

## Capitolul VII. PREPARATE CARE ACȚIONEAZĂ ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

Afecțiunile aparatului cardiovascular prezintă cauza principală a invalidității și mortalității populației pe scară mondială. Etiopatogenia bolilor sistemului cardiovascular este complicată, multe aspecte rămânând neelucidate, ceea ce face dificil și tratamentul lor. Pentru farmacoterapia maladiilor cardiovasculare se utilizează un șir de preparate farmacologice care se clasifică în felul următor:

### I. Preparate ce influențează activitatea cordului:

- 1.1. Tonicardiace;
- 1.2. Antiaritmice;
- 1.3. Antianginoase.

### II. Preparate utilizate în modificări patologice ale tensiunii arteriale:

- 2.1. Antihipertensive;
- 2.2. Antihipotensive;
- 2.3. Angioprotectoare;
- 2.4. Preparatele care ameliorează circulația.

### 7.1. Tonicardiacele

*Tonicardiacele* (cardiotonice, glicozide cardiotonice, heterozide cardiotonice, digitalice) se numesc substanțele medicamentoase care intensifică forța de contracție a miocardului (efect inotrop pozitiv) și se utilizează, de regulă, în tratamentul insuficienței cardiace.

#### *Clasificarea tonicardiacelor*

### I. Tonicardiace directe (*preparate care influențează nemijlocit funcția și metabolismul miocardului*):

- 1.1. Cardiotonice steroidiene (glicozide cardiotonice);
- 1.2. Cardiotonice nesteroidiene.

### II. Tonicardiace indirecte (*preparate care reduc pre- și postsarcina cardiacă*):

- 2.1.  $\alpha_1$ -adrenoblocante (prazosina etc.);
- 2.2.  $\beta_{1,2}$ - și  $\beta_1$ -adrenoblocante (atenolol, propranolol etc.);
- 2.3. Vasodilatatoare periferice (nitroprusidul de sodiu etc.);
- 2.4. Blocante ale canalelor de calciu (verapamil, diltiazem ș.a.);

- 2.5. **Diuretice** – cu excepția celor osmotice (diclotiazidă, furosemid, spironolacton ș.a.);
- 2.6. **Inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensiunei (ECA):** captopril, enalapril, Ednit<sup>R</sup> ș.a.);
- 2.7. **Blocantele receptorilor angiotensiunei II** (losartan, valsartan ș.a.).

### Glicozidele cardiotonice

Glicozidele cardiotonice sunt substanțe neazotate de origine vegetală care manifestă efect cardi tonic selectiv. Sunt cunoscute glicozide semisintetice – metilazid, acedoxin, acetat de strofantină. Se utilizează, în principal, pentru redresarea forței de contracție a miocardului în insuficiența cardiacă congestivă de etiologie diferită.

Din punct de vedere chimic, glicozidele cardiace sunt structuri sterolice, la care se atașează un radical glucidic în poziția 3 și un ciclu lactonic nesaturat în poziția 17.

Studierea corelației dintre *structură chimică-efect farmacodinamic* au arătat că prezența ciclului lactonic nesaturat în poziția 17 a nucleului sterolic este esențială pentru realizarea efectelor specifice. Ceilalți substituenți și, în special, radicalul glucidic din poziția 3, influențează parametrii de ordin farmacocinetic: absorbție, solubilitate, metabolizare. Radicalul glucidic din structura glicozidelor cardiotonice este alcătuit din 1-4 molecule glucidice de tip glucoză, ramnoză, digitoxoză, cimaroză, fructoză.

Cardiotonicele se conțin în mai mult de 15 plante, dar cele mai principale sunt: *Digitalis purpurea, ferruginea, lanata; Strophantus gratus, Kombe; Convallaria; Adonis vernalis; Scilla maritima* etc.

În dependență de sursa de obținere, cardiotonicele se clasifică în:

#### I. Preparate din degețel (*Digitalis*):

- 1.1. *Degețel roșu (Digitalis purpurea)* – digitoxină (Carditoxin<sup>R</sup>, Digofton<sup>R</sup>, Cardigin<sup>R</sup>), cordigit, acetildigoxin (Acedoxin<sup>R</sup>).
- 1.2. *Degețel lănos (Digitalis lanata)* – digoxină (Dilanacin<sup>R</sup>, Lanicor<sup>R</sup>, Lancorsin<sup>R</sup>), lantozid (Celanid<sup>R</sup>), medilazid (Bemecor<sup>R</sup>, Lanitop<sup>R</sup>), lantozid.

#### II. Preparate din strofant (*Strophantus*):

- 2.1. *Strophantus Kombe* – strofantin K, strofantidină acetat.
- 2.2. *Strophantus Gratus* – strofantin G (Ouabain<sup>R</sup>).

#### III. Preparate din lăcrămioară (*Convallaria majalis*) – corglicon, tinctură de lăcrămioară.

#### IV. Preparate din ruscuță de primăvară (*Adonis vernalis*) – infuzie din iarbă de ruscuță, adonizid.

#### V. Preparate din mixandre sălbatice (*Erysimum*) – cardiovalen, ericrozid.

### Efectele farmacodinamice și mecanismul realizării lor

Acțiunea benefică a glicozidelor cardiotonice se explică prin modificarea stării funcțional-biochimice în primul rând a aparatelor cardiovascular, excretor și nervos. Pentru digitalice sunt caracteristice următoarele efecte farmacologice:

A) *Efect inotrop pozitiv* (acțiune sistolică). Glicozidele cardiotonice au ca efect principal creșterea forței și frecvenței contracțiilor miocardului, cu ameliorarea randamentului funcției de pompă a cordului. Ca urmare a efectului inotrop pozitiv, crește debitul sistolic și scade cantitatea de sânge rezidual la sfârșitul sistolei, ceea ce duce la scăderea volumului cordului.

Mecanismul manifestării efectului inotrop pozitiv prezintă rezultanta următoarelor acțiuni ale glicozidelor cardiotonice:

I. Digitalicele măresc conținutul de calciu ionizat în cardiomiocite prin intermediul următoarelor circumstanțe:

- inhibiția  $\text{Na}^+\text{K}^+ - \text{ATP}$ -zei membranare (această enzimă se consideră receptor selectiv pentru tonicardiacalele steroidiene), drept rezultat al interacțiunii cu SH-grupele ATP-azei, scăderea conținutului  $\text{K}^+$  intracelular, majorarea nivelului ionilor de  $\text{Na}^+$  și activarea metabolismului sodiu-calciu;
- facilitarea influxului transmembranar de  $\text{Ca}^{2+}$  și amplificarea eliberării  $\text{Ca}^{2+}$  din reticulul sarcoplasmatic datorită formării complexului digitalicelor cu ionii de calciu și alte componente ale biomembranelor;
- eliminarea catecolaminelor din depourile labile și activarea mecanismelor AMP-ciclic dependente.

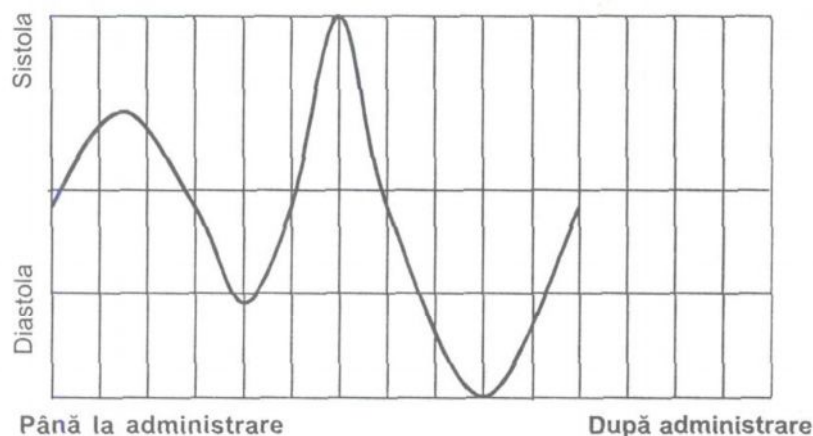
II. Modificarea proprietăților fizico-chimice și conformaționale ale proteinelor contractile, intensificarea activității proteinkinazei, ameliorarea fosforilării proteinelor ce facilitează interacțiunea lor cu calciul.

III. Eliberarea factorului endogen cu proprietăți biologice active similare digitalicelor.

IV. Realizarea acțiunii trofice salutifere a glicozidelor cardiotonice care se manifestă prin readucerea la normă a indicilor metabolismului energetic, plastic, lipidic și electrolitic, micșorarea necesității miocardului în oxigen și consum de energie, stabilizarea permeabilității membranelor lizozomale.

B) *Efect cronotrop negativ* (acțiune diastolică). Digitalicele măresc durata și amplitudinea diastolei (figura 5). Efectul cronotrop negativ este realizat prin două mecanisme: pe de o parte, digitalicele cresc tonusul vagal, ca urmare a creșterii sensibilității baroreceptorilor sinocarotidieni, a stimulării

vagale centrale și a facilitării transmisiei colinergice la nivelul miocardului, iar pe de altă parte, glicozidele cardiotonice diminuează tonusul simpatic, cu scăderea acțiunii acestei verigi vegetative asupra nodului sinoatrial.



**Figura 5. Modificarea sistolei și diastolei la acțiunea glicozidelor cardiotonice**  
(după V. M. Vinogradov ș.a., 1972).

