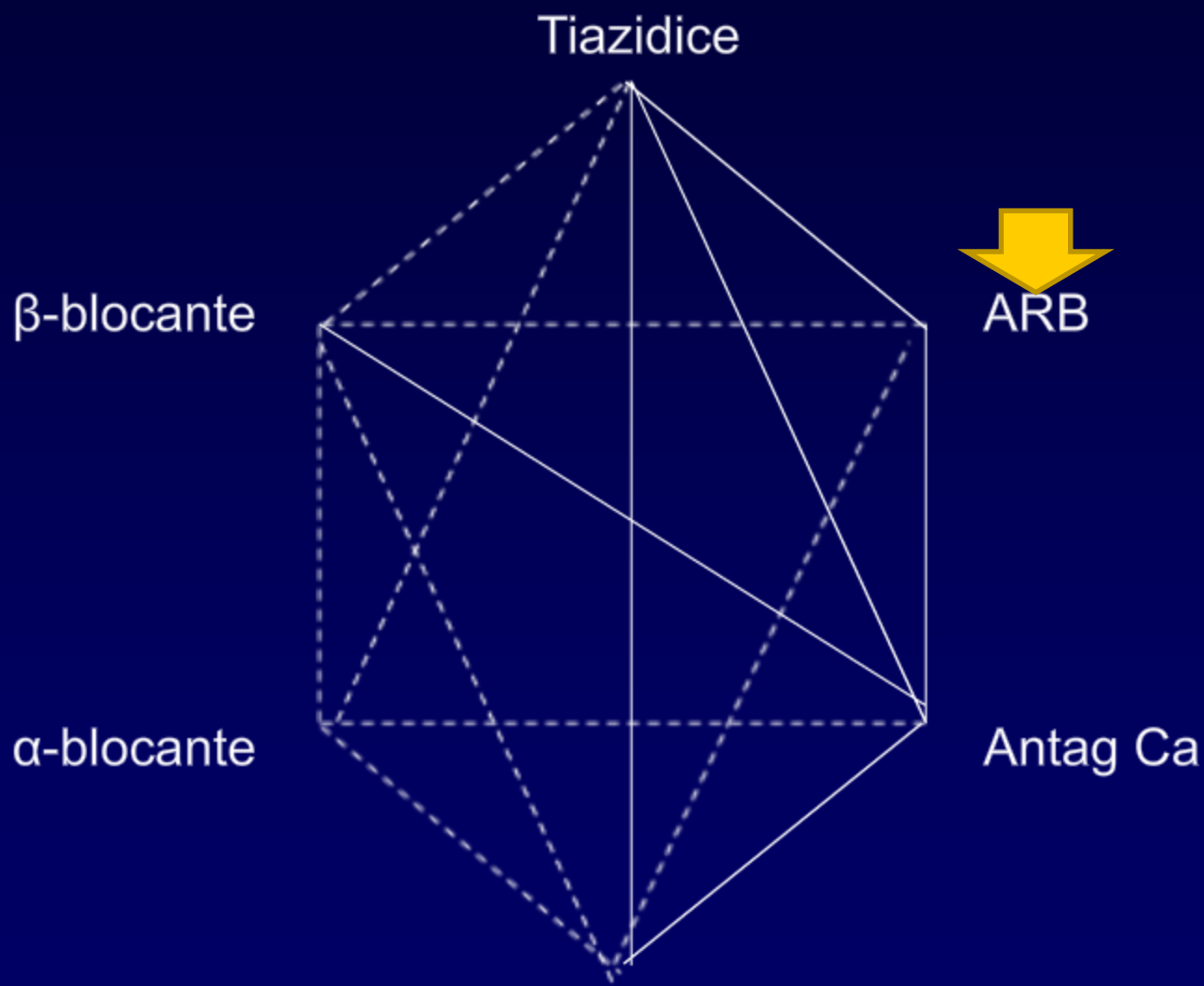


No evidence to support use of ACE + ARB combination



National Institute for Health and Clinical Excellence

# Tratamentul medicamentos





# ***Antiischemice cerebrale.***

## ***Antimigrenoase.***

- Conferențiar universitar, d.ș.m.
- Ecaterina Stratu



# Vasodilatatoarele cerebrale și periferice.

În patologia cerebrovasculară un loc aparte îl ocupă dereglările ischemice a creierului.

Patologia circulației cerebrale poate fi legată cu dereglări funcționale și organice:

- *Spasm vascular*
- *Embolii*
- *Tromboze*
- *Ateroscleroza vaselor*
- *Hemoragii*

Deseori o formă acută de dereglare a circulației cerebrale sunt:

- *Hemoragiile subarahnoidale și intracerebrale*
- *Hipertensiune arterială*
- *Angiome*
- *Anevrizme*

Unul din principiile profilactice și de tratament insuficienței circulatorii cerebrale este dilatarea vaselor cerebrale, deaceia se folosesc vasodilatatoare, care scad tonusul vaselor cerbrale și periferice.

# Vasodilatatoare antiischemice cerebrale

După D. Harchevici p.333-334

## I. Preparate ce influențează agregarea și coagulabilitatea sângelui

### A. Antiagregantele

- Acidul acetilsalicilic
- Ticlopidina

### B. Anticoagulantele

- Heparina și preparatele heparinei cu masa moleculară mică (fraxiparina)
- Sincumar
- Fenilina
- Warfarina

## II. Preparatele ce intensifică fluxul cerebral

### A. *Blocantele canalelor de calciu*

- **Nimodipina**
- **Cinarizina**
- **Flunarizina**

### B. *Derivați alcaloizilor din Vinca minor*

- **Vinpocetina (cavinton), vinpocetină, vincapan**

### C. *Derivați alcaloizilor secării cornute (ergot)*

- **Nicergolina (alfa AB), ergotamina, dihidroergotamina**

### D. *Derivații acidului nicotinic*

- **Xantinol nicotinat**

### *E. GABA și derivații lui*

- **Aminalon**
- **Picamilon**

### *F. Derivații alcaloizilor purinici*

- **Pentoxifilina**

### *G. Derivatul opioid izochinolinic*

- **Papaverina clorhidrat**
- *Derivați izotioureici* – **ravimig.**

## **III. Preparate ce influențează metabolismul cerebral.**

1. Nootrope (**piracetam, acidul gamaaminobutiric**)
2. Preparate ce influențează metabolismul cerebral (**cerebrolizina, tanakan, citicolină**)

**În ischemia cerebrală pe larg se folosesc alcaloizii din Vinca minor.**

**Vinpocetina-** Fd- posedă acțiune spazmolitică dilată vasele cerebrale. Mecanismul de acțiune nu este pe deplin elucidat, însă unii autori, consideră că preparatul blochează canalele neuronale de sodiu. Înafară de aceasta preparatul normalizează metabolismul în țesuturile cerebrale, scade agregarea trombocitelor, îmbunătățește circulația.

