

# Preparatele Venotrope, angioprotectoare și antimigrenoase





Bolile venoase sunt foarte frecvente si afecteaza 30-50% din populatia adulta

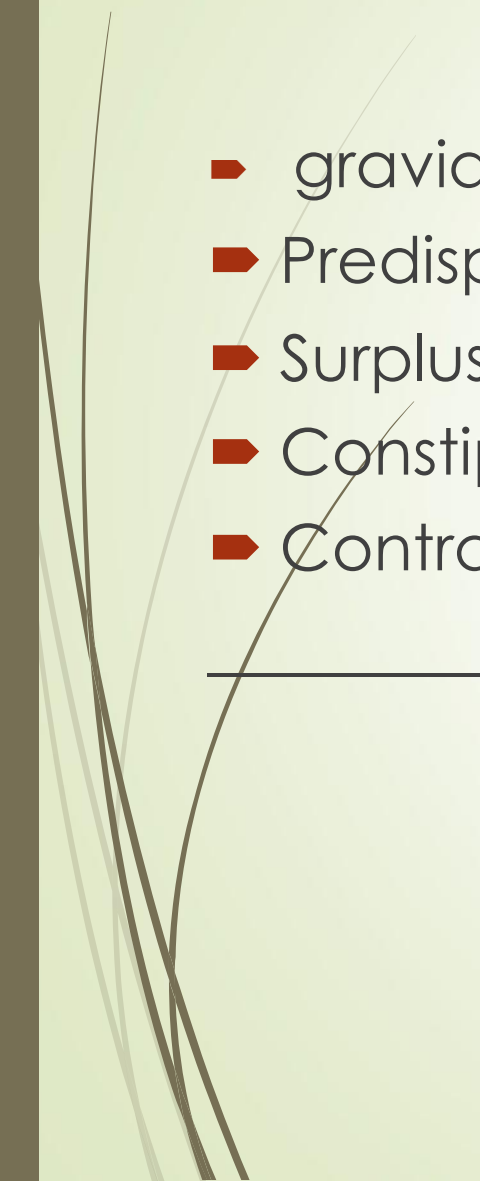
- Manifestarile clinice si gravitatea acestor boli este diferita: de la simpla jena sau defect estetic pana la dureri intense, invaliditate sau chiar deces instantaneu.
- Bolile venelor se produc la nivelul venelor tuturor tesuturilor si organelor, dar manifestarile patologice cele mai frecvente sunt la urmatoarele niveluri:
  - Venele membrelor inferioare:
    - Boala varicoasa
    - Boala tromboembolica
    - Malformatiile venoase
  - Venele membrului superior:
    - Tromboflebita membrului superior



# Introducere

- Venele pelviene:
  - Varice
  - Tromboflebita
- Venele hemoroidale:
  - Hemoroizi
  - Tromboflebita hemoroidală
  - Prolapsul hemoroidal
- Sistemul venei porte:
  - Tromboza de vena portă
  - Cavernomul
  - Hipertensiunea portală
- Venele cerebrale:
  - Tromboflebita sinusului cavernos

# Factorii de risc și incidența lor



|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| ■ graviditatea și nașterile | 97%   |
| ■ Predispoziția genetică    | 46%   |
| ■ Surplus ponderal          | 20.6% |
| ■ Constipații cronice       | 14.5% |
| ■ Contracepția hormonală    | 12.3% |

---

В.Ю.Богачева (2010).

# Hiperprogesteronemia

- Micșorează tonusul musculaturii netede a venelor;
  - Reduce excitabilitatea venelor;
  - Dereglează metabolismul în peretele venos cu degradarea fibrelor de collagen și elastice
- 
- *Deschiderea masivă a anastomozelor arterio-venoase;*
  - *Creșterea presiunii în venele subcutanate și intracutanate a membrelor inferioare*

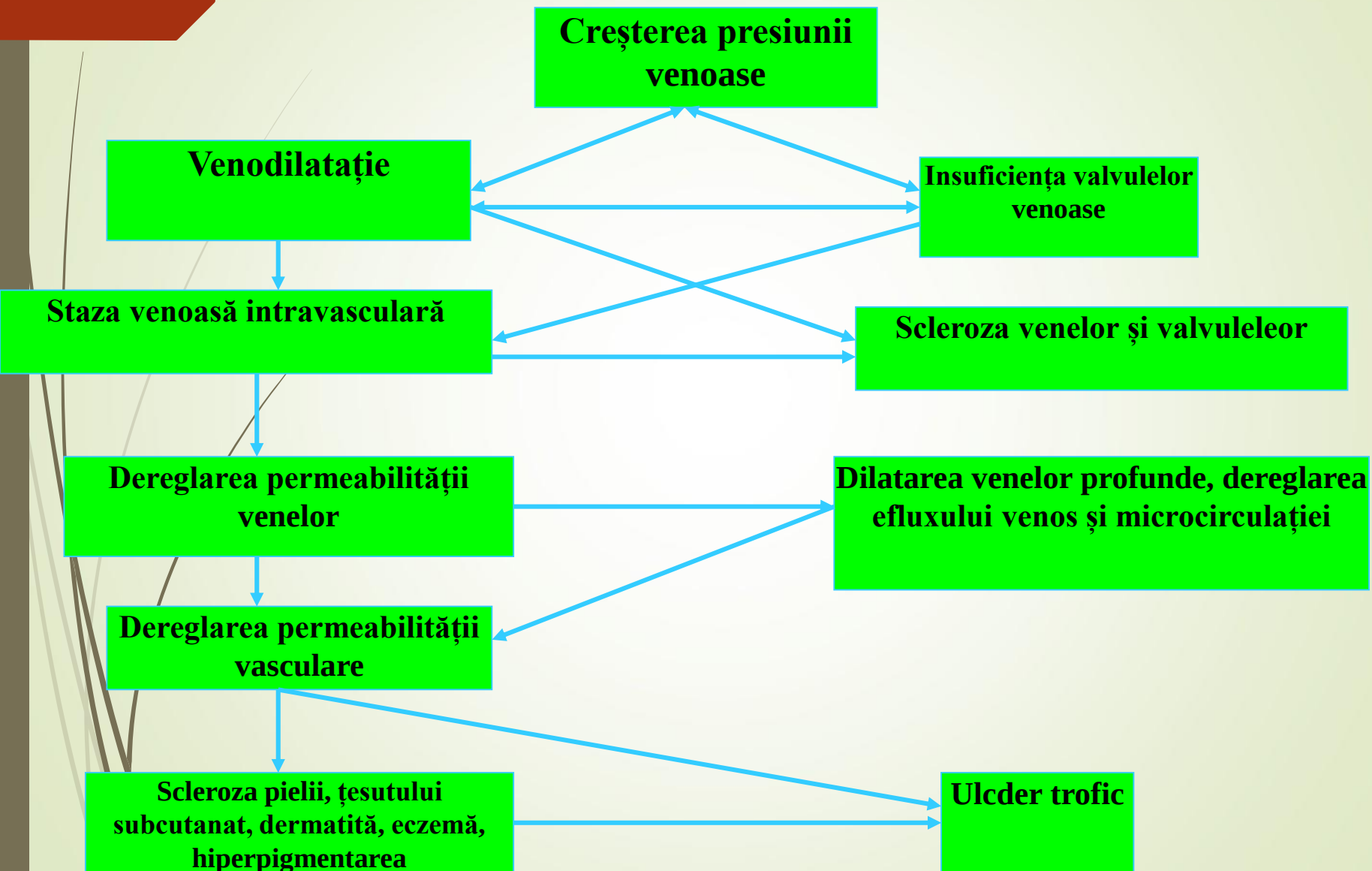
# Hiperestrogenemia

- Produce hipertrofia intimei interne și medii a venelor
- Produce descuamarea endoteliului;
- Crește fluxul arterial în arterele uterine