- C) *Efect dromotrop negativ* (scăderea vitezei de propagare a impulsurilor nervoase prin sistemul conductor al cordului). La nivel atrial acest parametru rămâne practic neschimbat, fiind doar evident la nivelul joncțiunii atrioventriculare. Efectul nominalizat este realizat prin creșterea tonusului vagal și acțiunea deprimantă directă asupra sistemului conductor cardiac.
- D) *Efect tonotrop pozitiv* – creșterea tonusului mușchiului cardiac și micșorarea dimensiunilor cordului dilatat. Se explică prin influența benefică asupra metabolismului miocardului (vezi mecanismul inotrop pozitiv).
- E) *Efect batmotrop pozitiv* – amplificarea excitabilității miocardice. Se datorează perturbărilor ionice induse la nivelul celulei miocardice. În doze toxice glicozidele cardiotonice stimulează activitatea simpatică la nivel central și, indirect, funcția batmotropă. Efectul batmotrop pozitiv poate explica unele efecte adverse de tipul aritmiilor.
- F) *Efectul diuretic*. Glicozidele cardiotonice nu influențează diureza la subiecții normali și nici la cei cu insuficiență cardiacă, fără retenție hidrosalină. De asemenea, ei nu influențează edemele de origine extracelulară. În cazul edemelor cardiace creșterea diurezei este însă, unul din efectele semnificative ale digitalicelor. Efectul diuretic este rezultatul ameliorării funcției

cardiocirculatorii, cu creșterea fluxului sanguin renal. Aceeași ameliorare funcțională determină scăderea hiperaldosteronismului secundar, factor care întreține retenția hidrosalină în insuficiența cardiacă, conform următoarei succesiuni: scăderea debitului sistolic → scăderea stimulării baroreceptorilor → creșterea tonusului simpatic → scăderea fluxului sanguin renal → hipersecreție de renină → producție crescută de angiotensină II → hipersecreție de aldosteron → creșterea reabsorbției renale de sodiu și apă.

E) *Efecte hemodinamice.* La bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, ca urmare a ameliorării performanțelor cardiace și, secundar, a diminuării tonusului simpatic, rezistența periferică și tonusul venos scad, iar fluxul sanguin crește. Efectele digitalicelor asupra valorilor presiunii arteriale în insuficiența cardiacă sunt variabile, ele fiind dependente de efectele cardiace și nu de acțiunea asupra vaselor. Hipertensiunea arterială nu reprezintă o contraindicație pentru utilizarea glicozidelor cardiotonice, bolnavii cu hipertensiune asociată cu insuficiență cardiacă fiind beneficiari ai terapiei digitalice.

*Farmacocinetica* tonicardiacelor depinde în mare măsură de liposolubilitatea diferitelor substanțe, polaritatea, capacitatea de absorbție, gradul de fixare pe proteinele plasmatiche, metabolizare, epurare etc. Caracteristica comparativă a glicozidelor cardiotonice de bază în acest aspect este prezentată în tabelul 27.

Asupra sistemului nervos central glicozidele cardiotonice exercită acțiune sedativă, inhibând  $\text{Na}^+ \text{K}^+ - \text{ATP-aza}$  neuronilor. Tonicardiacele steroidiene ameliorează funcția ficatului, aparatului digestiv și altor organe, măresc tonusul musculaturii scheletice și netede.

#### ***Indicațiile glicozidelor cardiotonice:***

1. Indicația principală a glicozidelor cardiotonice este insuficiența cardiacă congestivă. Opțiunea pentru un anumit glicozid și maniera de administrare sunt condiționate de stadiul insuficienței cardiace, patologia asociată, caracteristicile farmacocinetice ale glicozidelor;
2. Fibrilație atrială cu ritm rapid (tahicardie paroxistică);
3. Flutter-ul atrial;
4. În scopul profilaxiei insuficienței cardiace a subiecților cu afecțiuni organice ale cordului înainte de intervenții chirurgicale, stări infecțioase grave etc.

***Contraindicațiile*** administrării glicozidelor cardiotonice se pot grupa în două categorii: absolute și relative.

*Contraindicații absolute:* intoxicația digitalică, idiosincrazia la digitalice.

*Contraindicații relative:* stenoza hipertrofică subaortică, blocul atrio-ventricular complet, tahiaritmiile ventriculare, infarctul miocardic acut. În categoria

Tabelul 27

## Caracteristica comparativă a glicozidelor cardiotonice

Grupa preparatelor	Proprietăți fizico-chimice	Absorbția în intestin	Conjugarea cu proteinele plasmatice	Bio-transformarea	Cumularea	Excreția	Timpul de latență	Mentinerea efectului
1. Digitoxină, acedoxină, cordigit	Nepolare	Complet	Stabilă	Aproape în întregime în ficat	Pronunțată	Cu bila, urina, fecaliile	2 ore (per os) 30 min - 2	2-3 săptămâni și mai mult
2. Digoxină, celanid, medilazid, adonizid, infuzie din iarbă Ruscuiță de primăvară, lantozid	Moderat polare	Parțial	Mai puțin stabilă	Parțial în ficat	Moderat pronunțată	Preponderent cu urina, fecaliile	ore (per os), 5-30 min (la administrare intravenos)	2-7 zile
3. Strofantină, corglicon	Polare	Nu se absoarbe se degradează	Nu se conjugă	Nu se metabolizează	Nu are loc	Cu urina	5-10 min și mai rapid	1-3 zile

contraindicațiilor relative se includ, de asemenea, miocardita acută reumatică, cardiomiopatia cronică obstructivă, cordul pulmonar acut, stenoza mitrală cu ritm sinusual și ventriculul drept eficient, tireotxicoza, hipokaliemia, hipomagneziemia, hiper calciemia etc.

**Efecte adverse.** Glicozidele cardiotonice se numără printre medicamentele cu indice terapeutic mic. Doza terapeutică se cifrează la 50-60% din doza toxică. Toxicitatea poate să apară chiar la concentrații plasmatice considerate normale. Efectele adverse ale glicozidelor se manifestă pe plan digestiv, cardiac, ocular, neurologic și nespecific. Sumarul reacțiilor indizerabile ale tonicardiacelor steroidiene este prezentat în tabelul 28.

Tabelul 28

## Efecte adverse ale glicozidelor cardiotonice

Tipul de efecte adverse	Frecvente	Rare
Efecte adverse gastrointestinale	Anorexie, greață, vomă	Dureri abdominale, constipație, diaree, hemoragii
Efecte adverse cardiace	Accentuarea insuficienței cardiace, tahicardie atrială cu bloc a-v, bloc a-v, bradicardie sinusală, tahicardie jonțională neparoxistică, contracții ventriculare premature	Fibrilație atrială, tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară, bloc sinoatrial, contracții atriale premature
Efecte adverse oculare	Vedere colorată (verde sau galben), cu halouri	Scotoame, micropsie sau macropsie, ambliopie
Efecte adverse neurologice	Fatigabilitate, insomnie, confuzie, vertij, depresie	Nevralgii, convulsii, delir, psihoză
Efecte adverse nespecifice	-	Reacții alergice, idiosincrazie, trombocitopenie, ginecomastie

## Reprezentanții

Din punct de vedere farmacodinamic, practic nu există deosebiri între diverși reprezentanți ai clasei glicozidelor cardiotonice, ceea ce nu poate fi spus despre caracteristicile lor farmacocinetice impuse de gradul de liposolubilitate al fiecărui compus.

**Digitoxina** este un glicozid pur obținut din *Digitalis purpurea*. Datorită liposolubilității marcate, se absoarbe digestiv în proporție de 95-98%. La nivel plasmatic ~ 90% circulă legată de proteine. Este metabolizată hepatic și se elimină predominant pe cale biliară, în proporție de 7% din doza administrată în 24 ore. Timpul de latență este de 30-120 minute, efectul maxim apare la 4-12 ore de la administrare și se menține 2-3 săptămâni după întrerupere.

**Digoxina** prezintă glicozidul cel mai utilizat la ora actuală. Se absoarbe la nivel digestiv în proporție de 50-60%, sub 30% se leagă de proteinele plasmatice

și se elimină în cea mai mare parte (până la 20%) nemetabolizat, pe cale renală. Latența este de 5-30 minute, efectul maxim apare după 2-5 ore și se menține 2-6 zile după întreruperea administrării.

**Strofantina** este un glicozid extras din *Strophantus*. Nefiind practic liposolubilă, se administrează numai pe cale intravenoasă. Legarea de proteinele plasmatică este practic neglijabilă, iar eliminarea se face pe cale renală în proporție de 40-50% din doza administrată timp de 24 de ore. Efectul apare la 5-10 minute de la administrare, maxim după aproximativ o oră, și dispăre după 1-2 zile de la întreruperea administrării.

Tabelul 29

## Glicozidele cardiotonice

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Modul de administrare
1.	Digoxin Digoxinum	Comprimate a câte 0,25; capsule a câte 0,15; soluție injectabilă a câte 0,25 mg/ml în fiole de 2 ml	Peroral câte 0,00025 g de 4-5 ori în prima zi, câte 0,00025 g de 1-3 ori în următoarele zile; intravenos câte 1-2 ml cu sol. NaCl 0,9%. Doza de întreținere: 0,00025 g în zi (intravenos-1 ml)
2.	Celanid Celanidum	Comprimate a câte 0,25 g	Doza de saturație la administrarea intravenoasă - 0,002 g (1-2 ml cu sol. NaCl 0,9%); la administrarea perorală - 0,005 g. Doza de întreținere: 0,0004-0,0005 g.
3.	Strofantină K Strophanthi- num K	Soluție injectabilă de 0,025% x 1 ml	Doza terapeutică câte 0,0005 g (0,5-1 ml). Doza de întreținere - câte 0,00025 mg (0,5 ml). Intravenos cu sol. NaCl 0,9%.
4.	Corglicon Corglyconum	Soluție injectabilă de 0,06% în fiole 1 ml	Doza terapeutică - câte 0,0006- 0,0012 g (1-2 ml). Doza de întreținere - câte 0,0003-0,0006 g (0,5-1 ml), intravenos cu sol. NaCl 0,9%.