### Indicații:

- ictus cerebral
- insuficiență circulatorie cerebrală cronică
- în encefalopatie
- traume cerebrale
- dereglări vestibulocohleare

### Reacții adverse:

- hipotonie tranzitorie
- tahicardie
- reacții alergice

## ***Derivați ai alcaloizilor purinici (xantinei):***

**Pentoxifilina-** Ed- îmbunătățește circulația cerebrală, posedă efect vasodilatator moderat, scade agregarea trombocitelor, îmbunătățește microcirculația. Efectul vasodilatator este legat de blocarea receptorilor adenozinici. În afară de aceasta preparatul inhibă fosfodiesteraza și crește concentrația de AMPc- în trombocite. Îmbunătățește reologia sîngelui.



### Indicații:

- dereglări circulatorii cerebrale
- encefalopatii
- ictus
- dereglări a circulației periferice (sindromul Reino, endarteriită, angiopatie diabetică, ș.a.)

### Reacții adverse:

- vertij, greață, vomă, reacții alergice
- rar hipotonie

## Blocantele canalelor de calciu:

**Nimodipina**- blocant a canalelor de calciu preponderent asupra circulației cerebrale. Scade tonusul arteriolelor creierului, crește oxigenarea țesuturilor cerebrale.

### Indicații:

- ischemie cerebrală acută
- hemoragie subarahnoidală
- ischemie cerebrală cronică

Cinarizin

flunarizin



ateroscleroză



dereglări vestibulare



sechele a traumelor cerebrale

### Reacții adverse:

- durerea capului
- dereglări dispeptice
- hipotensiune
- efect sedativ

## Alcaloidul opioid izochinolinic:

**Papaverină-** Fd- spasmolitic de profil larg, inhibă fosfodiesteraza și crește concentrația de AMPc, scade conținutul de  $Ca^{++}$  intracelular, dilatând vasele sanguine, inclusiv cele cerebrale. Stimulează metabolismul neuronal.

### Indicații:

- dereglările circulatorii cerebrale și periferice
- pentru înlăturarea spasmelor vasculare

## ***Derivați din secara cornută: alfa- adrenoblocantele:***

**Nicergolina-** Fd- posedă efect  $\alpha$ - adrenoblocant și spazmolitic. Dilată vasele cerebrale și periferice, ameliorează microcirculația, intensifică captarea glucozei și oxigenului de către țesuturile nervoase

### ***Indicații:***

- dereglări a circulației cerebrale
- migrenă
- dereglări a hipodinamicii periferice
- ischemia arterii nervului optic

### ***Reacții adverse:***

- hipotenzie, vertij, eritem a feței, prurit, dereglări dispeptice.
-

- **Vasodilatatoarele periferice** –pot fi selectate din clasificarea susnumită următoarele grupe de preparate.

*Derivați alcaloizilor secării cornute (ergot)*

- Nicergolina

*Derivații acidului nicotinic*

- Xantinol nicotinat

*Derivații alcaloizilor purinici*

- Pentoxifilina

*Derivatul izochinolinic*

- Papaverina clorhidrat

*Diverse grupe*

- Sildenafil (viagra)

*Beta adrenomimetice*

- Izoxuprină

**Izoxuprin-** posedă acțiune miotropă directă și în măsură mai mică stimulează  $\beta$ - adrenoreceptorii. Posedă efect tocolitic.

Indicații:

- endarteriită obliterantă
- sindromul Reyno
- spasme vasculare
- ischemie cerebrală cronică

# **SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE CU ACȚIUNE ANTIMIGRENOASĂ**

## **Clasificare**

migrena fără aură (comună)  
migrena cu aură (mai rar - 20%)  
migrena complicată

## **Antimigrenoase**

În patologiile cerebrovasculare un loc aparte îl ocupă migrena. Ea este legată de disfuncția reglării vasomotoare. Mai des suferă femeile ( 75% cazuri). Apare migrena periodic cu accese de dureri pulsative unilaterale, care des este însoțită de greață, vomă, parestezii.





# Migrena - generalități

Migrena - afecțiune cronică, cu manifestări recurente de cefalee

- durată de la 4 la 72 ore,
- caracter pulsativ,
- de intensitate moderată sau severă,
- care alterează frecvent activitatea cotidiană și se amplifică la efort fizic.
- poate fi asociată cu grețuri, vomă, fonofobie și fotofobie
- este precedată uneori de fenomene neurologice focale tranzitorii  
= aură

# Migrena

## Mecanisme de producere

- Eliberare inițială de serotonină (vasoconstricție)
- Eliberarea presinaptică de neurotransmițători cu rol vasodilatator și proinflamator:
  - substanța P, NO, CGRP (calcitonin-gene-related-peptide)
    - Vasodilatație la nivel cerebral
    - Inflamație
    - Activarea patologică a sistemului trigeminal



## Durerea migrenoasă

- de factori neurogeni,
- vasculari și biochimici, declanșați în mod ciclic.



# Migrena

## Factorii de risc

- genetici (60% din cazuri)
- sexul feminin
- alimentari: alcool, cafea, ciocolată, brânza, glutamat de sodiu,
- fiziologici: prea mult sau prea puțin somn, stres, oboseală, activitate fizică intensă, perioada de ciclu la femei,
- de mediu:
  - zgomot,
  - schimbări în presiunea atmosferică,
  - altitudine ridicată,
  - mirosuri intense (parfum, fum),
  - expunere la modificări ale intensității luminoase.