*Contribuie la majorarea efluxului venos în venele ileace interne  
ce produce obstacol funcțional la efluxul venos din venele  
iliace externe*

# Patogeneza insuficienței venoase







*Varice ale membrelor inferioare*





*Ulcere trofice ale gambei*

# **I**nsuficiența **V**enoasă **C**ronică

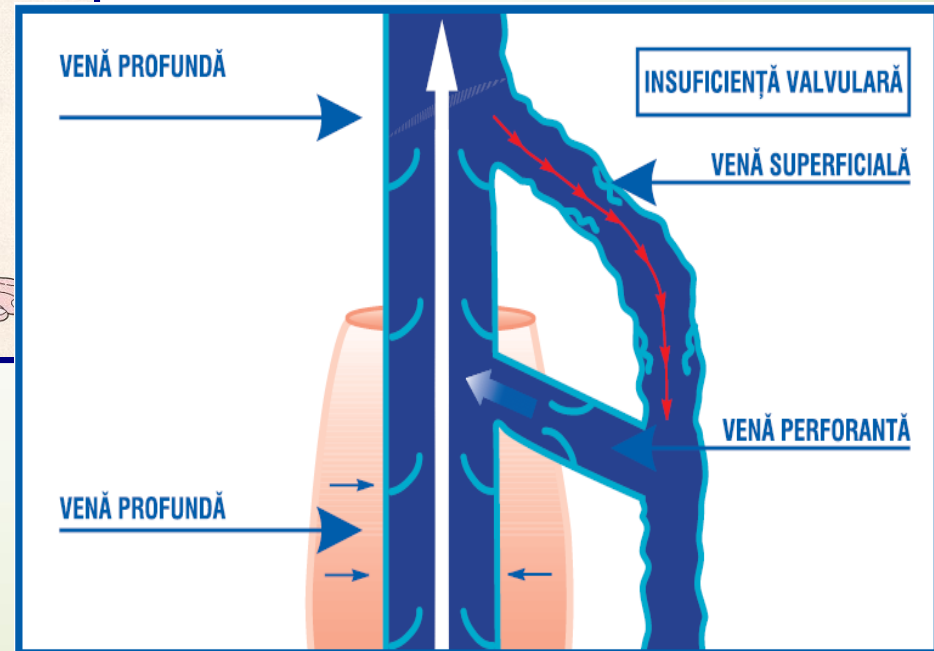
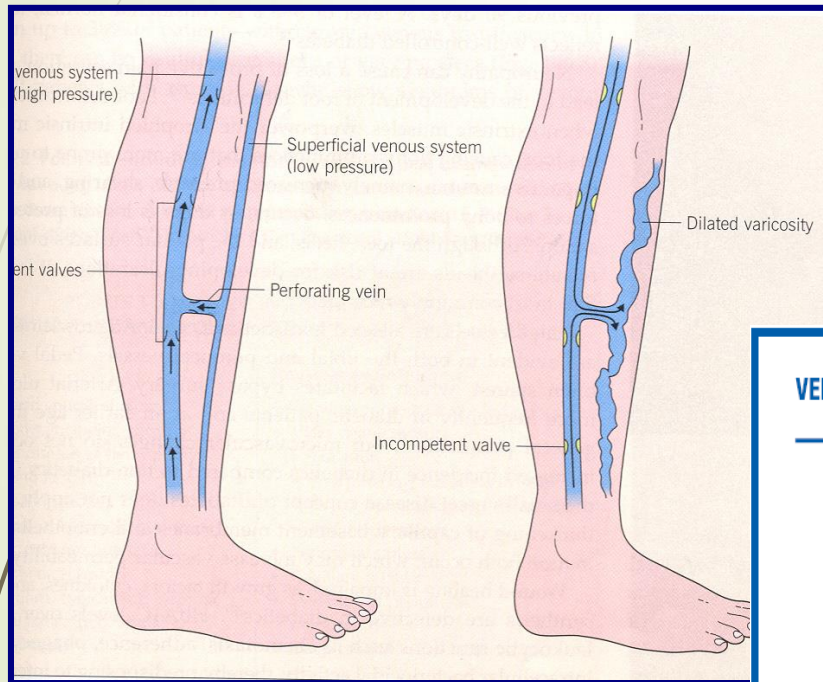
## **Definiție:**

*Stadiul de **decompensare** a circulației venoase la nivelul membrelor inferioare, cu **simptome** și **semne** clinice produse de **hipertensiunea venoasă** ca rezultat al **anomaliilor** structurale și funcționale venoase.*

*A.E. Nicolaides*

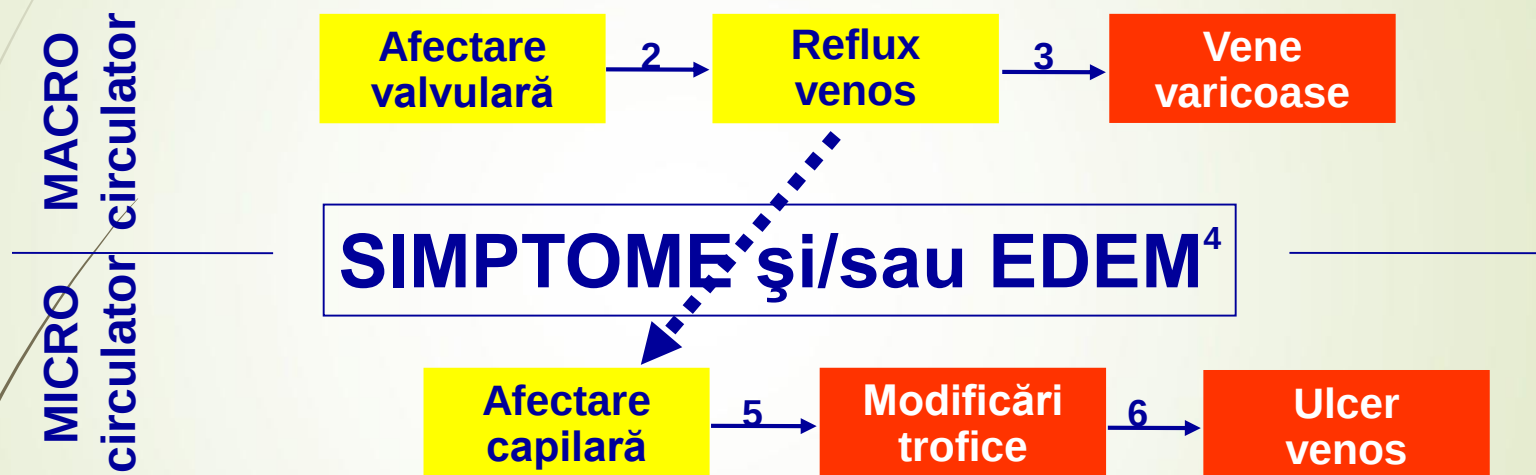
# I Insuficiența V Venoasă C cronică

## Fluxul venos la nivelul membrului inferior



# I nsuficiența V enoasă C ronică

*Patologie evolutivă, la nivel MACRO- și MICROcirculator*



- *Refluxul venos* rezultat datorită *valvelor* venoase devenite *incompetente* conduce la *creșterea presiunii venoase*, remodelarea peretelui venos și apariția venelor varicoase și a stazei venoase;
- Modificările hemodinamice se propagă la nivel microcirculator determinând *creșterea presiunii capilare*, edem, hipoxie tisulară, modificări trofice și ulcerații.