## 7.2. Antiaritmicele

**Aritmiile cardiace** reprezintă un grup de patologii de mare complexitate, date fiind mecanismele diferite implicate în generarea lor, localizarea variată la nivelul miocardului și numărul impunător de factori etiologici implicați.

**Antiaritmicele** sunt preparatele medicamentoase utilizate pentru normalizarea ritmului dereglat al contracțiilor cardiace. Clasificarea actuală a antiaritmicelelor se face în baza mecanismelor de acțiune și efectelor electrofiziologice ale diversilor reprezentanți ai clasei (tabelul 30).



## Clasificarea antiaritmiceilor

Clasa de antiaritmice	Antiaritmice	Indicații	Efecte adverse
I. Blocante ale canalelor de sodiu	I A Chinidină Novocainamidă Disopiramidă	Fibrilație atrială, aritmii ventriculare	Aritmii „paradoxe”
	I B Lidocaină Mexiletină Difenină	Aritmii ventriculare	Tremor, psihoză
	I C Etacizină Ajmalină Propafenonă	Extrasistole atriale și ventriculare. Tahicardie ventriculară și supraventriculară	Acțiune aritmogenă, scăderea contractibilității miocardului
II. $\beta$ -blocante adrenergice	Propranolol Pindolol Atenolol Metoprolol	Fibrilație și flutter atrial	Inhibare cardiacă, spasm bronșic
III. Antiaritmice care cresc durata potențialului de acțiune (blocantele canalelor de potasiu)	Sotalol Amiodaronă Bretiliu (Ornid <sup>R</sup> )	Fibrilație și flutter atrial, aritmii ventriculare	Bradycardie pronunțată
IV. Blocante ale canalelor de calciu	Verapamil Diltiazem	Fibrilație și flutter atrial, aritmii AV	Deprimare cardiacă
Antiaritmice neclasificabile	Clorură de potasiu Panangină	Aritmii cauzate de intoxicație acută cu digitalice. Aritmii cauzate de hipokaliemie	Inhibarea conductibilității miocardului

## Antiaritmicele din clasa I

Antiaritmicele din această clasă includ structuri care contactează direct cu procesul de polarizare a membranei miocardice, blocând influxul rapid de sodiu (faza O) prin efect de tip stabilizare de membrană. Pe plan molecular, rezultatele experimentale sugerează că aceste structuri interacționează cu un receptor situat la nivelul canalului de sodiu, consecința interacțiunii fiind blocarea canalului.

În funcție de modul în care sunt modificate parametrii electrofiziologici, antiaritmicele din clasa I se împart în trei grupe:

**Clasa I A:** chinidină, procainamidă, disopiramidă;

**Clasa I B:** lidocaină, mexiletină, difenină;

**Clasa I C:** ajmalină, propafenonă, etacizină.

### *Antiaritmicele din clasa I A*

Reprezentanții acestei clase acționează preferențial asupra canalelor de sodiu în stare activată, blocând influxul rapid de ioni de sodiu (faza O), cu diminuarea amplitudinii potențialului de acțiune, creșterea duratei sale prin prelungirea repolarizării și creșterea duratei perioadei refractare. Scăderea ratei repolarizării se soldează cu supresia consecutivă a automatismului. Reprezentanții acestei clase acționează preferențial asupra structurilor depolarizate, fiind, deci, mai activi la nivelul zonelor patologice.

În consecință, interacțiunea lor se manifestă mai ales la nivelul centrilor ectopici a căror activitate este abolită suplimentar. Efectul antiaritmie se amplifică și prin aplatizarea fazei 4 a repolarizării. Valoarea potențialului de repaus este scăzută, ceea ce determină diminuarea vitezei și forței de propagare a stimulului, efecte care, asociate cu creșterea duratei perioadei refractare, conduc la instituirea blocului bidirecțional, cu întreruperea fenomenului de reintrare.

**Efecte adverse.** Cele mai importante dintre ele vizează activitatea cardiacă, apariția lor fiind consecința exagerării acțiunii electrofiziologice a antiaritmicele la nivelul miocardului. Indiferent de reprezentantul utilizat, au fost raportate aritmii paradoxale de tipul: bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, bloc de ramură și aritmii ventriculare.

Antiaritmicele din clasa IA sunt contraindicate la bolnavii cu bloc atrio-ventricular preexistent.

Suprimarea forței de contracție a miocardului este un efect care poate deveni manifest la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, situație care constituie o contraindicație pentru utilizarea antiaritmicele de acest tip.

Scăderea valorilor tensionale este consecința vasodilatației și a deprimării forței de contracție a miocardului. Aceste efecte sunt mai pronunțate după administrarea parenterală.

Efectele gastrointestinale, de tip greață, vomă sau diaree, pot să apară mai ales în cazul folosirii chinidinei. Chinidina exacerbează simptomele miasteniei gravis.

În intoxicația chinidinică, tratamentul vizează susținerea funcțiilor vitale și, în primul rând, corectarea disfuncției cardiocirculatorii.

### ***Antiaritmicele din clasa I B***

Reprezentanții acestei clase acționează în egală măsură asupra canalelor de sodiu activate și inactivate. Ei scurtează durata potențialului de acțiune și, implicit, a perioadei refractare. Valoarea potențialului de repaus crește, ceea ce explică amplificarea vitezei și forței de propagare a stimulilor rezultați. Acest efect, asociat cu scurtarea duratei perioadei refractare, determină suprimarea blocului anterograd și întreruperea fenomenului de reintrare.

Prin aceste modificări electrofiziologice, reprezentanții clasei sunt eficienți în aritmiile cu depolarizare parțială, așa cum se întâmplă în cazul ischemiei sau intoxicației digitale, precum și în aritmiile ventriculare, și mai puțin eficienți în aritmiile cu polarizare tisulară normală.

Deoarece la doze uzuale aceste antiaritmice nu influențează activitatea nodulului sinoatrial, atrului și joncțiunii atrioventriculare, ele nu sunt utilizate în tratamentul aritmiilor supraventriculare. Dozele mari pot bloca nodulul sinoatrial sau pot induce stop cardiac, în cazul coexistenței unor anomalii ale generării sau conducerii stimulului (infarct miocardic). Deprimarea forței de contracție miocardică este un alt efect comun al reprezentanților clasei.

### ***Antiaritmicele din clasa I C***

Din această clasă fac parte: *etacizina*, *propafenona* și *ajmalina*.

**Mecanismul de acțiune:** reprezentanții clasei sunt blocați eficienți ai canalelor de sodiu, determinând diminuarea marcată a vitezei și amplitudinii fazei O și scăderea vitezei de conducere în toate structurile cardiace, fără a afecta durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare.

Antiaritmicele din clasa I C se utilizează în tratamentul extrasistolelor atriale și ventriculare, prevenirea și tratamentul crizelor de tahicardie paroxistică supraventriculară și tahicardie ventriculară.

**Efecte adverse:** efect inotrop negativ, putând decompensa insuficiența cardiacă; bradicardie pronunțată. S-au depistat și efecte adverse de ordin digestiv și neurologic.

### ***Antiaritmicele din clasa II A ( $\beta$ -blocante)***

**Mecanismul de acțiune:** antiaritmicele din această clasă blochează receptorii  $\beta$ -adrenergici de la nivelul cordului. Stimularea  $\beta$ -adrenergică este urmată de creșterea marcată a automatismului nodului sinusal și a țesutului Purkinje, facilitându-se astfel apariția unor stimuli prematuri, prin accelerarea depolarizării lente (faza 4); de asemenea, viteza de conducere intracardiacă crește, iar durata perioadei refractare scade. Ca urmare,  $\beta$ -blocantele sunt eficiente în deprimarea automatismului și a procesului de reintrare, care implică în special nodul atrio-

ventricular. De asemenea,  $\beta$ -blocantele cresc durata perioadei refractare și scad viteza de propagare a stimulilor, în special la nivelul joncțiunii atrio-ventriculare; relația dintre aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului este influențată favorabil, reducerea hipoxiei miocardice contribuind la supresarea structurilor cu automatism exacerbate.

**Indicații:**  $\beta$ -blocantele scad răspunsul ventricular în flutter-ul atrial și fibrilația atrială, putând fi folosite atunci când glicozidele cardiotonice și-au dovedit ineficiența sau sunt contraindicate.  $\beta$ -blocantele amplifică răspunsul la stimularea vagală, ele putând fi utile în prevenirea sau suprimarea tahicardiilor supraventriculare și, mai ales, în situațiile în care geneza aritmiei implică mecanismul de reintrare la nivel atrio-ventricular.