# ANTIMIGRENOASE NESPECIFICE

- AINS
- ANALGEZICE MORFINICE
- ANTIEMETICE



# **CLASIFICARE PREPARATELOR UTILIZATE ÎN MIGRENĂ** **(D. Harchevici p.337-338)**

## **I. PREPARATE PENTRU CUPAREA ACCESELOR D MIGRENĂ**

### Alcaloizii din ergot și derivații lor

- Ergotamina
- Dihidroergotamina

### Derivații indolului

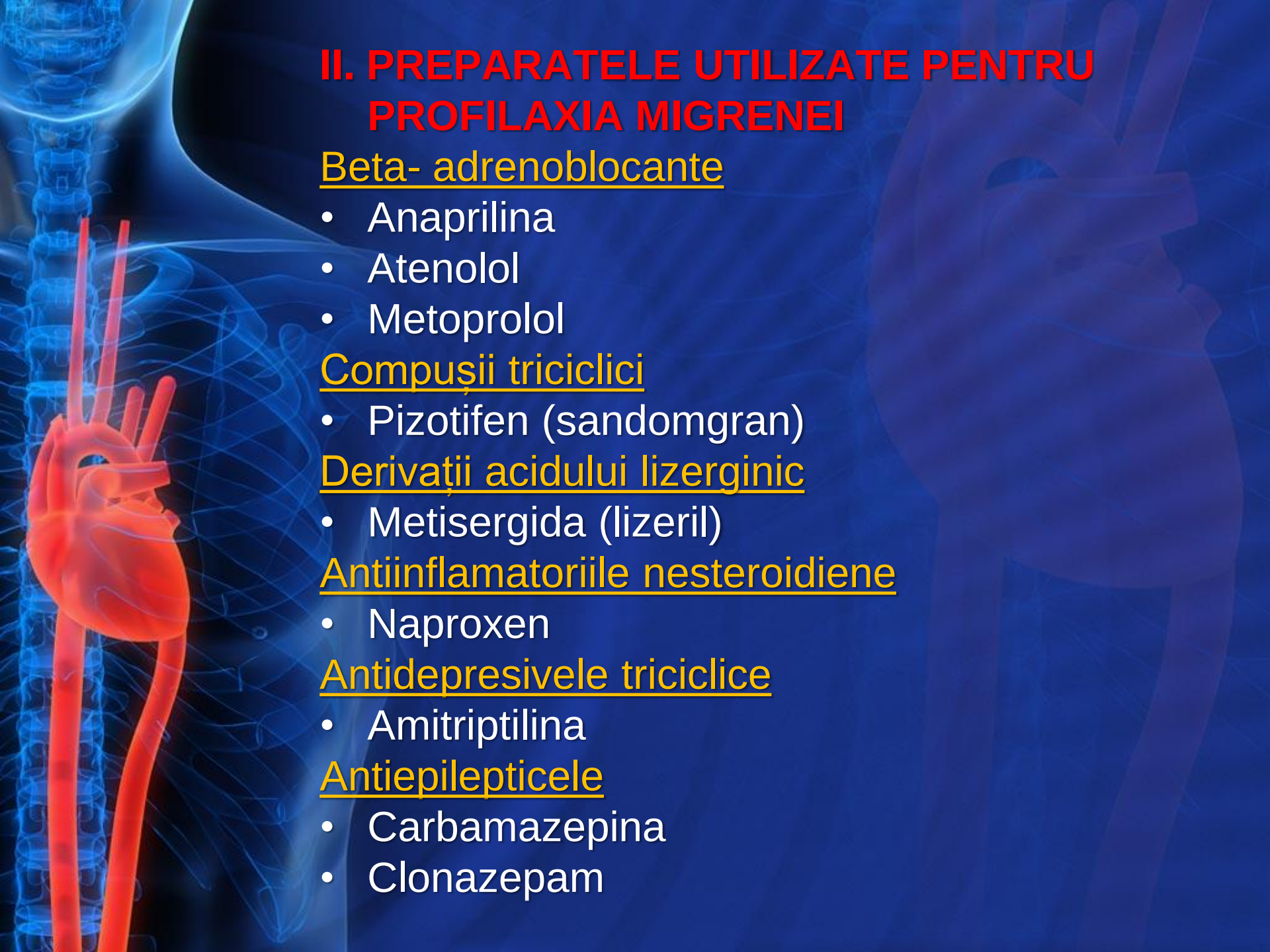
- Sumatriptan (imigran)

### Analgezicale neopioide antipiretice și antiinflamatorii

- Paracetamol
- Acidul acetilsalicilic
- Naproxen
- Indometacina
- Ibuprofen

### Antivomitiv (remedii adjuvante)

- Metoclopramida



## II. PREPARATELE UTILIZATE PENTRU PROFILAXIA MIGRENEI

### Beta- adrenoblocante

- Anaprilina
- Atenolol
- Metoprolol

### Compușii triciclici

- Pizotifen (sandomgran)

### Derivații acidului lizerginic

- Metisergida (lizeril)

### Antiinflamatoriile nesteroidiene

- Naproxen

### Antidepresivele triciclice

- Amitriptilina

### Antiepilepticele

- Carbamazepina
- Clonazepam



# ANTIMIGRENOASE NESPECIFICE

**AINS utilizate în tratamentul atacului migrenos**

| <b>Analgezice</b>    | <b>Doza și calea de administrare</b> |
|----------------------|--------------------------------------|
| Paracetamol          | Oral: 500-1000 mg la 4-6 ore         |
| Acid acetilsalicilic | Oral: 500-1000 mg la 4-6 ore         |
| Ibuprofen            | Oral: 400-800 mg la 4-6 ore          |
| Naproxen             | Oral și rectal: 250-500 mg la 12 ore |
| Acid tolfenamic      | Oral: 200 mg, repetat la 2-3 ore     |
| Diclofenac           | Oral și rectal: 50 mg la 8-12 ore    |
| Indometacin          | Oral și rectal: 150-200 mg/zi        |

# ANTIMIGRENOASE NESPECIFICE

Analgezice opioide în tratamentul atacului migrenos

| Analgezic opioid | Doza (mg)             |
|------------------|-----------------------|
| Codeina          | 20-200                |
| Dihidrocodeina   | 60-120                |
| Butorfanol       | 1→ 4mg/spray nazal    |
| Meperidina       | 50-100 mg i.m sau i.v |