# Preparate venoactive

## aspecte fiziologice

- ▶ Venele, ca și arterele, sunt innervate de sistemul adrenergic.
- ▶ În vene sunt alfa (1 și 2) și beta (2)-adrenoreceptori.
- ▶ Alfa-1-adrenoreceptorii se situează pe membrana postsinaptică a terminațiilor adrenergice și sunt excitați de noradrenalina ce se elimină din membrana presinaptică.
- ▶ Alfa-2-adrenoreceptorii sunt postsinaptici, dar localizați extrasinaptic (lipsiți de innervația simpatică) și excitați de catecolaminele din sânge (eliberate din medulosuprarenale sau administrate ca preparate).
- ▶ Alfa-2-adrenoreceptorii sunt și presinaptici, iar la excitarea lor se inhibă eliberarea mediatorilor.
- ▶ Beta-2-adrenoreceptorii postsinaptici sunt localizați în intima vasculară și la excitarea lor de catecolaminele circulante are loc dilatarea venelor. În același timp beta-2-adrenoreceptorii pot fi și presinaptici cu micșorarea eliberării mediatorilor din membrana presinaptică.

# Preparate venoactive

## aspecte fiziologice

- În reglarea tonusului venelor participă și factorii humoral.
- substanțele endogene cu efect vasoconstrictor deosebit: adrenalina, noradrenalina, angiotensina II, vasopresina, neuropeptida Y, prostaglandina F2alfa, tromboxanul, endotelinele.
- Substanțe endogene cu efect vasodilatator: adrenomedulina, acetilcolina, bradichinina, peptida intestinală vasoactivă (VIP), histamina, peptidele natriuretice (B și C), NO, PGI<sub>2</sub>, purinele (adenozina, ATP).
- dopamina, serotonina, PGE<sub>2</sub> și PGD<sub>2</sub> pot provoca atât vasoconstricție, cât și vasodilatație.



# Clasificarea preparatelor

## I. Preparatele ce dilată venele:

### A. venodilatatoarele:

- donatorii de NO – nitroglicerina, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, molsidomina
- alfa-1-adrenoblocantele – prazosina, doxazosina, terazosina etc.
- Simpatoliticele - guanetidina

### B. arterio-venodilatatoarele:

- donatorii de NO – nitroprusiat de sodiu
- inhibitorii enzimei de conversie – captopril, enalapril, lizinopril etc.
- Blocantele receptorilor angiotensinici – losartan, valzartan, irbezartan etc.
- Alfa-2-adrenomimeticele centrale – clonidina, moxinidina, guanfacina etc.
- Ganglioblocantele – trepiriu, azametoniu, trimetafan etc.
- Alfa-1și 2-adrenoblocantele – fentolamina, tolazolina, fenoxibenzamina
- Beta-adrenomimetice – izoprenalina
- Inhibitorii fosfodiesterazei (tip III) - milrinona

# Clasificarea preparatelor venotrope sau venoactive.

## II. Preparatele cu acțiune constrictoare (tonizantă) și protectoare asupra venelor

### A. venoconstrictoare (venotonizante):

alfa-adrenomimetice – fenilefrina, etilefrina, midodrina etc.

Alcaloizii dihidrați ai secării cornute – dihidroergotamina, dihidroergotoxina, dihidroergocriptina, vasobral (alfa-dihidroergocriptina+cafeina)

### B. venoprotectoare:

rutozidele și derivații lor – rutina, troxerutina, venoruton, ascorutina etc.

Preparatele din Gingo biloba – extracte din frunze (bilobil, memoplant etc.) și combinate (gincor forte etc.)

Preparatele sintetice – dobesilat de calciu

# Clasificarea preparatelor venotrope sau venoactive.

## **C. preparate cu acțiune mixtă (venotonică și venoprotectoare):**

- bioflavonoidele – detralex, diosed-C, diovenor etc.
- Preparate din fructele de caștan – escina, escuzan, reparil, venoplant, anavenol etc.
- Preparatele ce conțin ruscozide - ciclo-3-fosfat
- Extract din semințe de struguri – endotelon
- Preparate sintetice - tribenozid

# Clasificarea preparatelor venotrope sau venoactive.

## III. Preparatele utilizate pentru sclerozarea venelor:

- decilat (trombovar), polidocanol (etoxiscleron)

## IV. Preparatele utilizate pentru profilaxia și tratamentul trombozelor venoase:

### a) **anticoagulantele**

- directe : heparina, nadroparina, enoxaparina, sulodexid etc.
- indirecte: warfarina, etilbiscumacetat, fenindiona etc.

### b) **fibrinoliticele** – streptokinaza, alteplaza, urokinaza, nasaruplaza etc.

### c) **antiagregantele** – acidul acetilsalicilic, clopidogrel, ticlopidina, dipiridamol etc.

### d) **preparatele ce ameliorează reologia** – pentoxifilina etc.

# Preparatele cu acțiune venotonică și venoprotectoare

**BIOFLAVONOIDELE:** Preparatele ce conțin diosmină, hesperidină și acid ascorbic – Diosed – C

Componentele preparatului exercită acțiune:

- venotonică (venoconstrictoare);
- venoprotectoare;
- angioprotectoare;
- antioxidantă;
- antiinflamatoare;
- regeneratoare;
- imunomodulatoare;
- de ameliorarea a proprietăților reologice.

# BIOFLAVONOIDELE

## Acțiunea venotonică (venoconstrictoare) se datorează:

- crește nivelul noradrenalinei în peretele vascular → ↑ capacității contractile a venelor (în primul rând de calibru mic) → ↑ efluxului venos. → ↓ stazei venoase și limfatice (crește peristaltismul vaselor limfatice care drenează limfa în sistemul venos);
- inhibă activitatea COMT (catecol-O-metiltransferaza), enzimă ce inactivează noradrenalina;
- ↑ conținutul proteinei contractile (actinei) în miocitele venelor, ce preîntâmpină și oprimă procesul de degenerare a peretelui venelor;
- majorează sensibilitatea proteinelor contractile ale venelor la ionii de calciu și intensifică contractilitatea miocitelor;
- potențează efectul vasoconstrictor al adrenalinei, noradrenalinei și serotoninei;
- diminuează moderat activitatea fosfodiesterazei.