În aritmiile ventriculare,  $\beta$ -blocantele sunt mai puțin eficiente decât antiaritmicele clasei I, cu excepția situațiilor în care aritmia este corelată evident cu implicarea catecolaminelor. În cazul aritmiilor din intoxicația digitalică,  $\beta$ -blocantele pot fi utilizate numai în absența blocului atrioventricular; de asemenea, ele pot fi utilizate în cazurile în care potasiul și fenitoina au rămas fără răspuns.

Tahicardia sinusală de asemenea poate beneficia de tratamentul cu  $\beta$ -blocante.

**Efecte adverse și precauții.** Deoarece scad forța de contracție a miocardului,  $\beta$ -blocantele sunt contraindicate în insuficiența cardiacă severă și în șoc. Efectul lor deprimant poate fi contracarat prin dopamină sau dobutamină. Datorită efectelor de tip cronotrop și dromotrop negativ,  $\beta$ -blocantele determină scăderea exagerată a frecvenței contracțiilor cardiace și apariția blocurilor atrioventriculare.

La administrarea intravenoasă a  $\beta$ -blocantelor, valorile tensiunii arteriale trebuie urmărite îndeaproape, deoarece hipotensiunea arterială poate fi frecvent întâlnită. Coexistența astmului sau a bolilor pulmonare cronice obstructive, prezintă o contraindicație pentru utilizarea  $\beta$ -blocantelor neselective, dat fiind efectul bronhospastic al acestora. Datorită acțiunii lor cardioselective,  $\beta_1$ -adrenoblocantele sunt preferate în astfel de situații.

Înteruperea bruscă a administrării  $\beta$ -blocantelor, după tratamentul de lungă durată, poate precipita apariția aritmiilor cardiace sau insuficienței coronariene, de aceea dozele preparatelor se vor micșora treptat timp de câteva zile.

Blocantele  $\beta$ -adrenergice pot masca hipoglicemia, stopând revenirea la normal a valorilor glicemiei, de asemenea, ele amplifică efectul factorilor hipoglicemianți. Administrarea cronică a  $\beta$ -blocantelor neselective modifică profilul lipidic plasmatic în sensul reducerii semnificative a HDL și creșterii trigliceridelor plasmatic. Alte efecte adverse care pot surveni pe durata tratamentului sunt greața, voma, pruritul, febra, paresteziile, tulburările vizuale, insomnia, halucinațiile, depresiile. Efectele neuropsihice apar mai ales în cazul compușilor cu liposolubilitate marcată (*propranolol, oxprenolol, metoprolol*).

### ***Antiaritmicile din clasa a III-a A***

Antiaritmicile din această clasă *amiodarona*, *sotalolul* și *bretiliul* amplifică marcat durata potențialului de acțiune și perioada refractară în toate structurile miocardice prin prelungirea repolarizării, ele afectând într-o măsură mai mică funcția dromotropă. În acest fel este deprimată faza de depolarizare lentă diastolică, iar fenomenul de reintrare este supresat. În realizarea acestor efecte nu sunt implicate canalele de sodiu.

Suplimentar, reprezentanții clasei se opun procesului de eliberare a catecolaminelor la nivelul sinapselor adrenergice și blochează necompetitiv receptorii adrenergici.

### ***Antiaritmicile din clasa a IV-a A (calciu-blocantele)***

Reprezentanții acestei clase (*Verapamilul*, *Diltiazemul*) blochează influxul lent de ioni de calciu, acționând asupra canalelor specifice acestui cation. Influxul lent de calciu este implicat în procesul de depolarizare a nodulului sinoatrial și atrio-ventricular. În situații particulare, între care ischemia miocardică și intoxicația digitalică, ionul de calciu poate fi implicat în apariția unei disfuncționalități în geneza stimulilor.

Acționând asupra structurilor dependente de activitatea canalelor lente de calciu, cu referire specială la nodulul sino-atrial și atrio-ventricular, blocantele de calciu inhibă faza a 4-a a depolarizării și măresc durata perioadei refractare, rezultând inhibarea automatismului și a vitezei de conducere. Acțiunea calciu-blocantelor asupra potențialului de acțiune la nivelul cardiomiocitelor contractile și sistemului Hiss-Purkinje este nesemnificativă.

Calciu-blocantele sunt eficiente în tratamentul tahiaritmiilor atriale de tip tahicardie paroxistică supraventriculară și fibrilație atrială; aritmiile ventriculare nu sunt influențate de reprezentanții acestei clase.

La doze terapeutice, efectul inotrop negativ, de intensitate redusă, este contracarat de scăderea, prin vasodilatație, a postsarcinii.

## Antiaritmiacele

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Chinidină sulfat Chinidini sulfas	Comprimate a câte 0,1; 0,2 g	Prima priză peroral 0,4 g, apoi câte 0,2 g fiecare oră până la dispariția accesului
2.	Lidocaină clorhidrat Lidocaini hydrochloridum	Fiole de 1% – 10 ml; fiole de 2% – 2 și 10 ml; fiole de 10% – 2 ml; picături oftalmice de 2 și 4%; flacoane a câte 5 ml	Perfuzie intravenoasă sau intramuscular 10 % – 4 ml
3.	Novocainamidă Novocainamidum	Comprimate a câte 0,25; 0,5 g; fiole de 10% – 5 ml; flacoane a câte 10 ml	Câte 0,25 – 0,5 g fiecare 4-6 ore peroral
4.	Etmozină Aetmozinum	Comprimate a câte 0,1; fiole de 2,5% - 2 ml	Câte 0,1 g 3-4 ori pe zi intern, intravenos lent, intramuscular
5.	Ajmalină Aymalinum	Comprimate a câte 0,058 g; fiole de 25% – 2 ml	Intern câte 0,05 – 0,1 g 3- 4 ori în zi. Intravenos lent, intramuscular
6.	Amiodaron Amiodaronum	Comprimate a câte 0,2 g Fiole de 5% – 3 ml	Intern câte 0,2 g 2-3 ori în zi. Intravenos cu picătura.
7.	Clorură de potasiu Potassium chloridum	Sol. de 10% pentru administrare internă. Fiole de 4% – 50 ml. Comprimate a câte 0,5 și 1,0 g.	Intern câte 1,0 g 4-5-7 ori în zi. Intravenos cu picătura
8.	Panangină Pananginum	Drajeuri Fiole de 10 ml	Intern câte 1-2 drajeuri în zi. Intravenos cu picătura

## 7.3. Antianginoasele

Din această clasă fac parte substanțele medicamentoase cu efect curativ în tratamentul cardiopatiei ischemice. Cardiopatia ischemică sau insuficiența coronariană apare în cazul dezechilibrului între aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului. Factorii care pot genera acest dezechilibru prezintă dereglarea circulației sanguine și a metabolismului miocardului.

**Antianginoase** se numesc substanțele medicamentoase care măresc afluxul sanguin către cord sau micșorează necesitatea lui în oxigen și se utilizează pentru profilaxia și jugularea acceselor de angor pectoral.

*Clasificarea preparatelor antianginoase:***I. Preparate care micșorează necesitatea miocardului în oxigen:**

- 1.1. *Nitrații și nitriții:* nitroglicerina, trinitrolong, glicerol trinitrat (Sustac<sup>R</sup>), isosorbid dinitrat (Isodinit<sup>R</sup>), isosorbid mononitrat (Cardiosorb<sup>R</sup>), pentaeritritol tetranitrat (Erinit<sup>R</sup>).

- 1.2. *Antagoniștii ionilor de calciu*: nifedipină (Fenigidină<sup>R</sup>, Corinfar<sup>R</sup>), diltiazem (Diazem<sup>R</sup>), verapamil (Falicard<sup>R</sup>), amlodipină (Norvasc<sup>R</sup>).
- 1.3.  *$\beta_1$ -adrenoblocantele cardioselective*: atenolol (Tenormin<sup>R</sup>), metoprolol (Betaloc<sup>R</sup>), talinolol (Cordanum<sup>R</sup>), acebutolol (Sectral<sup>R</sup>).
- 1.4. *Cu mecanisme de acțiune diverse*: molsidomină (Corvaton<sup>R</sup>, Sidnofarm<sup>R</sup>), carbocromen clorhidrat (Intencordin<sup>R</sup>), trimetazidină (Preductal<sup>R</sup>).

## II. Preparate care ameliorează transportul oxigenului spre miocard:

- 2.1. *Inhibitorii fosfodiesterazei*: pentoxifilină (Agapurină<sup>R</sup>), aminofilină (Eufilină<sup>R</sup>).
- 2.2. *Inhibitorii adenozindezaminazei*: dipiridamol (Curantil<sup>K</sup>).
- 2.3. *Inhibitorii agregăției plachetare*: acid acetilsalicilic (Aspirină<sup>K</sup>), acelazină, pentoxifilină (Agapurină<sup>K</sup>), ticlopidin (Ticlid<sup>R</sup>), heparină.

## III. Preparate care măresc rezistența miocardului la hipoxie:

- 3.1. *Preparate ce asigură energogeneza*: ATP (Fosfobion<sup>R</sup>), fosfaden, creatinfosfat (Neoton<sup>R</sup>).
- 3.2. *Antioxidanți*: tocoferol acetat, retinol acetat, acid nicotinic.
- 3.3. *Substanțe anabolizante*: inozină (Riboxină<sup>R</sup>), nandrolan decanoat (Retabolil<sup>R</sup>), orotat de potasiu.

## IV. Preparate cu acțiune reflectorie: validol.

Preparatele cel mai frecvent utilizate în tratamentul cardiopatiei ischemice sunt nitrații organici, antagoniștii ionilor de calciu,  $\beta$ -adrenoblocantele, preparatele metabolice.