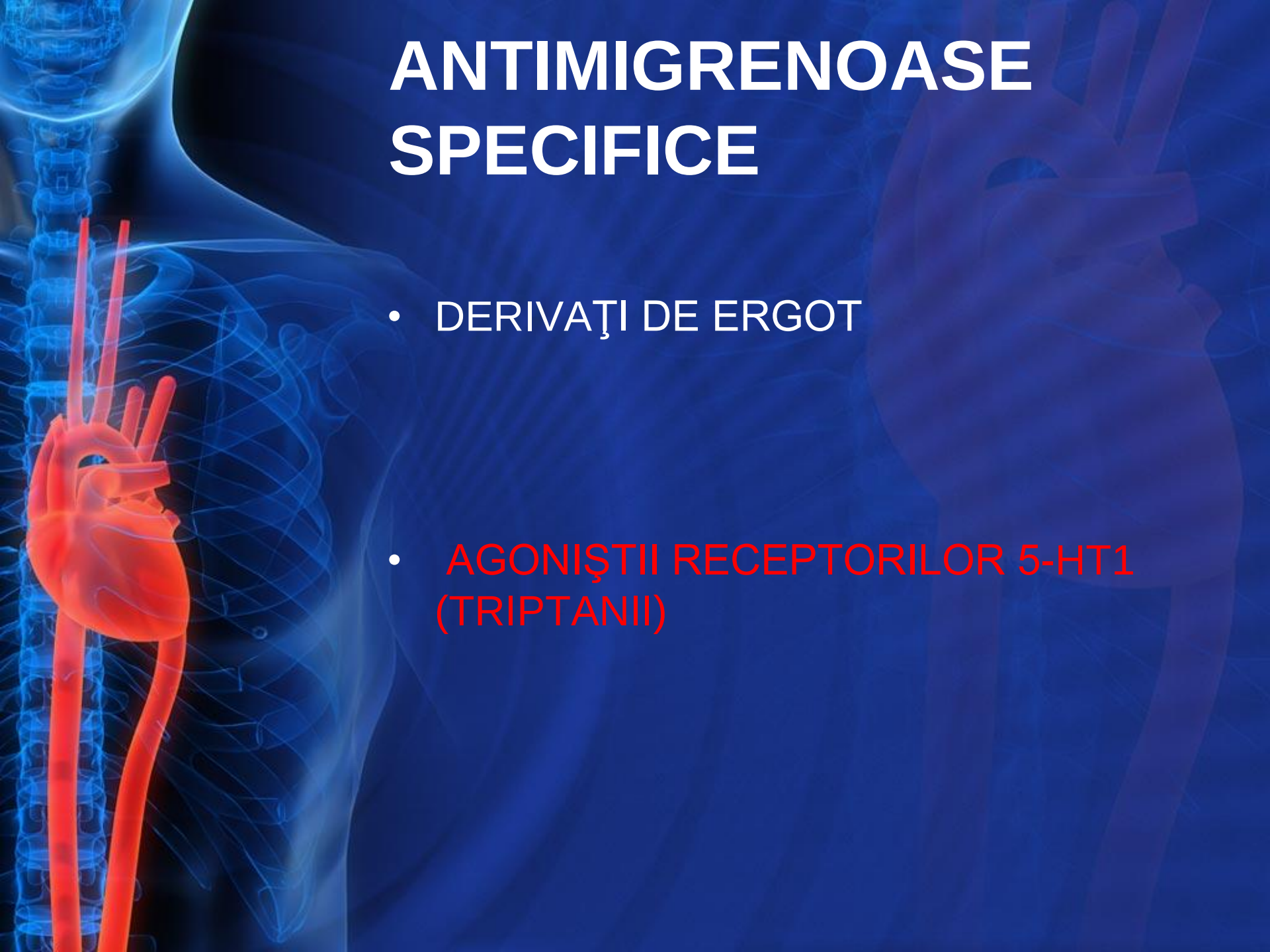
# ANTIMIGRENOASE NESPECIFICE

**Antiemetice folosite in tratamentul atacului migrenos**

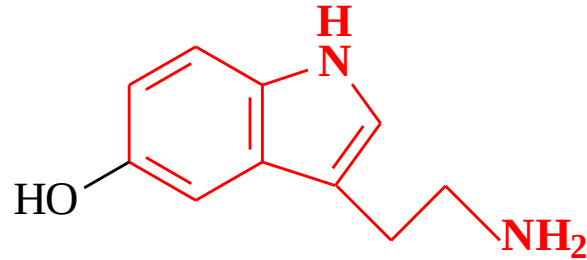
| <b>Antiemetice</b> | <b>Doza și calea de administrare</b>                  |
|--------------------|-------------------------------------------------------|
| Domperidon         | Oral: 20 mg la 4-8 ore<br>Rectal: 30-60 mg la 4-8 ore |
| Metoclopramid      | Oral: 10 mg la 8 ore<br>I. V.: 10 mg                  |
| Clorperazina       | I.M., I.V.: 1 mg/ kg                                  |
| Proclorperazina    | I.V. : 10 mg<br>Rectal: 25 mg                         |
| Haloperidol        | I.V.: 5 mg                                            |

# ANTIMIGRENOASE SPECIFICE

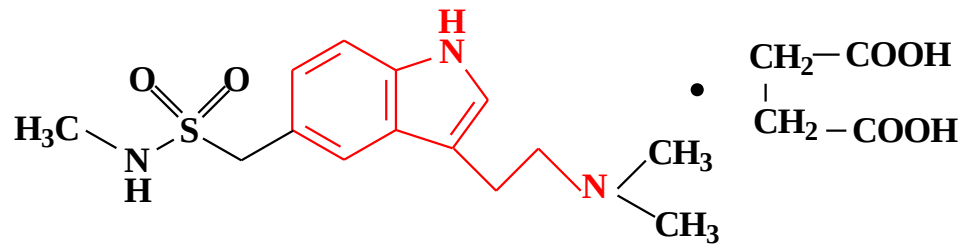
- DERIVAȚI DE ERGOT
- AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub>  
(TRIPTANII)



# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII)

