MEDICAMENTE VASODILATATOARE ȘI VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE (antihipertensive, antihipotensive)

**A. Actualitatea.** Conform datelor OMS, hipertensiunea arterială ocupă un loc primordial printre maladiile ce duc la invaliditate şi deces. Pentru tratamentul acestei patologii sunt folosite o gamă variată de medicamente ce necesită cunoştinţe profunde despre proprietăţile farmacologice ale medicamentelor antihipertensive.

O deosebită atenţie necesită și tratamentul hipotensiunii arteriale acute şi cronice, stări patologice frecvent întâlnite în practica terapeutică, chirurgicală etc. şi care solicită un tratament complex şi de urgenţă. Astfel, se impune o cercetare mai minuţioasă a preparatelor medicamentoase existente, precum şi elaborarea de medicamente noi, mai eficiente şi acceptabile în medicaţia stărilor hipotensive.

**B. Scopul instruirii.** Familiarizarea studenţilor cu proprietăţile farmacologice ale medicamentelor antihipertensive, antihipotensive cu formarea deprinderilor de selec­tare a celor mai eficiente preparate în tratamentul diferitelor for­me ale dereglării tensiunii arteriale.

# C. Scopuri didactice

a) Studentul trebuie **să cunoască:** prin­cipalele substanțe medicamentoase antihipertensive și antihipotensive, caracteristica lor generală, clasificarea, mecanismul de acţiune, formele medicamentoase şi căile de administrare, doze1e, in­dicaţiile, contraindicaţiile și reacţiile adverse.

b) Studentul trebuie **să poată:** prescrie medicamente necesar în toate formele medicamentoase și să indice preparatele medicamentoase vasodilatatoare sau vasoconstrictoare în diferite forme ale dereglarii tensiunii arteriale și stărilor de urgenţă.

#### D. Nivelul iniţial de cunoştinţe necesar pentru integrarea interdisciplinară

**Anatomia omului.** Sistemul cardiovascular (inima, arterele, venele şi capilarele). Particularităţile structurale ale vaselor sangvine. Arterele şi venele circuitului mare şi mic. Malformaţiile congenitale ale vaselor sangvine magistrale.

**Histologia.** Structura arterelor de tip mus­cular, musculo-elastic şi elastic. Importanţa funcţională a venelor de tip muscular şi fibros (amuscular).

**Fiziologia umană.** Hemodinamica. Viteza de circulaţie a sângelui. Circulaţia laminară şi turbulentă.Tensiunea arterială ca o constantă fiziologică a organismului. Sistemul funcţional de autoreglare a tensiunii arteriale (analiza componentelor centrale şi periferice). influ­enţa aferentă şi efectoare a centrilor vasomotori. Nervii vasomotori (constrictorii şi dilatatorii vaselor sanguine). Caracteristica şi particularităţile barore­ceptorilor sistemului vascular. Influenţa umorală asupra tonusului vascular (adrenalina, vasopresina, renina, angiotensina, hista­mina şi kininele).

**Biochimia.** Particularităţile metabolismului muşchilor netezi.

**Fiziopatologia.** Dereglarea tensiunii sanguine în cazul lezării receptorilor, centrelor şi proprietăţilor peretelui vascular. Patogenia hipertensiunii esenţiale, hipertensiunii simptomatice.

Insuficienţa circulatorie acută şi cronică. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Hipoten­siunea.

**Semiologia bolilor interne.** Hipertensiunea arterială. Noţiune despre hipertensiunea circuitului mic. Clasificarea hipertensiunii arteriale (HTA), formele clinice ale HTA. Principii generale de tratament.

**E. Întrebări pentru autoinstruire**

1. Clasificarea antihipertensivelor (medicamente neurotrope, musculotrope, prepara­tele medicamentoase ce reg1ează metabolismul hidrosalin, inhibitorii sistemului renin­-angiotensină-aldosteron).

2. Clasificarea preparatelor medicamentoase antihipertensive neurotrope ce micşorează tonusul simpatic.

a) Preparatele medicamentoase antihipertensive cu acţiune centrală. Mecanismele de acţiune şi efectele farmacologice. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

b) Ganglioplegicele. Clasifi­carea. Mecanismul de acţiune şi efectele. Indicaţiile. Complicaţiile şi profilaxia lor. Reacţiile adverse.

c) Simpatoliticele: Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Contraindicaţiile. Reacţiile ad­verse şi profilaxia lor.

d) α-adrenoblocantele: Cla­sificarea, mecanismul de acţiune, efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

e) β-adrenoblocantele: Clasifica­rea, mecanismul de acţiune, efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse şi profilaxia lor.

f) α,β - adrenoblocantele. Mecanismul de acţiune, efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

3. Preparatele antihipertensive musculotrope. Clasificarea.

a) Activatorii canalelor de potasiu. Meca­nismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

b) Donatori ai oxidului nitric: mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

c) Antagoniştii calciului. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

4. Diureticele ca antihipertensive. Mecanismul de acţiune. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

5. Preparatele antihipertensive cu influenţă asupra sistemului renină-angiotensin-aldosteron. Clasificarea vasopeptidazelor. Mecanismul de acţiune. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

a) Inhibitorii enzimei de conversie. Clasificarea. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

b) Blocantele receptorilor angiotensinici. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

c) Inhibitorii vasopeptidazelor. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

d) Antagoniştii reninei: mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile. Reacţiile adverse.