### Nitrații și nitriții

Nitrații organici încă din a doua jumătate a secolului XIX se utilizează pentru jugularea acceselor de angor pectoral și profilaxia lor. Reieșind din structura chimică diversă și particularitățile farmacologice (durata acțiunii), nitrații au utilizări terapeutice diferite. Prototipul clasei este nitroglicerina.

**Nitroglicerina** prezintă un lichid uleios incolor, insolubil în apă, solubil în alcool.

**Farmacocinetica.** Preparatul se absoarbe bine prin mucoase și tegumente și rău la nivel digestiv. Este eficient în administrare sublinguală sub formă de soluție, comprimate sau capsule. Efectul se instalează peste 1-2 min de la administrare și durează 20-30 minute. În cazul administrării intravenoase efectul se dezvoltă mai rapid.

**Farmacodinamia.** În decursul unui secol de utilizare a nitraților și nitriților, problema mecanismului lor de acțiune centreează atenția savanților. Efectul antianginos al nitroglicerinei este cauzat de trei mecanisme (*vezi schema de la p. 181*):

- stimulează formarea monooxidului de azot (NO<sup>•</sup>) în peretele vascular;
- intensifică sinteza prostaciclinoi în peretele vascular;

- mecanism reflex: exercită  $\alpha_2$  – adrenoreceptorii SNC și mărește influența impulsurilor deprimante asupra centrului vasomotor (mecanism clofelinic).

Sub influența nitroglicerinei scade fluxul venos către cord, se micșorează presiunea în artriul drept, în sistemul vaselor pulmonare și se reduce rezistența vasculară periferică. Ca urmare, scade presiunea intraventriculară la sfârșitul diastolei cu o eventuală reducere a dimensiunilor ventriculare.

Micșorarea presiunii peretelui ventricular, corelată cu diminuarea volumului ventricular, înseamnă scăderea presiunii peretelui miocardului, cu reducerea corespunzătoare a necesarului de oxigen și a consumului de energie de către acesta. Scăderea presiunii cardiace contribuie la restabilirea microcirculației miocardului. Odată cu reducerea ischemiei, se atenuează treptat pulsația algică de la focarul ischemic și se abolește sindromul algic.

Proprietățile farmacologice menționate ale nitroglicerinei argumentează utilizarea lui nu numai în calitate de preparat antianginos, dar și ca remediu pentru tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice.

La nivelul musculaturii netede extravasculare, nitrații determină efect relaxant, care interesează musculatura netedă bronșică, tractul gastrointestinal, căile biliare, tractul urogenital. Acest efect este mai puțin speculabil pe plan terapeutic, datorită duratei sale reduse.

**Efectele adverse** sunt generate în principal de exagerarea efectului terapeutic asupra patului vascular. Ele vizează funcția cardiovasculară și constau în hipotensiune arterială, tahicardie, cefalee pulsativă, colaps ortostatic.

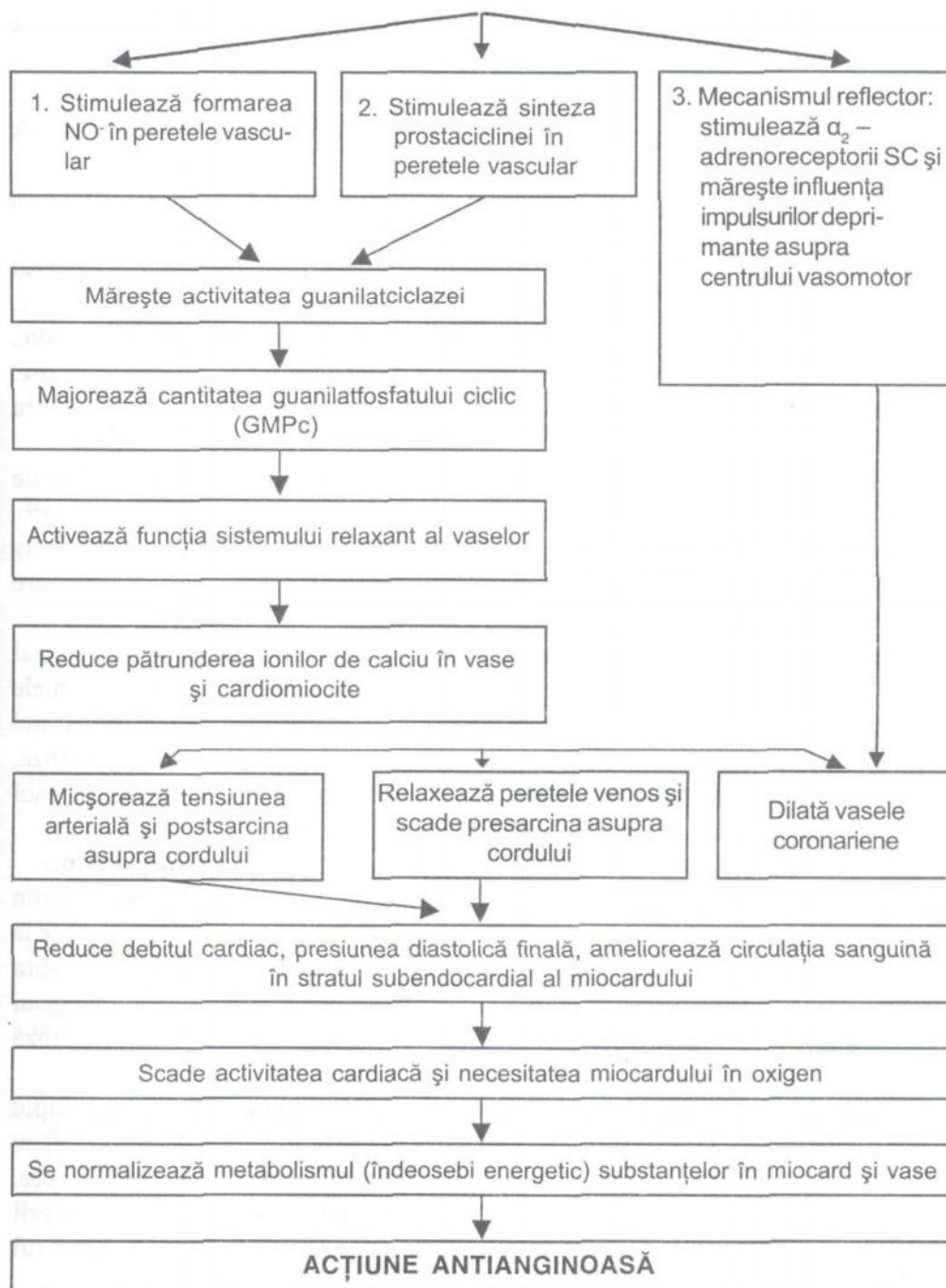
Expunerea cronică la nitrați poate conduce la fenomene de toleranță. Întreruperea administrării declanșează sindromul de abstenență manifestat prin cefalee, amețeli, spasm coronarian și chiar infarct miocardic.

**Contraindicații.** Ictus hemoragic, tensiune intracranială, hipotensiune marcată, glaucom cu unghi închis. În formele cronice de cardiopatie ischemică, în caz de insuficiență cardiacă cronică se utilizează pe larg formele prolongate ale nitroglicerinei. Comprimatele sau capsulele cu purtători polimeri sunt predestinate pentru utilizare perorală. Efectul se dezvoltă treptat și persistă în decurs de câteva ore. Selecția preparatelor cu acțiune prologantă se determină în concordanță cu conținutul în ele a nitroglicerinei, durata acțiunii și sensibilitatea individuală.

**Trinitrolongul** se livrează sub formă de peliculă polimeră. În cazul aplicării pe mucoasa gingiilor, manifestă acțiune relativ rapidă și îndelungată. Peliculele polimere conțin câte 0,001 g și 0,002 g de nitroglicerină și se indică atât în profilaxia, cât și pentru jugularea acceselor de angor pectoral. Efectul antianginos se dezvoltă peste 1-2 minute și persistă 3-4 ore. În scopul determinării dozei parțiale individuale pe mucoasa gingiilor se fixează o placă polimeră și se apreciază efectul terapeutic optimal în perioada resorbției complete a plăcii. Plăcile se recomandă de aplicat după luarea mesei.



### Mecanismul de acțiune al nitraților NITROGLICERINĂ



**Sustac mite și sustac forte** sunt medicamente cu acțiune prolongată sub formă de comprimate, cu un conținut de nitroglicerină respectiv de 0,0026 g și 0,0064 mg. Comprimatele conțin microcapsule cu nitroglicerină, dintre care o parte se scindează rapid și manifestă efect curativ peste 10 minute, iar alta – se scindează treptat și acționează timp de câteva ore. Se administrează oral; comprimatele se ingerează, fără a fi mastecate, cu un consum moderat de apă.

**Indicații.** Se utilizează pentru cuparea acceselor de angor pectoral în caz de insuficiență coronariană cronică.

**Efecte adverse.** În caz de administrare a comprimatelor de sustac sunt posibile efectele adverse caracteristice pentru alte preparate ale nitroglicerinei.

Unul din reprezentanții principali ai nitraților organici este **Isosorbidul dinitrat** (*Nitrosorbid<sup>®</sup>*). Se administrează pe cale sublinguală, intravenoasă și inhalatorie. În utilizarea orală începutul acțiunii isosorbidului se constată peste 30-50 min., efectul maxim – peste 1,5-2 ore, durata totală a acțiunii este de 4-6 ore. Comprimatele se administrează până la luarea mesei de 3-4 ori pe zi, pentru profilaxia acceselor în evoluția cronică a cardiopatiei ischemice.