# BIOFLAVONOIDELE

## Acțiunea venoprotectoare se realizează prin:

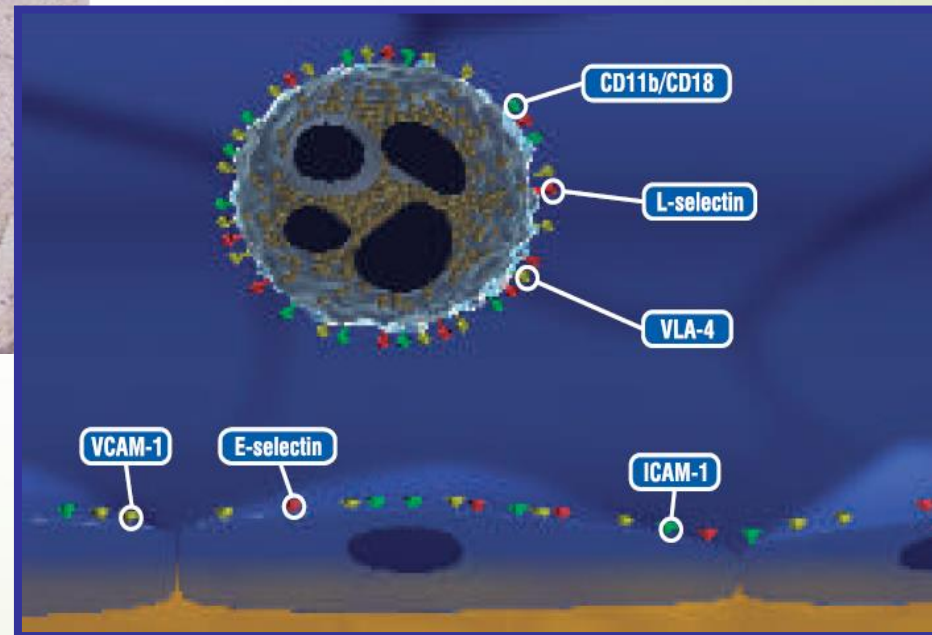
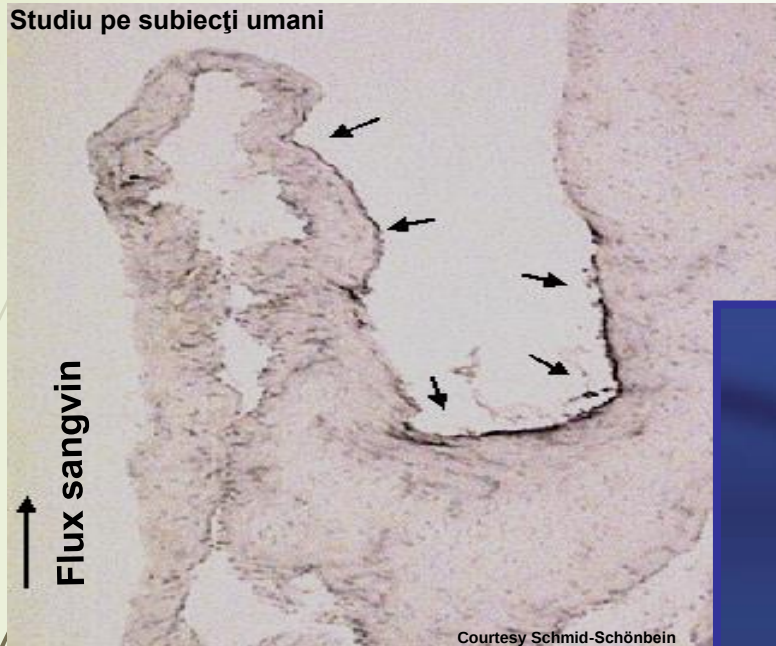
- **preîntâmpină și/sau înlătură afectarea endoteliului vascular de agresiunea neutrofilelor și eliberarea enzimelor lizozomale. În staza și hipertensiunea venoasă se activează neutrofilele și monocitele. Neutrofilele lezează endoteliul în rezultatul adeziunii și migrării prin peretele vascular în țesuturi.**
- **diosmina și hesperidina ↓ nivelul imunoglobulinelor → ↓ adeziunea leucocitelor la endoteliu și eliberarea citokinelor, leucotrienelor, radicalilor liberi, enzimelor proteolitice → la înlăturarea dereglărilor microcirculației și modificărilor trofice în țesuturi;**
- **Inhibă hialuronidaza (preponderent acidul ascorbic) → ↓ scidează acidul hialuronic → ↓ permeabilității vasculare și stabilizarea (protecția) vaselor,**
- **↑ presiunea parțială a  $O_2$  și o ↓ pe cea a  $CO_2$  în țesuturi → ↓ hipoxiei tisulare, ponderii proceselor anaerobe și acumularea produselor intermediare ce produc acidoză.**

# BIOFLAVONOIDELE

## Acțiunea antiinflamatoare se datorează:

- Inhibă COX-2 și sinteza prostaglandinelor (PGE2 etc.) și tromboxanilor (TrB2);
- ↓ eliberarea mediatorilor inflamației (PG, leucotriene);
- ↓ formarea leucotrienelor prin inhibarea lipooxidării;
- Blochează formarea histaminei, serotoninei;
- ↓ sinteza nitroxidsintetazei inductibile (iNOS) cu diminuarea nivelului NO;
- Manifestă activitate anticomplementară cu ↓ producerii factorilor ce cresc permeabilitatea vaselor și stimulează migrarea leucocitelor, factori implicați în stadiile precoce ale inflamației.

# Interacțiunea leucocite-endoteliu, un rol major în etiologia IVC<sup>7</sup>

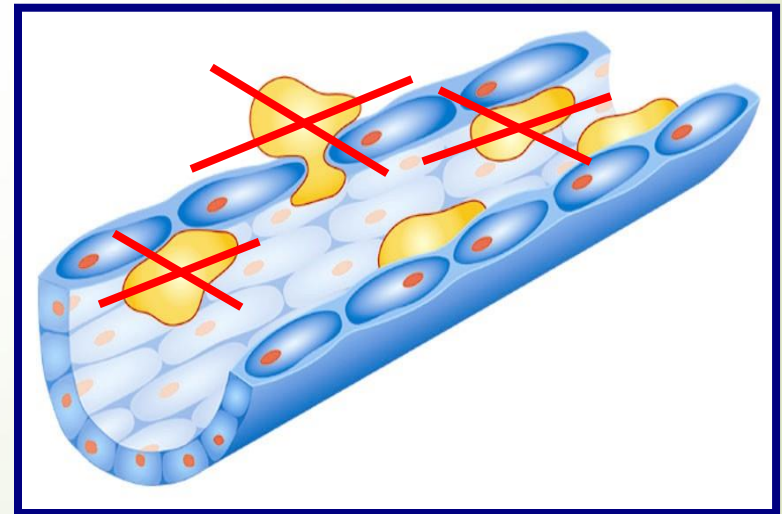


Adapted from Coleridge Smith P. In Ruckley, Fowkes, Bradbury, eds. London, UK: Springer-Verlag; 1999:51-70.

**Modificările induse de interacțiunea leucocite-endoteliu sunt prezente din primele momente ale afectării venose.**

✓ **Protecție vasculară optimă  
prin blocarea interacțiunii leucocite-endoteliu<sup>19-24</sup>**

- ✓ Inhibă expresia *moleculelor de adeziune* a leucocitelor la endoteliul vascular (E-selectină, ICAM-1, VCAM)
- ✓ Reduce *aderarea, migrarea și activarea leucocitelor* la nivelul peretelui capilar
- ✓ Crește *rezistența capilară și drenajul limfatic*



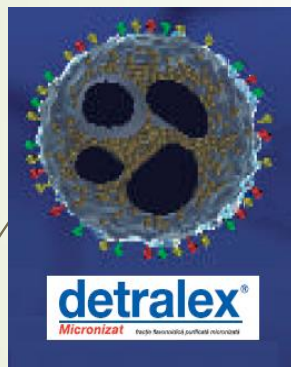
# detralex®

**Micronizat**

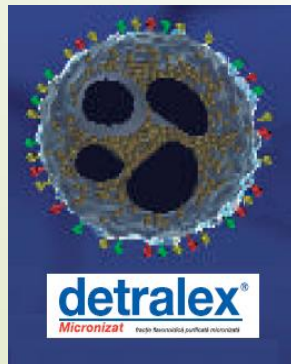
fracție flavonoidică purificată micronizată

✓ Protecție optimă  
la nivel MACRO- și MICROcirculator

MACRO  
circulator



MICRO  
circulator



# BIOFLAVONOIDELE

## Acțiunea antioxidantă se datorează:

- ➡ ↓ formării radicalilor liberi cu diminuarea afectării peretelui vascular;
- ➡ Acidul ascorbic este un donator al protonilor în reacțiile de oxido-reducere și formează un sistem antioxidant endogen;
- ➡ Acidul ascorbic asigură activitatea altor antioxidanți în organism (tocoferolilor etc.).