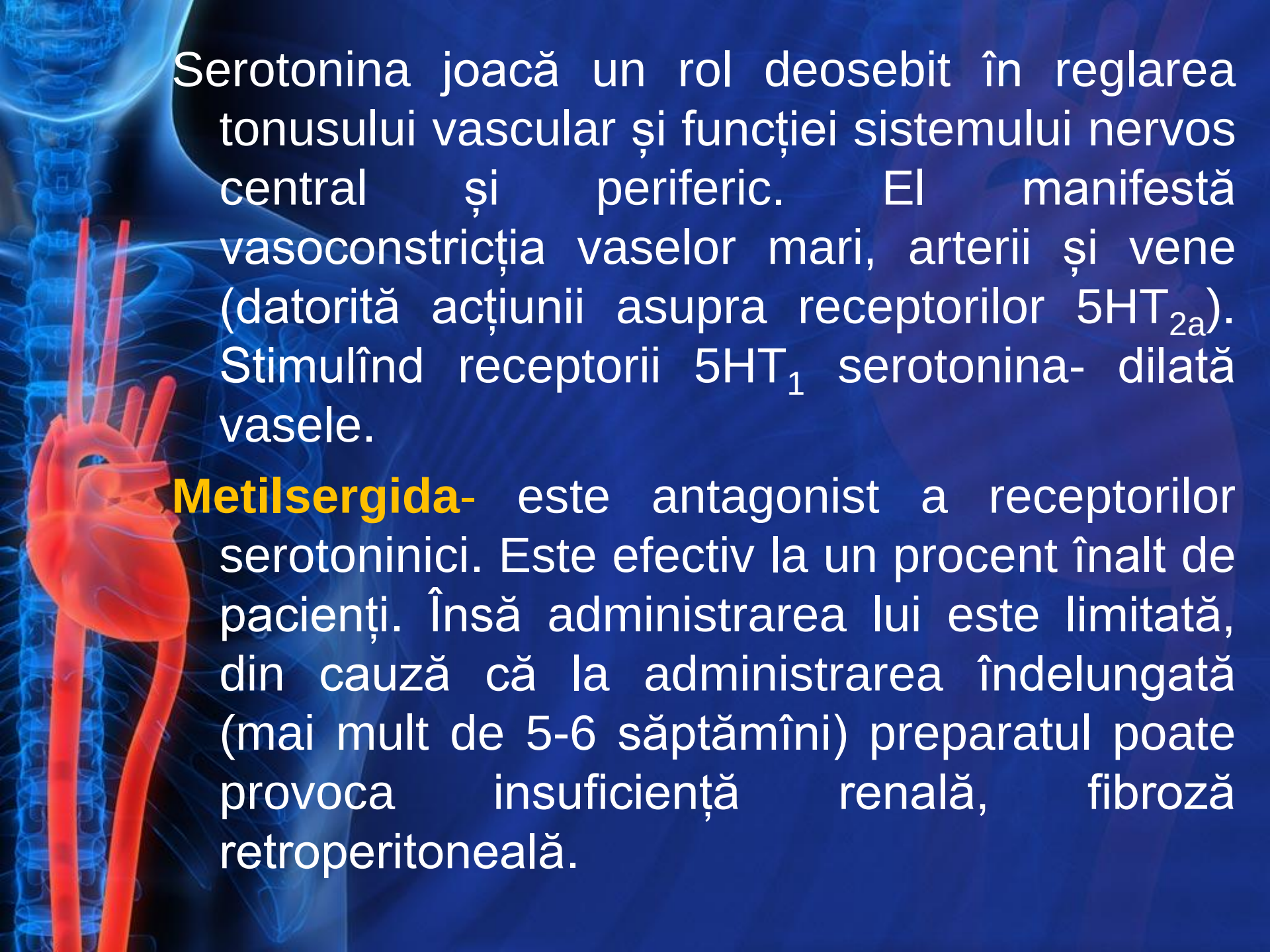


**Serotonina**



**Sumatriptan succinat**





Serotonina joacă un rol deosebit în reglarea tonusului vascular și funcției sistemului nervos central și periferic. El manifestă vasoconstricția vaselor mari, arterii și vene (datorită acțiunii asupra receptorilor  $5HT_{2a}$ ). Stimulând receptorii  $5HT_1$  serotonina- dilată vasele.

**Metilsergida-** este antagonist a receptorilor serotoninici. Este efectiv la un procent înalt de pacienți. Însă administrarea lui este limitată, din cauză că la administrarea îndelungată (mai mult de 5-6 săptămîni) preparatul poate provoca insuficiență renală, fibroză retroperitoneală.

- Astăzi este obținut un agonist selectiv a receptorilor serotoninici subtipul 5HT<sub>1D</sub> și 5HT<sub>1B</sub> , care se consideră că acești receptori ar juca un rol deosebit în patogeneza migrenei și posedă un efect pronunțat în cuparea acceselor de migrenă .

**Sumatriptan ( Imigran )- este un agonist selectiv al 5-HT 1A, receptorilor serotoninergici. Acestui tip de receptori serotoninici li se atribuie rolul principal în dereglările neurovasculare în migrenă. Preparatul contribuie la vasoconstricția vaselor cerebrale. Deasemenea preparatul stimulează și receptorii presinaptici micșorând eliberarea serotoninei, noradrenalinei și posibil a neuropeptidelor.**

# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII)

- **Acțiune:**

- Agonistă pe receptori 5-HT<sub>1</sub>
  - selectivitate pentru 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> și 5-HT<sub>1F</sub> de la nivelul vaselor sanguine extracerebrale și intracraniene vasoconstricție la nivelul carotidei (5-HT<sub>1B</sub>)
- Inhibare presinaptică a răspunsului inflamator trigeminovascular (inhibare directă a eliberării de neuropeptide proinflamatorii - 5-HT<sub>1D/1F</sub>).

# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub>

## SUMATRIPTANUL

- **Biodisponibilitate**
  - 96% (s.c.) (6 mg/doză)
  - 14% după administrarea orală (cpr. 25mg, 50 mg, 100 mg)
  - 17% intranazal (20 mg/doză)
- nivel plasmatic terapeutic după 30-90'
- T<sub>1/2</sub> : 2 ore
- legarea de receptori este reversibilă, efectele biologice fiind de scurtă durată → posibilitatea recurenței cefaleei în 24-48 de ore
- **Reacții adverse:** coronaroconstricție



- 
- Se utilizează cu scop de jugulare a acceselor de migrenă
  - **RA.**
  - Spasmează vasele coronariene
  - Greață
  - Vomă
  - Dereglări gustative
  - Amețeli
  - Senzație de căldură
  - Oboseală

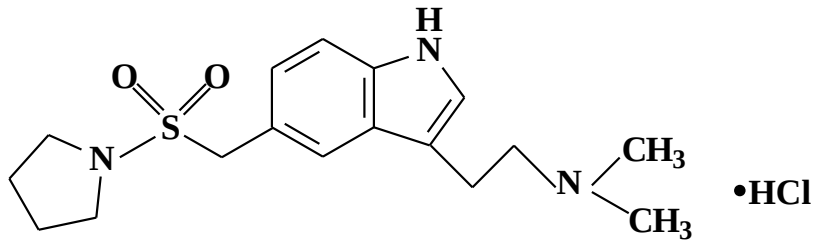


# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII)