Fiind administrat sublingual (sub formă de comprimate), isosorbidul poate jugula accesele de angor pectoral, deși acțiunea se dezvoltă mai lent, comparativ cu nitroglicerina. Isosorbidul livrat sub formă de aerosol prezintă Isomacul-spray folosit pentru jugularea acceselor de angor pectoral, iar pentru administrare intravenoasă – *Isodinitul*.

Actualmente **isosorbidul mononitrat** (*Cardiosorb<sup>®</sup>*), metabolitul activ al isosorbidului dinitrat, se utilizează în calitate de vasodilatator periferic în formele grave de insuficiență cardiacă. Diminuând tonusul vaselor periferice, preparatul reduce fluxul venos spre cord, presiunea în circuitul mic, dispneea și cianoza. Uneori se indică în tratamentul endarteriitei și altor maladii, însoțite de spasmul vaselor periferice.

Efectele adverse și contraindicațiile sunt similare cu cele ale nitroglicerinei.

**Molsidomina** (*Corvaton<sup>®</sup>*, *Sidnofarm<sup>®</sup>*) prezintă un preparat antianginos din grupul sindominelor care exercită efect venodilatator periferic, ce contribuie la scăderea refluxului venos spre cord, micșorează pre- și postsarcina asupra cordului, reduce necesitatea miocardului în oxigen, ameliorează circulația sângelui în stratul subendocardial al miocardului și circulația colaterală în ateroscleroză coronariană.

**Farmacocinetica.** După administrarea orală, molsidomina se absoarbe rapid în tractul digestiv și pătrunde în circulația sistemică, se metabolizează în ficat cu formarea metaboliților vasoactivi. Perioada de înjumătățire este de circa 3,5 ore. Se elimină pe cale renală, de regulă, sub formă de metaboliți. Timpul declanșării efectului depinde de modul de administrare și constituie 30 min în cazul administrării orale și 10 min – sublinguale.

**Farmacodinamia.** Preparatul manifestă efect antianginos pozitiv, scade presiunea în circuitul mic, mărește toleranța la eforturi fizice ale bolnavilor cu cardiopatie ischemică. În insuficiența cardiacă cronică sub acțiunea molsidominei se reduce dilatarea ventriculelor.

**Indicații.** Se utilizează pentru jugularea și profilaxia acceselor de angor pectoral, în tratamentul insuficienței cardiace cronice.

**Contraindicații.** Hipersensibilitate față de preparat, hipotonie marcată, colaps, șoc, infarct de miocard acut, edem pulmonar toxic, primul trimestru de sarcină, nauze.

**Efecte adverse.** Hipotensiune ortostatică, cefalee, rareori – flașing, nauze.

În accesele ușoare de angor pectoral se utilizează **Validolul** – soluție mentolată de 25% în eterul acidului izovalerianic. Acest lichid volatil incolor, practic insolubil în apă, exercită acțiune sedativă și vasodilatatorie reflectorie, indusă de stimularea terminațiilor nervoase senzitive ale cavității bucale. Se aplică pe o bucățică de zahăr 4-5 picături și se ține în gură până la resorbția completă. Se livrează sub formă de comprimate și capsule.

La folosirea validolului pot surveni: nauze moderată, lăcrimare, vertij, care de obicei sunt tranzitorii.

### Antagoniștii calciului

Ionii de calciu joacă un rol central în reglarea activității vitale. Penetrând în celule, ei activează procesele bioenergetice intracelulare asigurând realizarea funcțiilor celulare fiziologice. Transportul transmembranar al ionilor de calciu se produce prin canale speciale pentru calciu. Influxul ionilor de calciu prin membrane se reglează prin intermediul factorilor endogeni.

#### **Clasificarea antagoniștilor ionilor de calciu după structura chimică:**

1. *Derivați fenilalkilaminici:* verapamil (Izoptin<sup>R</sup>).
2. *Derivați dihidropiridinici:* nifedipină, amlodipină, felodipină, nicardipină.
3. *Derivați benzodiazepinici:* diltiazem.

Spectrul larg de acțiune se explică prin varietatea proceselor fiziologice reglate de ionii de calciu. În cazul stărilor patologice (ischemice, hipoxie) ionii de calciu, preponderent în concentrații majorate, pot intensifica procesele metabolismului celular și necesarul țesuturilor în oxigen, ceea ce se soldează cu diverse procese distructive. În acest context, antagoniștii de calciu pot exercita acțiune farmacoterapeutică patogenetică. Utilizarea terapeutică de bază a antagoniștilor de calciu prezintă afecțiunile cardiovasculare.

**Nifedipina** (*fenigidina, corinfar, adalat*).

**Farmacocinetica.** Acțiunea preparatului se dezvoltă rapid. În cazul administrării sublinguale, efectul fenigidinei se manifestă peste 5-15 min, iar pe cale orală –

peste 10-30 min. Efectul maximal evaluează peste 30-90 min după administrare orală și persistă timp de 4-6 ore. În cazul utilizării perorale, 90-100% de nifedipină se absoarbe în tractul digestiv. Biodisponibilitatea absolută constituie 40-60%. 95% de nifedipină se conjugă cu proteinele plasmatică. Preparatul se supune biotransformării. În organismul uman se determină trei metaboliți activi ai nifedipinei care se elimină pe cale renală, iar o cantitate neînsemnată cu masele fecale.

**Farmacodinamia.** Nifedipina inhibă transportul ionilor de calciu prin canalele lente de calciu ale membranelor celulare în interiorul cardiomiocitelor și celulelor musculare netede ale vaselor coronariene și periferice. Reducerea contractibilității miocardului și a activității cardiace micșorează necesarul miocardului în oxigen datorită diminuării rezistenței vasculare periferice și respectiv a creșterii fluxului sanguin. Nifedipina dilată arterele coronariene spasmate, ameliorează circulația coronariană poststenotică în cazul obstrucțiilor aterosclerotice.

**Indicații.** Cardiopatie ischemică – angor pectoral stabil, angor vasospastic (Prinzmetal), puseuri hipertensive, sindromul Raynaud.

**Contraindicații.** Șoc cardiogen, hipersensibilitate față de preparat, infarct acut de miocard, stenoza pronunțată a orificiului aortei, hipotensiune arterială marcată, sarcină și lactație.

**Efecte adverse.** La începutul tratamentului sunt posibile: cefalee, flășing, tahicardie, hipotensiune, edemul gambelor, vertij, fatigabilitate, rareori – nauze, senzație de suprasaturație, diaree, prurit, urticarie, hiperplazia gingiilor, hiperglicemie tranzitorie, modificarea tabloului sanguin. În ultimii ani s-a stabilit, că nifedipina poate mări incidența infarctului de miocard și a ictusului.

**Amlodipina** este o dihidropiridină cu absorbție lentă și efect prelungit. Deși se aseamănă cu nifedipina în privința profilului hemodinamic, amlodipina induce într-o mai mică măsură tahicardie reflexă, datorită timpului lung de injumătățire (35-50 ore) și a concentrației plasmatică mici.

**Verapamilul** acționează în primul rând asupra miocardului, determinând inhibarea funcției cronotrope, dromotrope și inotrope. Comparativ cu dihidropiridinele, verapamilul este mai puțin eficient în privința efectului vasodilatator. Administrarea intravenoasă a verapamilului produce scăderea rezistenței periferice, dar tahicardia reflexă este suprimată prin efectul cronotrop negativ direct. Acțiunea antianginoasă a verapamilului se datorează scăderii necesarului miocardic în oxigen.

**Diltiazemul** este un derivat benzodiazepinic cu acțiune similară verapamilului. Efectul său coronarodilatator este evident, în timp ce acțiunea asupra venelor sistemice este nesemnificativă.

**$\beta$ -adrenoblocantele**

Principalele  $\beta$ -blocantele folosite în tratamentul antianginos sunt: propranololul, metoprololul și atenololul. Farmacologia preparatelor din această clasă a fost expusă anterior.

Mecanismul antianginos se realizează prin scăderea forței și frecvenței de contracție a miocardului cu diminuarea consumului de oxigen. Totodată, creșterea duratei diastolei permite ameliorarea circulației coronariene în zona subendocardică. Acțiunea antihipertensivă contribuie suplimentar la amplificarea efectului antianginos.

Toate  $\beta$ -blocantele sunt eficiente în insuficiența coronariană, însă nici unul nu are un spectru de acțiune ideal. Reprezentanții blocantelor  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor au avantajul cardioselectivității și dezavantajul fenomenului rebound după suspendarea bruscă a tratamentului. Ultimul se manifestă prin agravarea maladii (accesele devin mai frecvente și mai grave, apar aritmii), până la dezvoltarea infarctului de miocard, a morții subite. Frecvența fenomenului rebound constituie 5%. Din aceste considerente, se impune sistarea temporală a  $\beta$ -adrenoblocantelor, în special, în cazul administrării lor îndelungate – timp de 4-6 săptămâni.

În acest context,  $\beta$ -blocantele sunt considerate ca antianginoase de a doua opțiune, utilizarea lor presupunând asocierea cu derivați din clasa nitraților și nitriților.