## Acțiunea angioprotectoare se datorează:

- ➡ ↑ sinteza collagenului și elastinei
- ➡ Inhibă hialuronidaza (preponderent acidul ascorbic), enzimă ce scidează acidul hialuronic, substanța ce cimentează peretele vascular;
- ➡ ↓ nivelul lipoproteinelor aterogene (LDL, VLDL) și-l crește pe cel antiaterogene (HDL) cu diminuarea infiltrării lipidice a întimei vasculare.

## Acțiunea imunomodulatoare se datorează:

- ➡ ↑ rezistenței nespecifice a organismului;
- ➡ Intensificării activității celulelor sistemului imun;
- ➡ ↑ eliberării interferonilor, sintezei anticorpilor.





# Indicațiile preparatelor venoactive

- Formele primare de insuficiență venoasă cronică (IVC neidentificată indiferent de clasa maladiei)
- Formele secundare de IVC – consecințele trombozei venoase suportate
- Patologia congenitală a venelor (malformații și displazii arterio-venoase, hipo-și aplazia venelor magistrale, inclusiv a venei cava inferior)
- Terapia alternativă sau complexă cu compresia elastică la care este contraindicat tratamentul chirurgical sau sclerozant





# Indicațiile preparatelor venoactive

- 
- Perioada pre-și postoperatorie tratamentul chirurgical al IVC
- Profilaxia și jugularea efectelor adverse ale scleroterapiei (hiperpigmentarea, flebita, inflamația țesuturilor moi)
- Terapie alternativă la pacienții la care este contraindicată terapia compresivă (neuropatie, insuficiența arterială cronică) sau aceasta nu poate fi suportată
- Profilaxia edemelor în cazul călătoriilor sau zborurilor de lungă durată
- Varicotromboflebita acută și cronică



# Indicațiile preparatelor venoactive

- Sindromul premenstrual
- Sindromul algic în bazinul mic
- Acutizarea bolii varicoase la utilizarea anticoncepționalelor sau instalarea menstruației
- Jugularea simptomelor IVC în timpul gravidității (trimestrul 2 și 3)
- Formele topice sunt indicate în: simptomele varicotromboflebitei acute și cronice; hematome postoperatorii; celulita indurativă; dermatita, eczema; formele simptomatice ale IVC; profilaxia și tratamentul RA ale scleroterapiei

# Preparatele venoactive

- **Regimul de dozare** – poate varia de la țară la țară (dozele recomandate și numărul de prize).
- Durata curei – minim de 1 lună, standard – 3-4 luni. Curele se pot repeta la 3-4 luni (efectul după suspendarea tratamentului se menține câteva luni). În cazurile avansate, îndeosebi ulcere trofice – durata 6-12 luni (la durata peste 6 luni nu crește incidența RA).
- **Contraindicații:**
  - Hipersensibilitatea individuală (dereglări digestive, afecțiuni grave ale ficatului și rinichilor);
  - Lactația și graviditatea (trimustrul 1)



# CLASIFICAREA ANGIOPROTECTOARELOR

## ➤ **Preparatele sintetice:**

- Piricarbat, Dobesilat de calciu, Etamsilat

## ➤ **Preparatele de origine vegetală:**

- Acid ascorbic, Rutosid, Cvercetina, Venoruton

## ➤ **Preparatele de origine animalieră**

- Sulodexid

# ANGIOPROTECTOARELE SINTETICE

- Efectele:
- *angioprotector*;
- *hipocolesteremic moderat* – **piricarbatul**;
- *antiagregant*, cu micșorarea vîscozității sîngelui și ameliorarea microcirculației – **piricarbatul, etamsilatul, dobesilatul de calciu**;
- *procoagulant*, prin stimularea formării tromboplastinei tisulare fără a influența nivelul fibrinogenului și indicele protrombinic – **etamsilatul**;



# Indicațiile angioprotectoarelor sintetice

- ateroscleroza vaselor cerebrale, coronariene, periferice;
- stările după ictus cerebral;
- angiopatiile diabetice;
- endarterita obliterantă, ulcerele trofice ale gambei;
- tromboza venelor retinei;
- insuficiența venoasă și consecințele ei.

# ANGIOPROTECTOARELE DE ORIGINE VEGETALĂ

## Farmacodinamia

### ► **Rutozidele:**

- în asocierie cu acidul ascorbic, participă în reacțiile de oxido-reducere, inhibă acțiunea hialuronidazei cu stabilizarea cimentului intercelular.

### ► **Flavanoizii:**

- posedă efect antioxidant, antiinflamator și antiagregant  
cu  
↑ plasticității eritrocitelor și ameliorarea microcirculației;
- pot potența efectele catecolaminelor.



# Indicațiile angioprotecțiilor vegetale

- retinopatiile diabetice (tratamentul complex), hemoragii retiniene;
- insuficiența venoasă cronică a membrilor inferioare;
- maladii însoțite de creșterea permeabilității capilarelor;
- hipo- și avitaminoza P;
- ulcerele gambei și varice;
- diateze hemoragice;
- capilarotoxicoze;
- endocardită septică, reumatism;
- glomerulonefrită;
- boala actinică;
- tratamentul simptomatic în hemoroizi;
- boli infecțioase cu tulburări capilare;
- purpura trombocitopenică etc.

# Preparatele antimigrenoase

## Tipuri de cefalee (durere de cap)

### Sinuzita:

- de obicei este o durere frontala si/sau la nivelul oaselor fetei



### Cluster:

- durere in jurul unui ochi



### Tensiune:

- durerea e ca o banda care strange capul



### Migrena:

- este tipic insotita de greata si tulburari vizuale





# Antimigrenoase



# Preparatele antimegrenoase clasificarea

- A. **Preparatele pentru jugularea acceselor:**
- Analgezicele neopioide – paracetamol, acid acetilsalicilic, ibuprofen, naproxen etc.
- Alcaloizii din ergot – dihidroergotamina etc.
- Triptanii – sumatriptan, Almotriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Frovatriptan, Eletriptan;
- **Antivomitiv** – metoclopramida, domperidon etc.