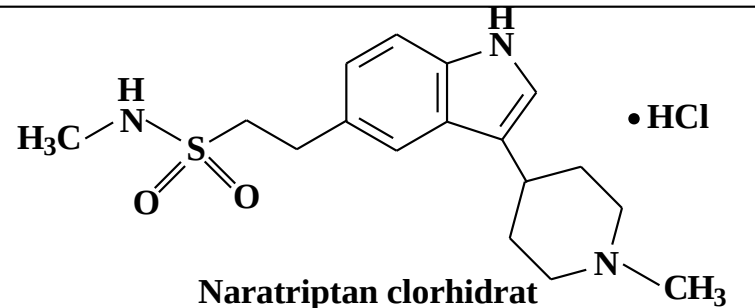
→ „TRIPTANUL IDEAL”

- **Biodisponibilitate** ↑ după administrarea orală (45-75%);
- Instalare rapidă a efectului (30-60 min.)
- **T<sub>1/2</sub>** ↑ ↔ durată lungă de acțiune și mai puține recurențe
- **Selectivitate** ↑ pentru teritoriul carotidian și vasoconstricție coronariană redusă
- **Liposolubilitate** ↑ ↔ penetranță sporită la nivelul BHE
- **Forme farmaceutice**
  - non-orale, non-invazive, cum ar fi spray intranazal - bine tolerat la pacienții care prezintă greață și care intră rapid în acțiune, similar cu forma de administrare subcutanată.

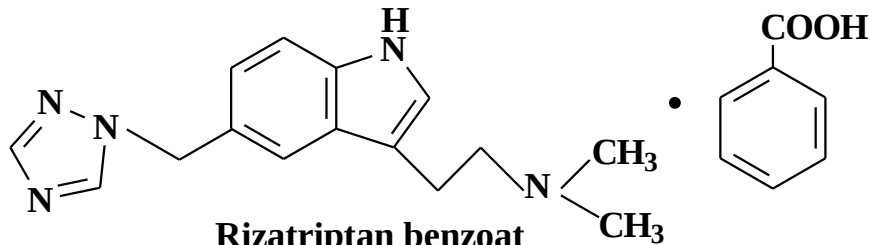
# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII – GENERAȚIA A II-A)



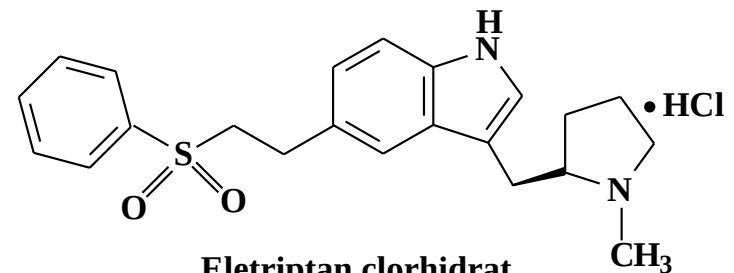
Almotriptan clorhidrat



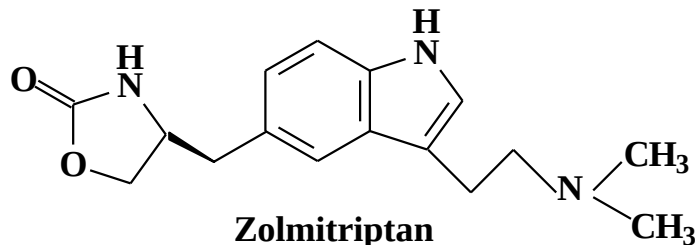
Naratriptan clorhidrat



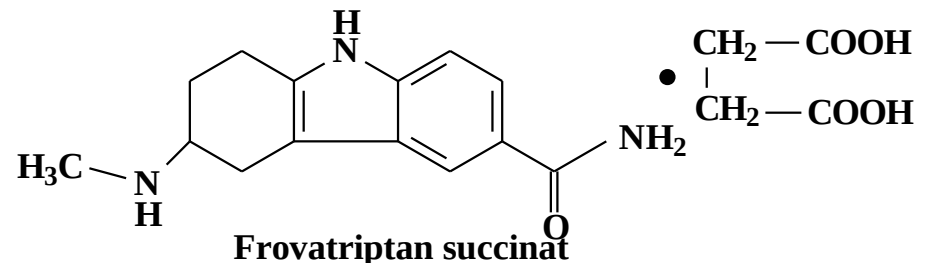
Rizatriptan benzoat



Eletriptan clorhidrat



Zolmitriptan



Frovatriptan succinat

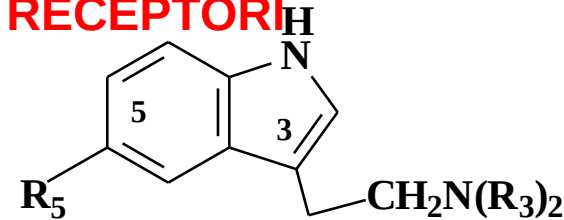
# TRIPTANI – GENERAȚIA A II-A

- **Avantaje:**
  - lipofilie crescută:
    - care le permite o mai bună traversare a barierei hematoencefalice
  - efect vasoconstictor selectiv:
    - **5-HT<sub>1B</sub>** de la nivel central (meninge) comparativ cu cei de la nivel coronarian

# TRIPTANII

## Relații structură - acțiune antimigrenoasă

- nucleul indol-3-alchilaminic → **SUPRAPUNERE PE RECEPTORI**



- natura substituenților din poziția 5 → **SELECTIVITATEA PE RECEPTORI**
- amină terțiară din poziția 3:
  - substrat în procesele de metabolizare sub influența MAO,
  - formarea de săruri solubile în apă:
    - condiționare în preparate cu administrare parenterală.
- substituienții din pozițiile 3 și 5 influențează lipofilia substanței:
  - poziția 3: azotul terțiar inclus în heterociclu → lipofilie crescută
  - poziția 3: catenă dimetilamino-etilică, poziția 5 fără catena metilen-sulfonamidică: lipofilie medie

# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII)

- **Indicații:**
  - tratamentul migrenelor (cu sau fără aură) de intensitate medie spre severă
  - forme moderate de migrenă care nu răspund la terapia cu analgezice sau AINS.
- **Contraindicații:**
  - ischemii vasculare cerebrale sau periferice
  - boala ischemică coronariană
  - HTA

# AGONIȘTII RECEPTORILOR 5-HT<sub>1</sub> (TRIPTANII)

- **Reacții adverse:**
  - oboseală, somnolență, stări de amețeală, grețuri și vărsături.
- **Interacțiuni medicamentoase.**
  - **Inhibitorii CYP3A4** (ketoconazol și alți conazoli, eritromicina, verapamil) cresc concentrațiile plasmatică ale triptanilor, prin reducerea metabolizării.
  - **ISRS** (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei)
  - **IMAO** - triptanii care sunt substrat pentru MAO (excepție naratriptan și eletriptan) nu se administrează concomitent sau într-un interval mai scurt de 2 săptămâni cu IMAO
  - **derivați de ergot** → intensificarea reacțiilor vasospastice.