6. Preparatele medicamentoase folosite în jugularea crizelor hipertensive. Caracteristica lor.

7. Principiile generale de tratament al hipertensiunii arteriale.

8. Principiile de clasificare ale preparatelor antihipotensive (hipertensive).

9. Vasoconstrictoarele:

a) Simpatomimeticele. Clasificarea. Farmacocinetica.Mecanismul de

acţiune. Efectele. Indicaţiile, contra­indicaţiile, reacţiile adverse.

Caracteristica comparativă.

b) Alcaloizii din ergot şi derivaţii acestora. Farmacocinetica. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

c) Compuşii izotioureici. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

d) Vasoconstrictoarele musculotrope. Farmacocinetica. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

e) Psihostimulatoarele. Analepticele. Farmacocinetica. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

f) Tonizantele generale. Mecanismul de acţiune. Indicaţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

g) Particularități de acțiune și utilizare locală a vasoconstrictoarelor

10. Antihipotensive cu mecanism complex. Farmacocinetica.Farmacodinamia.

11. Antihipotensive cu acţiune permisivă. Particularităţile acţiunii.

12. Medicamentele antihipotensive care cresc debitul cardiac. Farmacocinetica. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indica­ţiile, contraindicaţiile. Reacţiile adverse.

13. Substituenţii de volum plasmatic. Mecanismul de acţiune. Efectele. Indicaţiile.

**F. Lucru de sine stătător** (se realizează în scris în procesul pregătirii)

**1.) Caracteristica succintă a medicamentelor obligatorii.**

**Pe verticală:** Denumirea preparatului. 1. Hidroclorotiazidă. 2. Captopril. 3. Diazoxid. 4. Hidralazină. 5. Nitroprusiat de sodiu. 6. Losartan. 7. Moxonidină. 8. Enalapril. 9. Dextran-70. 10. Dezoxicorticosteron acetat. 11. Angiotensinamidă. 12. Izoturon.

***Medicamentele cu acțiune referitoare la temă, să fie revăzute în compartimentele anterioare*:** 1. Clonidină. 2. Metildopa. 3. Prazosin. 4. Propranolol.. 5. Atenolol. 6. Nifedipină 7. Azametoniu. 8. Nebivolol. 9. Labetalol. 10. Cafeină benzoat de sodiu. 11. Epinefrină. 12. Norepinefrină. 13. Fenilefrină. 14. Carvedilol. 15. Dopamină.16. Ergotamină.

**Pe orizontală:** 1. Forma medicamentoasă. 2. Modul de admi­nistrare. 3. Dozele (maximă pentru o priză şi pentru 24 de ore, tera­peutică). 4. Mecanismul de acţiune: 5. Indicaţiile. 6. Contraindicaţiile. 7. Reacţiile adverse.

**2.) Exerciţii de receptură medicală**

**Să se prescrie** următoarele medicamente în toate formele medica­mentoase posibile. 1. Clonidină. 2. Metildopa. 3. Azametoniu.. 4. Propranolol. 5. Hid­roclorotiazidă. 6. Atenolol. 7. Captopril. 8. Diazoxid. 9. Hidralazină. 10. Nifedipină. 11. Nitroprusiat de sodiu. 12. Losartan. 13. Prazosin. 14. Nebivolol. 15. Enalapril. 16. Moxonidină. 17. Labetalol. 18. Carvedilol. 19. Epinefrină. 20. Norepine­frină. 21. Fenilefrină. 22. Ergotamină. 23. Cafeină benzoat de sodiu. 24. Do­pamină. 25. Dextran-70. 26. Dezoxicorticosteron acetat. 27. Izoturon. 28. Angiotensinamidă.

**Medicamente** **utilizate în (pentru):** criză hipertensivă, diagnosticul feocromocitomului, tratamentul feocromocitomului, hipertensiune arterială uşoară, hipertensiune arterială severă, hipertensiune arterială cu aritmii, hipertensiunea arterială cu hiperaldosteronism, hipertensiunea arterială cu hiperreninemie, hipotensiune arterială he­moragică, hipotensiune la supradozarea deprimantelor SNC, şoc car­diogen cu hipotensiune arterială, hipotensiune arterială rezistentă la simpatomimetice, hipotensiune ortostatică, şoc hipovolemic, hipotensiune arterială cronică.