# Preparatele antimegrenoase, clasificarea

## B. preparatele utilizate pentru profilaxia migrenei

- Antiepileptice – valproat de sodium, topiramat, divalproex, carbamazepina, gabapentina
- Beta-adrenoblocante – propranolol, metoprolol, timolol, atenolol, nadolol, nebivolol, pindolol, bisoprolol
- Triptanii – frovatriptan, naratriptan, zolmitriptan
- Antidepresivele – amitriptilina, venlafaxina, fluoxetina, fluvoxamina;
- Antiserotoninice – Lizurid, Divascan, Ciproheptadina, Metisergida, Sandomigran
- Derivații izotioureici – ravimig
- IEC – lisinopril
- Blocantele receptorilor angiotensinici – candesartan
- Alfa –adrenomimetice – clonidina, gunafacina
- Blocantele canalelor calciului – Nimodipina, Flunarizina, Cinarizina, nicardipina, verapamil
- A-2-adrenomimeticele centrale - clonidina
- Inhibitorii carboanhidrazei - Acetazolamida

# Jugularea accesului migrenos

## Nivelul III - Triptanii

| DCI                   | Original | Generice |
|-----------------------|----------|----------|
| <b>► I generație</b>  |          |          |
| sumatriptan           | imigran  |          |
| <b>► II generație</b> |          |          |
| Almotriptan           |          | axert    |
| Zolmitriptan          |          | zomig    |
| Naratriptan           |          | amerg    |
| Rizatriptan           |          | maxalt   |
| Frovatriptan          |          | frova    |
| Eletriptan            |          | relpax   |

# Mecanismul de acțiune al triptanilor

- 1) *Inhibarea inflamației neurogenice durale* – stimulează receptorii presinaptici 5-HT<sub>1D</sub> ai fibrelor trigeminale A-delta și receptorii presinaptici 5-HT<sub>1D</sub> ai fibrelor C, inhibând eliberarea de substanța P și neurokinina A.
- 2) *Vasoconstricție meningeală, durală, cerebrală sau a vaselor piale, mediată prin stimularea receptorilor 5-HT<sub>1B</sub>* – cu riscul apariției coronaroconstricției
- 3) *Atenuarea directă a excitabilității celulelor nucleului trigeminal prin stimularea receptorilor 5-HT<sub>1B/1D</sub> de la nivelul trunchiului cerebral.*



# Principiile de folosire ale triptanilor

- ▶ triptanii trebuie recomandați tuturor pacienților la care antiinflamatoarele nesteroidiene nu au fost eficiente, dacă sunt disponibili și dacă nu sunt contraindicați
- ▶ ergotamina are o biodisponibilitate foarte redusă și nepredictibilă, care îi afectează eficiența, are o farmacologie complexă și o durată de acțiune lungă, ceea ce determină tolerabilitate redusă
- ▶ triptanii nu trebuie folosiți sistematic mai mult de 10 zile pe lună pentru a evita riscul de cefalee de abuz medicamentos

# Principiile de folosire ale triptanilor

- ▶ triptanii diferă puțin între ei, dar există variații mari și imprevizibile în ceea ce privește răspunsul individual al pacientului la un anumit triptan;
- ▶ un triptan poate să fie eficient acolo unde altul nu a fost;
- ▶ pacienții trebuie să încerce mai mulți triptani, în diferite forme farmaceutice și să aleagă dintre ei
- ▶ doza inițială la toți triptanii (cu excepția, în unele cazuri, a eletriptanului) este de 1 comprimat
- ▶ cea de a doua doză pentru non-responderi nu este recomandată de cei mai mulți producători de triptani, dar dacă este luată o a doua doză în primele 2 ore după prima, aceasta poate fi eficace în unele cazuri
- ▶ triptanii sunt mai eficienți dacă sunt administrați precoci, la momentul când cefaleea este încă ușoară (această instrucțiune trebuie dată numai pacienților care pot face în mod real diferența între migrenă și cefaleea de tip tensional)

# Principiile de folosire ale triptanilor

- când este prezentă greața, trebuie să se mai adauge domperidon 20 mg sau metoclopramid 10 mg
- când este prezentă voma, se preferă sumatriptan supozitoare, zolmitriptan aerosol nasal (absorbit prin mucoasa nazală) sau sumatriptan injectii subcutanate
- când toți ceilalți triptani sunt ineficienți, trebuie luat în considerare sumatriptan 6 mg injectii subcutanate
- triptanii sunt asociați cu revenirea simptomelor în decurs de 48 ore (recădere) la 40 % dintre pacienții care nu au răspuns inițial. O a doua doză de triptan este de obicei eficientă, aceasta a doua doză poate determina încă o recădere (când aceasta se întâmplă repetat, trebuie schimbat triptanul) - antiinflamatoarele nesteroidiene (NSAIDs) pot fi o alternativă eficientă.

# Triptanii

- **Tolerabilitatea** – extinderea efectelor secundare supărătoare, dar fără o semnificație clinică importantă (parestezii, senzație de presiune, amețeală) prezintă mici diferențe între diverșii “triptani”. Cele mai joase valori ale reacțiilor adverse de acest tip s-au găsit pentru 2,5 mg Naratriptan și 12,5 mg Almotriptan, ratele de apariție a acestor reacții adverse nefiind diferite de placebo.
- **Siguranța** – se referă la apariția unor efecte secundare importante din punct de vedere medical. “Triptanii” diferă între ei în ceea ce privește tolerabilitatea nu și siguranța.



# DERIVAȚII IZOTIOUREICI (*Ravimig*) CU PROPRIETĂȚI ANTIMIGRENOASE

- ▶ inhibă NO-sintetaza responsabilă de producerea oxidului nitric (NO) – substanță cu proprietăți vasodilatatoare importante;
- ▶ constrictă selectiv arterele carotide fără a afecta fluxul sanguin cerebral;
- ▶ efectul debutează peste 20-30 minute cu ameliorarea simptomelor în 0,5-1 oră.

# ***Ravimig***

## **Indicațiile**

- tratamentul acceselor de migrenă cu sau fără aură;
- tratamentul acceselor de migrenă asociate perioadei menstruale la femei (algodismenoree);

## **Regimul de dozare**

- în cazul apariției primelor simptome în doza de 50 mg (1 comprimat filmat). La unele persoane pot fi necesare 100 mg. Comprimatele se beau întregi cu apă.
- A doua doză de ravimig se poate administra dacă prima a ameliorat simptomele, iar acestea au revenit.
- Nu se recomandă mai mult de 100 mg/zi.
- Preparatul nu se utilizează repetat dacă prima doză nu a ameliorat simptomele.
- Ravimig se poate administra doar peste 24 ore după ce s-au folosit preparate ce conțin ergotamină, dihidroergotamină sau triptani

# Ravimig contraindicațiile

- infarct miocardic, angina pectorală vasospastică (Prinzmetal), simptome de ischemie cardiacă;
- afecțiuni vasculare periferice (boala Raynaud etc.);
- accidente cerebrovasculare sau tranzitorii în antecedente;
- hipertensiunea arterială necontrolată (severă), feocromocitom, hipertiroidism și alte stări hipertensive;
- insuficiența hepatică gravă;
- migrena bazilară și hemiplegică;
- administrarea concomitentă a derivaților din ergot (ergotaminei etc.) și triptanilor;
- utilizarea în ultimele 2 săptămâni a inhibitorilor MAO pentru tratamentul depresiei;
- graviditatea și lactația;
- la copii sub 18 ani;
- vârstnici peste 65 ani.





# Ravimig

## reacțiile adevrse

- senzație de constricție toracică;
- dureri sau senzații de furnicăături, căldură;
- greutate sau presiune în orice parte a corpului;
- creșterea tranzitorie a presiunii arteriale;
- reacții alergice: erupții cutanate, urticarie, dispnee, edem angioneurotic;
- oboseală sau somnolență, fatigabilitate, vertij;
- bradicardie sau tahicardie, aritmii;
- greață, vomă.

# Tratamentul profilactic

## Obiective:

- reducerea frecvenței, intensității și duratei atacurilor migrenoase
- îmbunătățirea răspunsului la terapia abortivă;
- **prevenirea cronicizării;**
- reducerea disabilităților.