Tabelul 32

**Preparate antianginoase**

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Nitroglicerină Nitroglicerinum	Comprimate a câte 0,0005 g Flacoane de 1% – 10 ml Soluție alcoolică	Sublingual câte 0,0005 g, câte 1-2 picături
2.	Trinitrolong Trinitrolongum	Pelicule polimere, ce conțin câte 0,001, 0,002 g de nitroglicerină	Se aplică pe mucoasa cavității bucale
3.	Sustac-mite Sustacum-mite	Comprimate ce conțin 0,0026 g de nitroglicerină	Peroral, fără mestecare
4.	Sustac-forte Sustacum – forte	Comprimate, ce conțin 0,0064 g de nitroglicerină	Peroral, fără mestecare.
5.	Validol Validolum	Comprimate a câte 0,06 g Flacoane a câte 5 ml	Sublingual câte 0,06 g; 3-4 picături de soluție pe o bucată de zahăr
6.	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate a câte 0,01; 0,02 g	Peroral câte 0,01-0,02 g ținând cont de valoarea tensiunii arteriale

## 7.4. Antihipertensivele

Hipertensiunea arterială este una dintre cele mai frecvente boli cardiovasculare, fiind întâlnită la aproximativ 20% din indivizi. Valorile crescute ale tensiunii arteriale determină în timp leziuni vasculare, care interesează în special teritoriile vitale și care conduc la accidente vasculare cerebrale, insuficiență renală, coroniană și cardiacă. Scăderea valorilor tensiunii arteriale împiedică sau întârzie apariția unor asemenea consecințe.

*Antihipertensive* (hipotensivele) se numesc substanțele medicamentoase care micșorează tensiunea arterială sistemică. Antihipertensivele includ substanțe medicamentoase care acționează prin diverse mecanisme. Clasificarea lor este expusă în continuare.

### *Clasificarea preparatelor antihipertensive:*

#### **I. Antihipertensive neurotrope:**

1. *Stimulatori ai adrenoreceptorilor centrali:* clonidină clorhidrat (clofelină), metildopa (Dopegit<sup>®</sup>), guanfacin clorhidrat (Estulic<sup>®</sup>).
2. *Simpatolitice:* rezerpină, raunatin.
3.  *$\alpha$ -adrenoblocante:* fentolamină clorhidrat, prazosină (Minipres<sup>®</sup>), trimazosină, doxazosină.
4.  *$\beta$ -adrenoblocante:*
  - neselective ( $\beta_1$  și  $\beta_2$ ): propranolol (Anaprilină<sup>®</sup>);
  - selective ( $\beta_1$ ): metoprolol, acebutolol (Sectral<sup>®</sup>), sotalol.
5. *Ganglioblocante:* hexametoniu benzosulfon, trepirium iodură.
6. *Agonist selectiv al receptorilor imidazolinici:* moxonidin (Tint<sup>®</sup>).

#### **II. Antihipertensive periferice:**

1. *Vasodilatatoare periferice:* hidralazină clorhidrat (Apresină<sup>®</sup>), diazoxid (Hiperstat<sup>®</sup>), minoxidil, nitroprusid de sodiu (Naniprus<sup>®</sup>), molsidomină (Corvaton<sup>®</sup>), pentoxifilina (Trental<sup>®</sup>);
2. *Inhibitori ai enzimei de conversie și blocantele receptorilor angiotensinei II:* captopril, enalapril (Ednit<sup>®</sup>), ramipril (Tritace<sup>®</sup>), lisinopril (Diroton<sup>®</sup>), losartan de potasiu (Cozaar<sup>®</sup>);
3. *Antagoniștii de calciu:* verapamil, diltiazem, gallopamil (Procorum<sup>®</sup>), amlodipină (Norvasc<sup>®</sup>), isradipin (Lomir<sup>®</sup>);
4. *Spasmolitice miotrope:* magneziu sulfat, papaverină clorhidrat, bendazol (Dibazol<sup>®</sup>).

#### **III. Preparate pentru tratamentul complex al hipertensiunii arteriale și antihipertensive combinate:**

1. *Diuretice:* hidroclortiazidă (Diclotiazidă<sup>®</sup>), furosemid (Lazix<sup>®</sup>);
2. *Preparate care inhibă SNC:* neuroleptice, tranchilizante, sedative, hipnotice;

3. *Antihipertensive combinate*: Adelfan<sup>R</sup>, Viscaldix<sup>R</sup>, Capozid<sup>R</sup>, Captopres<sup>R</sup>, Normotens<sup>R</sup>, Brinerdină<sup>R</sup>.

### **$\alpha_2$ -adrenomimetice centrale**

În tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează **clonidina clorhidrat** (*Clofelină<sup>R</sup>*), mecanismul de acțiune al căreia este determinat de stimularea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor centrali care inhibă funcția centrului vasomotor. Acțiunea preparatului începe peste 1-2 ore de la administrarea orală, peste 15-20 minute după administrarea intravenoasă și durează de la 2 până la 12 ore. Clonidina exercită acțiune hipnotică și sedativă, scade activitatea glandelor digestive și, de asemenea, temperatura corpului. Preparatul se administrează oral, parenteral, iar pentru jugularea puseului hipertensiv – sublingual.

Similar clonidinei acționează **metildopa**, utilizată în tratamentul hipertensiunii moderate și severe. Se folosește sub formă de comprimate. Peste 1-1,5 luni de la începutul tratamentului cu metildopa se dezvoltă dependență și efectul hipotensiv se atenuază. În acest caz este oportun de utilizat preparatul în cauză în asociere cu alte antihipertensive și diuretice.

**Guanfacina** (*Estulic<sup>R</sup>*) este un antihipertensiv central, efectele sale fiind comparabile cu ale clonidinei. Se administrează pe cale orală. Efectele adverse se întâlnesc mai rar, decât în cazul clonidinei.

*Efectele adverse* ale preparatelor din această grupă: efect sedativ, inhibare, uscăciunea mucoaselor, fatigabilitate, hipotensiune posturală.

### ***Simpatolitice***

**Rezerpina** este un alcaloid extras din *Rauwolfia*, dar care se poate obține și pe cale sintetică. Efectul antihipertensiv este consecința scăderii tonusului simpatic cu reducerea rezistenței periferice vasculare și scăderii, într-o măsură mai mică, a debitului sistolic. Efectele sale apar după câteva zile de la administrare, și ating plafonul maxim după câteva săptămâni cu o remanență de 3-4 săptămâni de la întreruperea tratamentului. Este indicată în hipertensiunea moderată, la pacienții nereceptivi la monoterapia cu diuretice sau  $\beta$ -blocante. Asocierea unui diuretic potențează efectul antihipertensiv al rezerpinei.

*Efecte adverse*: congestie nazală, efecte dispeptice, endocrine (galactoree, ginecomastie, impotență), bronhospasm. Unul din cele mai semnificative efecte adverse este sindromul depresiv. De aceea, existența depresiei endogene în antecedente prezintă o contraindicație pentru utilizarea rezerpinei.

În legătură cu efectele adverse induse, rezerpina este inclusă în componența unui șir de preparate antihipertensive combinate:

- *adelfanul* – comprimate ce conțin rezerpină și dihidralazină;

- *adelfan – esidrex*, conține rezerpină, dihidralazină și hidroclortiazidă;
- *brinerdină* – conține rezerpină, clopamidă;
- *crystepină* se livrează sub formă de drajeuri, care după compoziție corespund brinedinei;
- *trirezidul și trinitonul* – comprimate similare după compoziție adelfanului – esidrex.

**Raunatina** exercită efect hipotensiv, similar rezerpinei, manifestă, de asemenea, acțiune antiaritmică și induce sedarea SNC. Ultimul este mai puțin exprimat, decât la rezerpină. Raunatina este, de regulă, bine tolerată și generează mai puține efecte adverse, decât rezerpina.

#### *$\alpha$ -adrenoblocante*

**Prazosinul** (*Adverzuten<sup>R</sup>*) este un  $\alpha_1$ -adrenoblocant selectiv, care se utilizează în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă de stază. Principalul efect farmacodinamic al prazosinului prezintă vasodilatația periferică, scăderea pre- și postsarcinii asupra cordului. Preparatul influențează benefic asupra spectrului lipidic sanguin, reduce agregția plachetară. Se administrează pe cale orală, începând cu doze mici, care trebuie luate înainte de culcare, după care bolnavul trebuie să se afle în poziție orizontală timp de 6-8 ore. Un atare comportament este dictat de posibilitatea survenirii fenomenului primei doze – hipotensiune exprimată până la colaps.

**Efecte adverse:** pe lângă fenomenul primei doze, preparatul generează hipotensiune ortostatică, slăbiciune, palpitații, cefalee, insomnie, xerostomie.

**Fentolamina** este  $\alpha_1$  și  $\alpha_2$  – adrenoblocant neselectiv care exercită și un efect direct relaxant asupra musculaturii vasculare netede. Suplimentar, fentolamina blochează receptorii muscarinici, serotoninici, histaminergici.

**Indicații:** profilaxia și tratamentul crizelor hipertensive cauzate de feocromocitom (tumoare a medulosuprarenalei).

**Efecte adverse:** hipotensiune severă, tahicardie, astenie, vertij, greață, vomă, diaree.

#### *$\beta$ -adrenoblocante*

Efectul hipotensiv al  $\beta$ -adrenoblocantelor se datorează reducerii debitului cardiac, activității sistemului reninangiotensină și diminuării sensibilității baroreceptorilor. Rezistența vasculară periferică poate crește ca urmare a vasoconstricției reflectorii, secundară reducerii debitului cardiac. Preparatele din această clasă scad morbiditatea prin ictus și previn dezvoltarea insuficienței cardiace la bolnavii cu hipertensiune arterială.