# Triptani - specialități și posologie

| DCI                 | Sinonim                                    | Forma farmaceutică                                               | Dozaj/f. f.                                         | Doza/24h                          |
|---------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Sumatriptan</b>  | Imigran,<br>Imitrex<br>Sumacta,<br>Xibimer | Comprimate<br>Spray nazal<br>Supozitoare<br>Sistem unidoză. s.c. | 25,50 și 100 mg<br>20 mg/doză<br>5 și 20 mg<br>6 mg | 200 mg<br>40 mg<br>50 mg<br>12 mg |
| <b>Rizatriptan</b>  | Maxalat<br>Maxalat-<br>MLT                 | Comprimate<br>Comprimate<br>dezintegrabile oral                  | 5 și 10 mg<br>5 și 10 mg                            | 30 mg<br>30 mg                    |
| <b>Zolmitriptan</b> | Zomig<br>Zomig-ZMT                         | Comprimate<br>Spray nazal<br>Comprimate<br>dezintegrabile oral   | 2.5 și 5 mg<br>2.5 și 5 mg<br>2.5 și 5 mg           | 10 mg<br>10 mg<br>10 mg           |
| <b>Almotriptan</b>  | Axert                                      | Comprimate                                                       | 6.25 și 12.5 mg                                     | 25 mg                             |
| <b>Eletriptan</b>   | Relpax                                     | Comprimate                                                       | 20 și 40 mg                                         | 80 mg                             |
| <b>Naratriptan</b>  | Amerage<br>Naramig                         | Comprimate                                                       | 1 și 2.5 mg<br>2.5 mg                               | 5 mg                              |
| <b>Frovatriptan</b> | Frova<br>Fromena                           | Comprimate                                                       | 2.5 mg                                              | 5 mg                              |

# TERAPIA COMBINATĂ ÎN MIGRENĂ

- TRIPTANI
  - Efect vasoconstrictor
- AINS
  - Efect antiinflamator-analgezic



**TREXIMA:** Sumatriptan 85 mg  
Naproxen 500 mg



# TRATAMENTUL PROFILACTIC AL MIGRENEI

- **Se indică:**
  - În afare crizelor
    - pentru a reduce frecvența și severitatea atacurilor migrenoase anticipate.
  - La pacienții cu atacuri migrenoase frecvente:
    - 1>>> / lună  dizabilitate
    - Durează 3 sau mai multe zile
- Medicația simptomatică - contraindicată sau ineficientă

# TRATAMENTUL PROFILACTIC AL MIGRENEI

- **Beta-blocante:**
  - **Primă alegere** în profilaxia migrenei
    - la pacienții care migrena este asociată anginei pectorale sau hipertensiune arterială
  - **Reacțiile adverse:** stare de oboseală, somnolență, apatie, scăderea rezistenței la efort.
    - Propranolol: 40-400 mg/zi
    - Nadolol: 20-160 mg/zii
    - Metoprolol: 100-200 mg/zi
    - Atenolol: 25-100 mg/zi

# **TRATAMENTUL PROFILACTIC AL MIGRENEI**

- **Blocantele canalelor de calciu**
  - la pacienții cu HTA la care administrarea de beta-blocante este contraindicată
    - Verapamil: 160-320 mg/zi
- **Antidepresivele**
  - la pacienții cu depresie sau anxietate asociate migrenei
    - ADT: amitriptilina, nortriptilina, doxepin;
    - ISRS: fluoxetina, paroxetina, sertralina.

# **TRATAMENTUL PROFILACTIC AL MIGRENEI**

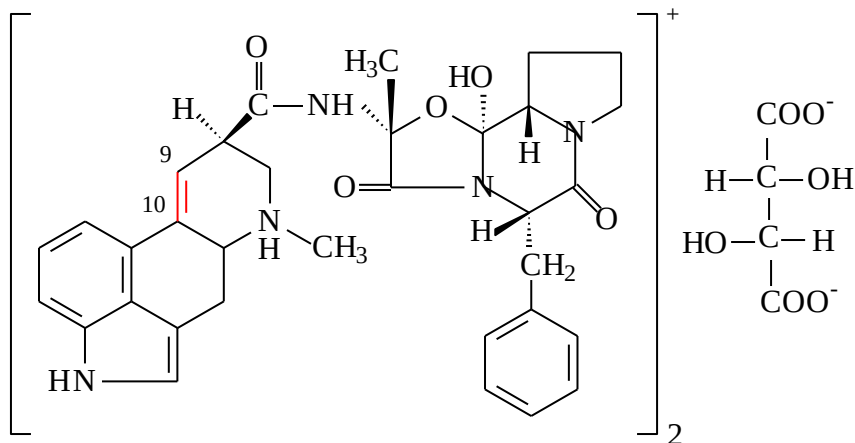
- **Anticonvulsivante**
  - Valproatul de sodiu: 500-1500 mg/zi
  - Gabapentin: 300-2400 mg/zi
  - Topiramat: 200-400 mg/zi
- **Antagoniștii receptorilor angiotensinei II**
  - Irbesartan: 75/150 mg/zi
  - Candesartan: 16 mg/zi
- **Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei**
  - Lisinopril: 20 mg/zi



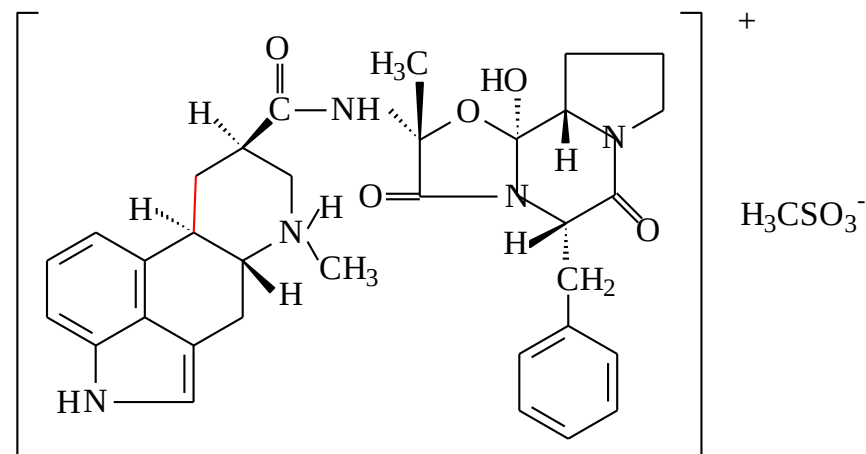
***Derivați izotioureici – ravimig*** - reprezintă un dietilfosfat S etilizotiuroniu

**Mec.** Inhibă nitric-oxid-sintetaza responsabilă de producerea oxidului nitric favorizând efectul substanțelor vasoconstrictoare  
-constrictă arterele carotidă fără a afecta fluxul sanguin cerebral.