## Indicații

- - pacientul prezintă > de 2-4 atacuri migrenoase într-o lună;
- - atacurile cefalgice răspund greu la terapia simptomatică;
- - există **aură complexă** (de tip bazilar sau hemiplegic);
- - utilizarea medicației > 2 ori pe săptămână;
- - utilizarea medicației de urgență > 1 dată pe lună;
- - severitatea crizelor împietăză calitatea vieții pacientului sau
- - în forme speciale de migrenă (ex. infarct migrenos);
- - **preferința** pacientului

## Rezultate estimate:

- după 2-3 luni de tratament
- reducere cu **20 - 40%** a frecvenței crizelor comparativ cu placebo, doar **10 %** devin asimptomatici
- utilizarea acestora fiind recomandată pentru un interval cuprins între 6 și 12 luni.

# Antimigrenozice în profilaxia migrenei

## **Clasa A - efective și pot fi propuse pentru profilaxia migrenei:**

- Antiepileptice – valproat de sodium, topiramat, divalproex
- Beta-adrenoblocante – propranolol, metoprolol, timolol
- Triptani – frovatriptan (profilaxia de scurtă durată a migrenei în dureri menstruale)

## **Clasa B – probabilitate a fi efective și pot fi prevăzute pentru profilaxia migrenei**

- Antidepresivele – amitriptilina, venlafaxina
- Beta-adrenoblocantele – atenolol, nadolol
- Triptanii – naratriptan, zolmitriptan (profilaxia de scurtă durată a migrenei în dureri menstruale)

# Antimigrenoase în profilaxia migrenei

**Clasa C - posibil efective și pot fi prevăzute pentru profilaxia migrenei**

- IEC – lisinopril
- Blocantele receptorilor angiotensinici – candesartan
- Alfa –adrenomimetice – clonidina, gunafacina
- Antiepileptice – carbamazepina
- Beta-adrenoblocante – nebivolol, pindolol

**Clasa U – date contzradictorii sau insuficiente pentru a confirma sau infirma utilizarea lor**

- Antiepileptice – gabapentina
- Antidepresive – fluoxetina, fluvoxamina
- Beta-adrenoblocante – bisoprolol
- Blocantele canalelor calciului – nicardipina, nifedipina, nimodipina, verapamil
- Acetazolamida

## Tratamente aflate în studiu

- **Toxina botulinică A -25 U**
- **Candesartan**
- **Zonisamid,**
- **Tizanidina**
- **Olazapina**
- **Steroizi neuroactivi (ganaxolona),**
- **Octreotidul,**
- **Inhibitori ai sintetazei oxidului nitric (546C88).**



*(Silberstein S, Headache 2000)*

*(Tronvik E et al, JAMA, 2003)*

*(Saper JR et al, Headache, 2002)*

# Preparatele utilizate în tratamentul dereglărilor circulației regionale

- **Preparatele vasodilatatoare;**
- **Preparatele cu influență asupra metabolismului cerebral;**
- **Preparatele cu influență asupra coagulabilității și fibrinolizei sângelui**

➤ În tratamentul dereglărilor circulației cerebrale se utilizează preponderent:

- vasodilatoarele miotrope,
- preparatele ce influențează metabolismul cerebral
- preparatele ce influențează coagulabilitatea sângelui;

➤ În tratamentul dereglărilor circulației periferice sunt prioritare:

- vasodilatoarele neurotrope,
- derivații xantinici,
- anticoagulantele și antiagregantele.

# Vasodilatatoarele cerebrale și periferice

## I. Vasodilatatoarele miotrope

1. Alcaloizii din Vinca minor: vincamină, vinpocetină, vincapan
2. Derivații xantinici: pentoxifilină, xantinol nicotinat, aminofilină, cosaldon etc.
3. Blocantele canalelor de calciu : nimodipină, flunarizină, cinarizină
4. Antispasticele de profil larg: papaverină, nicoverină, drotaverină, benciclan, ciclandelat etc.



# Vasodilatatoarele cerebrale și periferice

## ➤ II. VASODILATATOARELE NEUROTROPE

1. Alcaloizii din ergot: ergotamină, dihidroergotamină, dihidroergotoxină
2. Alfa – adrenoliticele : nicergolină, tolazolină
3. Beta – adrenomimeticele: izoxuprină, bufenină, bametan
4. Antiserotoninicele: cinarizină, naftidrofuril, metisergidă, ciproheptadină, lisurid etc.

# Preparatele cu influență asupra metabolismului cerebral

- nootropele
  - piracetam, piritinol, acidul gama-aminobutiric și nicotinoil gama-aminobutiric, meclofenasat, fezam etc.;
- diverse preparate ce influențează metabolismul cerebral
  - instenon, tanakan, cerebrolizină, citicolină, colina alfoscerat, orocetam etc.

# Preparatele cu influență asupra coagulabilității și fibrinolizei sângelui

- 1. anticoagulantele:
  - a) directe – heparină, nadroparină, enoxaparină, dalteparină, reviparină, bivaluridină, rivaluridină etc.;
  - b) indirecte – acenocumarol, warfarină, fenindionă etc.;
- 2. antiagregantele: acidul acetilsalicilic, alprostadil, ticlopidină, clopidogrel, daltroban, abciximab, sulotroban, tradafiban etc.;
- 3. fibrinoliticele: streptokinază, urokinază, alteplază, nasaruplază, temiplază etc.;
- 4. antifibrinoliticele: aprotinină, acidul aminocaproic, acidul tranexamic, acidul aminometilbenzoic etc.

# Farmacodinamia

## ALCALOIZILOR DIN VINCA MINOR

### Creșterea fluxului cerebral.

- arteriodilatare selectivă → ↑ fluxului cerebral, ↓ rezistenței vasculare cu redistribuirea sângelui în favoarea zonelor ischemice cu absența fenomenului de „furt”.
- tonizarea venelor creierului → ↑ efluxului venos de la creier → ↓ staza venoasă presiunea intracraniană și, posibil, edemul cerebral
- Practic nu modifică presiunea arterială, minut-volumul, rezistența vasculară periferică.

### Ameliorarea microcirculației. Efectul se datorează:

- blocării captării adenozei de eritrocite → ↑ elasticității și deformării lor, ce favorizează trecerea acestora prin capilare cu oxigenarea mai adecvată a țesuturilor.
- Inhibă moderat adeziunea și agregarea plachetară cu ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui.

### Intensificarea metabolismului în creier.

- Datorită vasodilatației, ameliorării microcirculației și proprietăților reologice se restabilesc procesele metabolice și energetice în creier.
- Se intensifică utilizarea oxigenului și glucozei, care contribuie la creșterea rezistenței la hipoxie.
- Efectul antihipoxant face să predomină reacțiile aerobe de scindare a glucozei cu preîntâmpinarea acidozei.

# Indicațiile alcaloizilor din Vinca minor

- 1. Insuficiența cerebrală acută și cronică:
- tulburări tranzitorii ischemice;
- ischemia neurologică reversibilă;
- ictusul progresiv;
- ictusul acut;
- fenomenele reziduale după ictus;
- insuficiența cerebrovasculară cronică.



# Indicațiile alcaloizilor din Vinca minor

## 2. Dereglări neurologice de natură neischemică:

- ▶ encefalopatia hipertensivă acută;
- ▶ simptome neurastenice în neuroze;
- ▶ sechelele traumei cranio-cerebrale;
- ▶ tratamentul postoperator al bolnavilor neurochirurgicali;
- ▶ migrenă, cefalee, vertij;
- ▶ tulburări psihocomportamentale la vârstnici, cauzate de modificări trofice și /sau ateroscleroză cerebrală;
- ▶ simptome neurologice și psihice (afazie, amețeli, dereglări de memorie, activitate motorie etc.);
- ▶ manifestări vegetative în perioada climacterică.