3.) Teste (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.190-195)

4.) Caz clinic (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.197-198)

5.) Situații virtuale (Îndrumar pentru lucrări de laborator la farmacologie. Chişinău 2016, pag.190-195)

6.) Film didactic experimental şi virtual (în timpul seminarului: protocol, concluzii)

**7.) Tabele** (recapitularea cunoştinţelor)

*Tabelul 1*

**Influenţa preparatelor medicamentoase antihipertensive asupra tonusului vascular, debitului cardiac şi secreţiei de renină**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Parametrii | Tonus vascular | | Debitul cardiac | Secreţia de renină |
| Arterial | Venos |
| Clonidină |  |  |  |  |
| Azametoniu  Bromid |  |  |  |  |
| Rezerpină |  |  |  |  |
| Prazosină |  |  |  |  |
| Propranolol |  |  |  |  |
| Hidralazină |  |  |  |  |
| Diazoxid |  |  |  |  |
| Nifedipină |  |  |  |  |
| Verapamil |  |  |  |  |
| Nitroprusiat de sodiu |  |  |  |  |

Notă: pentru completarea tabelului utilizaţi următoarele semne:

“↑” – majorare, “↓” – micşirare, “-“ – lipsa efectului.

*Tabelul 2*

**Reacţiile adverse ale antihipertensivelor miotrope**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Reacţii adverse | Hidralazină | Diazoxid | Nitroprusiat de sodiu | Nifedipină | Verapamil |
| Cefalee |  |  |  |  |  |
| Hiperemia pielii |  |  |  |  |  |
| Tahicardie |  |  |  |  |  |
| Bradicardie |  |  |  |  |  |
| Hipotensiune ortostatică |  |  |  |  |  |
| Edemul membrelor inferioare |  |  |  |  |  |
| Constipaţii |  |  |  |  |  |
| Sindrom reumatoid acut |  |  |  |  |  |
| Hiperglicemie |  |  |  |  |  |
| Sindrom "de suspendare" |  |  |  |  |  |

Notă: prezenţa efectului indicaţi prin semnul “+”.

*Tabelul 3*

**Caracteristica comparativă a clonidinei şi moxonidinei**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parametrii comparativi | | Clonidina | Moxonidina |
| Mecanismul acţiunii | Stimularea α2-adrenoreceptorilor centrali |  |  |
| Stimularea receptorilor imidazolinici -I1centrali |  |  |
| Utilizarea | Cuparea crizelor hipertensive |  |  |
| Terapia sistematică a HTA |  |  |
| Reacţii adverse | Efect sedativ-hipnotic evident |  |  |
| Xerostomie |  |  |
| Sindrom "de suspendare" |  |  |

Notă: prezenţa efectului notaţi cu semnul “+”

*Tabelul 4*

**Caracteristica comparativă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) şi blocantelor receptorilor angiotenzinici**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Parametri comparativi | | IEC | Blocantele receptorilor angiotenzinici |
| Conţinutul în sânge | Angiotensina II |  |  |
| Aldosteronul |  |  |
| Noradrenalina |  |  |
| Bradikinina |  |  |
| Prostaglandina E2 |  |  |
| Utilizare | Tratarea HTA |  |  |
| Tratarea IC |  |  |
| Reacţiile adverse | Tuse uscată |  |  |
| Erupţii cutanate |  |  |
| Edem angioneurotic (Quinke) |  |  |
| Vertij |  |  |

Notă: pentru completarea tabelului utilizaţi următoarele semne:

“↑” – majorare, “↓” – micşorare, “-“ – lipsa efectului, “+” – prezenţa.

*Tabelul 5*

**Medicamente utilizate în hipotensiunea arterială. Mecanismul lor de acţiune**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Medicamente | Hipotensiune arterială acută | Hipotensiune arterială cronică | Şoc cardiogen | Mecanismul de acţiune |
| Cafeină benzoat de sodiu |  |  |  |  |
| Izoturon |  |  |  |  |
| Dopamină |  |  |  |  |
| Angiotensinamidă |  |  |  |  |
| Dezoxicorticosteron acetat |  |  |  |  |
| Epinefrină |  |  |  |  |

Notă: prezenţa utilizării preparatului indicaţi prin semnul “+”.

**8.) Probleme:**

În condiţii experimentale s-au modelat următoarele variante ale hipertensiunii arteriale:

1. Imobilizarea animalelor cu dezvoltarea unui stress
2. Stimularea nervilor simpatici cu vasoconstricţie periferică şi tahicardie
3. Producerea unei vasoconstricţi prin administrarea substanţelor cu acţiune asupra musculaturii netede
4. Prin stimularea aparatului juxtaglomerular al rinichilor
5. Dezvoltarea unei tumori a medulosuprarenalelor
6. Administrarea angiotensinei II

Ce grupe şi preparate veţi selecta pentru tratamentul hipertensiunii arteriale produse?

Care este mecanismul de acţiune al acestor preparate?

Un pacient ce a suportat un accident rutier a fost internat de urgenţă în secţia terapie intensivă. Tensiunea arterială era 60/20 mmHg, frecvenţa contracţiilor cardiace – 140 bătăi/minut, pO2 – 75%.

Indicaţi pacientului medicamentele posibile pentru mărirea valorilor tensiunii arteriele.

Explicaţi mecanismele de acţiune ale medicamentelor selectate.