# DERIVAȚI DE ERGOT

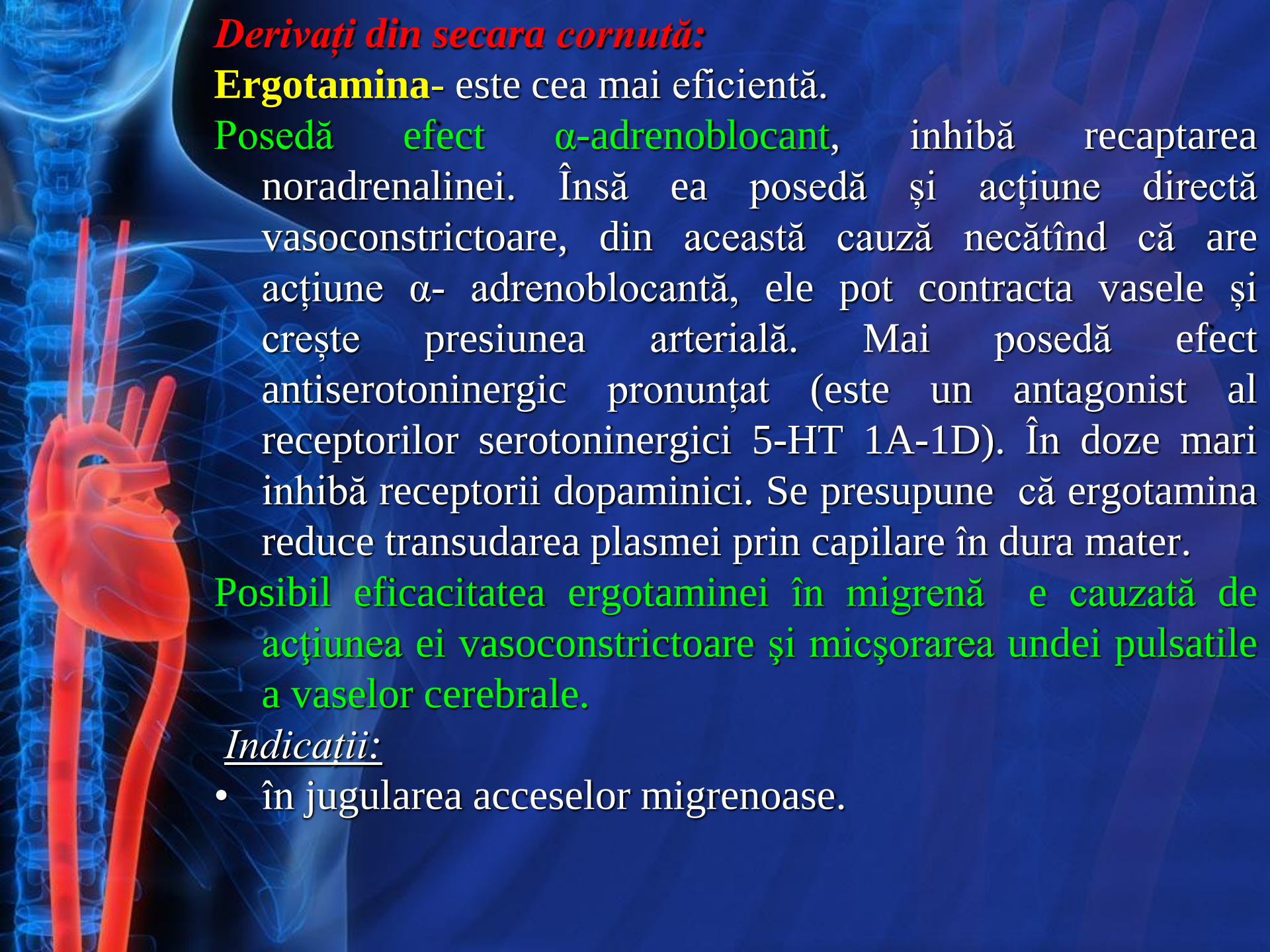


**TARTRATUL DE  
ERGOTAMINĂ**



**METANSULFONAT DE  
DIHIDROERGOTAMINA**





***Derivați din secara cornută:***

**Ergotamina-** este cea mai eficientă.

Posedă efect  $\alpha$ -adrenoblocant, inhibă recaptarea noradrenalinei. Însă ea posedă și acțiune directă vasoconstrictoare, din această cauză necătînd că are acțiune  $\alpha$ -adrenoblocantă, ele pot contracta vasele și crește presiunea arterială. Mai posedă efect antiserotoninergic pronunțat (este un antagonist al receptorilor serotoninergici 5-HT 1A-1D). În doze mari inhibă receptorii dopaminici. Se presupune că ergotamina reduce transudarea plasmei prin capilare în dura mater.

Posibil eficacitatea ergotaminei în migrenă e cauzată de acțiunea ei vasoconstrictoare și micșorarea unde pulsatile a vaselor cerebrale.

Indicații:

- în jugularea acceselor migrenoase.

## **Bibliografie:**

- **V.Ghicavîi, N.Bacinschii, Gh Gusuila, "Farmacologie", Chisinau, 2010**
- **D.Harchevici, " Farmacologie ", Moscova, 2002, 2010**
- **Aurelia Nicoleta Cristea, "Tratat de farmacologie ", Bucuresti, 2003**
- **Di Piro si col.: *Pharmacotherapy*. Editura McGraw-Hill, Med. Div. New York, 2005.**
- **Goodman-Gilman: *The pharmacological basis of therapeutics*. Editura McGraw-Hill, Med. Div. New York, 2001.**
- **Hall G.D., Reiss B.S.: *Appleton and Lange's Review of Pharmacy*. Sixth ed., 2003.**
- **Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Pharmacology, Churchill , Livingstone, Elsevier, 2007**





**Vă mulțumesc  
pentru atenția**