# Indicațiile alcaloizilor din Vinca minor

## 3. Otorinolaringologie:

- nevrită cohleară;
- tulburări auditive (surditate de percepție sau de transmisie) de natură ischemică sau toxică;
- surditate la vârstnici;
- boala Menier;
- văjâituri în urechi, cefalee de origine labirintică.

## 4. Oftalmologie:

- maladii oftalmice însoțite de ateroscleroză sau angiospasmul vaselor retinei (angio- și retinopatii sclerotice, hipertensive, diabetice etc.);
- tromboza și /sau embolia arterelor și venelor retinei;
- modificări degenerative ale corpului galben și retinei;
- glaucom secundar;
- corioretinită serozivă centrală.

# BLOCANTELE CANALELOR DE CALCIU -

## farmacodinamia

- reieșind din mecanismul de acțiune, preparatul influențează atât circulația cerebrală, cât și activitatea neuronală: intensifică fluxul sanguin cerebral, mai pronunțat în sectoarele afectate decât cele sănătoase; acest efect se manifestă îndeosebi în cazul spasmelor vaselor după hemoragii subarahnoidale;
- reduce în vasele cerebrale mici fibroza, infiltrația lipidică și îngroșarea membranei bazale, ce au loc la vârstnici;
- exercită efect cerebroprotector, stabilizând starea funcțională a neuronilor;
- influențează pozitiv asupra memoriei și capacității de concentrație a atenției.





# Indicațiile

## Blocantelor canalelor de calciu

- tulburări tranzitorii ale circulației cerebrale;
- ictus ischemic de gravitate ușoară sau medie;
- spasme vasculare după hemoragii subarahnoidale;
- encefalopatie discirculatorie cu demență;
- sechele după ictus ischemic și hemoragie subarahnoidală, după intervenții chirurgicale în hemoragiile subarahnoidale;
- profilaxia migrenei;
- tulburări ale circulației cerebrale la pacienții de vârstă înaintată (reducerea memoriei și concentrației atenției, labilitate emoțională etc.).

# DERIVAȚII XANTINICI

## farmacodinamia pentoxifilinei

- nu posedă selectivitate față de anumite regiuni vasculare;
- dilată arterele creierului, membrelor, retinei și ale urechii interne, mai puțin cele renale și coronariene;
- nu provoacă modificări esențiale ale hemodinamicii sistemice;
- probabil, provoacă un efect inotrop pozitiv slab;
- posedă efect antiagregant cu ameliorarea microcirculației:
  - în doze mici, stimulează formarea prostaciclinei în peretele vascular
  - În dozele mari blochează fosfodiesteraza trombocitară  $\rightarrow \uparrow$  AMPc,  $\rightarrow \downarrow$  trecerea endoperoxizilor ciclici sub acțiunea ciclooxygenazei în Tr A2;
- ameliorarea reologiei sângelui și microcirculației este cauzată de diminuarea agregării eritrocitelor și modificarea plasticității lor. În eritrocite, datorită activării glicogenolizei, crește cantitatea de 2,3-difosfo-glicerat, fapt ce contribuie la disocierea oxihemoglobinei cu amplificarea oxigenării țesuturilor;
- $\downarrow$  concentrația fibrinogenului în plasmă;
- tonizează venele cerebrale și crește efluxul venos de la creier.

# Indicațiile pentoxifilinei

## A. Afecțiunile circulației cerebrale:

- consecințele aterosclerozei cerebrale (vertij, amețeli, tulburări de memorie, incoerență, encefalopatie etc.);
- ictusul cerebral, sindromul postapoplexic, consecințele ictusului;
- encefalopatia discirculatorie.

## B. Dereglări ale circulației periferice arteriale și venoase organice și funcționale de natură aterosclerotică, diabetică și inflamatorie:

- ischemie periferică acută; arterite;
- sindromul de ischemie periferică cronică (endarterita obliterantă cu claudicație intermitentă, angiopatia diabetică etc.);
- sindromul posttrombotic, ulcere trofice ale gambei, gangrenă, parestezii, acrocianoză etc.;
- boala Raynaud, degerături.

## C. Insuficiența circulației oftalmice acută, subacută și cronică, ischemie retiniană.

## D. Tulburări circulatorii ale urechii interne cu surditate.

# ALFA-ADRENOLITICELE

## farmacodinamia

- ↓ tonusul arterelor cerebrale și periferice;
- ↓ rezistența cerebrovasculară și mărește fluxul sanguin, îndeosebi în zona ischemică;
- inhibă aglomerarea plachetară și împiedică formarea trombusului;
- ameliorează microcirculația;
- amplifică potențialul energetic al creierului;
- intensifică captarea glucozei și oxigenului de către țesuturile nervoase, transformarea adenilaților în nucleotide macroergice;
- îmbunătățește funcția membranelor celulare, influențează pozitiv metabolismul hidro-electrolitic și crește nivelul de AMPc;
- restabilește activitatea ATP-azică a neuronilor, intensifică procesele de metilare și sinteză a ADN-ului, ce contribuie la îmbunătățirea memoriei și proceselor de însușire;
- ↑ fluxul sanguin în membrele superioare și inferioare;
- la pacienții cu hipertensiune arterială o poate micșora.

# Indicațiile alfa-adrenoblocantelor

- insuficiența circulatorie cerebrală și /sau periferică acută și cronică;
- ictusul ischemic acut și subacut;
- ischemia tranzitorie;
- encefalopatia discirculatorie;
- ateroscleroză cerebrală;
- hipoacuzia și zgomotul în urechi la vârstnici;
- migrena;
- tromboza și embolia vaselor cerebrale, tromboza venelor retinei;
- endarterita obliterantă;
- sindromul Raynaud;
- hipertensiunea arterială și crizele hipertensive (ca adjuvant);
- retinopatia diabetică;
- obturarea arterelor retiniene;
- dereglarea senilă a maculei;
- edemul ischemic al pupilei nervului optic.



# ANTISEROTONINICELE

## farmacodinamia

- ▶ reduce reacția vasoconstrictoare, produse de epinefrină, norepinefrină, bradichinină, angiotenzină și serotonină;
- ▶ crește fluxul cerebral, periferic și coronarian;
- ▶ are o afinitate mai mare față de vasele cerebrale;
- ▶ micșorează influxul calciului în eritrocite, ca urmare ultimele mai ușor se deformează și circulă mai ușor prin capilare cu menținerea fluidității sângelui;
- ▶ crește oxigenarea țesuturilor;
- ▶ facilitează asimilarea glucozei;
- ▶ inhibă reacțiile vestibulare patologice.

# Antiseretoninicele - indicațiile

- insuficiența cerebrovasculară cronică;
- ictusul ischemic;
- sechelele ictusului hemoragic și traumei cerebrale;
- tulburări cerebrovasculare (amețeli, cefalee de origine vasculară, dereglări de memorie, incapacitatea de concentrare a atenției, iritabilitate, zgomot în urechi) - ca tratament de întreținere;
- encefalopatie discirculatorie;
- migrenă (profilaxia acceselor);
- cinetoze (cu scop profilactic);
- afecțiuni vestibulare (amețeli, zgomot în urechi, nistagm, greață, vomă de origine labirintică) ca terapie de întreținere;
- dereglări ale circulației periferice (acrocianoză, endarterită obliterantă, angiopatie diabetică, claudicație intermitentă, boala Raynaud, ulcere trofice și varicoase, parestézii, spasme vasculare nocturne ale membrelor etc.).