**Propranololul** (*Anaprilina<sup>R</sup>*) este un  $\beta$ -adrenoblocator neselectiv, care este absorbit rapid la administrarea orală și relativ rapid se elimină din organism.



Concentrația maximă în plasma sanguină se constată peste 1-1,5 ore de la administrare, penetrează bariera hematoencefalică. Este eficient, preponderent în stadiile inițiale ale maladiei și este indicat în special persoanelor tinere. Suspendarea tratamentului cu anaprilină trebuie să se facă lent.

**Efecte adverse.** În caz de suspendare bruscă a preparatului, pot surveni agravarea cardiopatiei ischemice, bronhospasm, fatigabilitate, insomnie, decompensarea activității cardiace, hipertrigliceridemie, scăderea toleranței față de suprasolicitarea fizică, sindrom de suspendare.

$\beta$ -adrenoblocantele cardioselective (metoprolol, acebutolol, sotalol ș.a.) se utilizează în tratamentul hipertensiunii arteriale, aritmiilor, profilaxia infarctului de miocard. În cazul administrării orale, preparatele sunt absorbite rapid și se elimină, în principal, pe cale renală. La bolnavii cu fenomene bronhospastice se recomandă administrarea concomitentă a  $\beta$ -adrenomimeticilor.

În prezent și-au pierdut actualitatea în calitate de preparate antihipertensive ganglioblocantele și simpatoliticele, s-a redus utilizarea rezerpinei și clofelinei, activitatea farmacologică înaltă a cărora este asociată cu un șir de efecte indesezirabile (în special, influența inhibantă asupra sistemului nervos central). Din aceste considerente s-au elaborat preparate noi care manifestă activitate antihipertensivă similară clofelinei, însă sunt lipsite de reacții adverse.

#### *Stimulatorii receptorilor imidazolinici*

Antagoniștii receptorilor imidazolinici, similar clonidinei, acționează la nivelul sistemului nervos central, însă stimulează nu  $\alpha_2$ -adrenoreceptorii, dar așa-numiții receptori imidazolinici ( $I_1$  – receptori) specifici pentru ei. Acești receptori sunt localizați în partea ventrală a trunchiului cerebral și stimularea lor conduce la scăderea tensiunii arteriale analogic clonidinei prin excitarea  $\alpha_2$ -adrenoreceptorilor.

**Moxonidina**, stimulatorul receptorilor imidazolinici, manifestă acțiune hipotensivă exprimată, fiind bine tolerată. Se utilizează în toate formele de hipertensiune arterială, însă este mai eficientă în hipertensiunea arterială de gravitate ușoară și medie.

**Efecte adverse:** vertij, cefalee, xerostomie, edemul extremităților inferioare, somnolență moderată.

#### *Vasodilatatoare periferice*

Acționează preponderent în sectorul arterial, având un efect redus sau nul asupra musculaturii netede venoase.

**Hidralazina** (*Apresina<sup>R</sup>*) este un vasodilatator direct care acționează, îndeosebi, asupra sectorului arteriolar. Ea reduce rezistența vasculară periferică și valorile presiunii sanguine, însă determină tahicardie reflexă și retenție hidrosalină. Efectul

antihipertensiv vizează cu precădere presiunea diastolică. Hidralazina tinde să amplifice fluxul sanguin renal și cerebral.

**Indicații:** formele medii și severe de hipertensiune arterială, în asociere cu  $\beta$ -blocante și diuretice.

**Efecte adverse.** În tratamentul îndelungat se înregistrează un sindrom similar lupusului eritematos sistemic, cefalee, tahicardie, retenție hidrosalină, greață, vomă, erupții cutanate. Poate provoca accese de angor pectoral.

**Diazoxidul** este un vasodilatator cu structură tiazidică. El produce scăderea valorilor presiunii sanguine prin arteriodilatație.

**Indicații:** crize hipertensive. Diazoxidul se administrează intravenos. Datorită efectelor adverse severe, diazoxidul este rar utilizat în tratamentul cronic al hipertensiunii arteriale.

**Efecte adverse:** hiperglicemie, retenție hidrosalină, aritmii, palpitații, agravarea patologiei cardiace, reacții extrapiramidale, leucopenie, trombocitopenie.

**Pentoxifilina** (*Trental<sup>R</sup>*) este un preparat vasodilatator. Preparatul ameliorează microcirculația și proprietățile reologice ale sângelui, blochează receptorii adenozinici. Inhibă fosfodiesteraza și contribuie la acumularea AMPc în trombocite. Reduce agregarea plachetară, mărește elasticitatea hematiilor.

**Indicații.** Dereglarea circulației arteriale și venoase periferice, circulației cerebrale, tulburarea microcirculației la nivelul ochilor și urechii interne.

**Efecte adverse:** fenomene dispeptice, nauze, vomă, tahicardie, hiperemia pielii, vertij, tulburarea somnului, reacții alergice cutanate, edeme, hemoragii.

**Contraindicații.** Sensibilitate mărită față de preparatele șirului xantinic, perioada acută a infarctului de miocard, tendințe spre hemoragii, acutizarea ulcerului gastro-duodenal.

Actualmente, pentru jugularea puseurilor hipertensive, se utilizează **nitroprusiatul de sodiu**. La administrare în perfuzie intravenoasă preparatul exercită efect rapid, marcat și nedurabil, reduce sarcina asupra cordului și necesitatea miocardului în oxigen. Mecanismul de acțiune al preparatului este determinat de formarea nitrozogrupei (NO<sup>-</sup>). Efectul hipotensiv după injectarea intravenoasă se dezvoltă peste 2-5 minute de la începutul administrării, iar peste 5-15 minute după finalizarea administrării tensiunea arterială revine la nivelul inițial. Se utilizează numai soluții recent pregătite și se administrează sub controlul riguros al tensiunii arteriale. În caz de supradozare poate să se dezvolte intoxicație cu cianură și alte efecte adverse.

### *Vasodilatatoare musculotrope*

Antihipertensivele miotrope acționează nemijlocit asupra musculaturii netede a peretelui vascular. La această grupă se referă **dibazolul**. Efectul spasmolitic și hipotensiv survine peste 10-20 minute după administrarea parenterală și durează 2-3 ore. Se utilizează, de regulă, pentru jugularea puseurilor hipertensive. Față de

dibazol (peste 7-8 zile) se dezvoltă toleranță. Efecte adverse practic nu manifestă. Acțiune similară exercită no-șpa și papaverina clorhidrat.

În crizele hipertensive se utilizează pe larg **magneziul sulfat**, al cărui efect hipotensiv este determinat de acțiunea miotropă directă. Preparatul inhibă centrul vasomotor, exercită acțiune sedativă și anticonvulsivantă. Antagoniști ai ionilor de magneziu sunt ionii de calciu. Astfel, în cazul supradozării magneziului sulfat se indică preparatele calciului (clorură de calciu - intravenos).

### *Inhibitorii enzimei de conversie (IEC)*

Preparate hipotensive înalt eficiente sunt considerate blocantele enzimei de conversie. Angiotensinogena, o proteină plasmatică, sub influența reninei, formate în rinichi, se transformă în angiotensina – I, care sub influența altei enzime – carboxipeptidaza, formată în pulmoni, se transformă în angiotensina-II – cea mai activă substanță presorie endogenă. Angiotensina-II mărește rezistența vasculară periferică, stimulează secreția aldosteronului, eliminarea noradrenalinei din veziculele periferice și sinapsele simpatice centrale. Enzima de conversie crește inactivitatea bradikininei, care la fel conduce la mărirea tensiunii arteriale. Crearea grupei inhibitorilor enzimei de conversie a contribuit la reducerea semnificativă a efectului hipertensiv și a altor efecte ale angiotensinei-II.

Avantajele IEC sunt următoarele: nu produc hipotensiune ortostatică și nu perturbază concentrația lipidelor plasmatică, nu scad toleranța la glucide, nu reduc potasiul plasmatic, fiind utile în tratamentul insuficienței cardiace.

IEC se divid în preparate cu acțiune directă, care conțin sau nu grupări sulfhidrice, și cu acțiune indirectă, sau promedicamente. Aceste preparate își manifestă activitatea doar după transformarea în organism în compuși activi (enalapril maleat). Unul din primele preparate cu influență asupra sistemului renin-angiotensină, este captoprilul.

#### **Captoprilul**

**Farmacocinetica.** Preparatul conține gruparea – SH. La administrarea orală este bine absorbit în tractul digestiv, 25-30% de preparat se leagă în sânge cu proteinele plasmatică. În cazul utilizării sublinguale a 0,025g de preparat, concentrația maximă în sânge apare peste 45 min, la administrarea orală – peste 70-80 min. Acțiunea hipotensivă se dezvoltă peste 30-60 min, efectul maxim – peste 1-2 ore și durează 6-12 ore. În organism se metabolizează în disulfură și se elimină pe cale renală. Captoprilul nu penetrează placentă, exercită efect hipotensiv și cardioprotector, scade morbiditatea insuficienței cardiace, previne dezvoltarea nefropatiei diabetice.

Mecanismul efectului hipotensiv este determinat de câțiva factori. Preparatul blochează transformarea angiotensinei-I în angiotensină-II, reduce eliminarea adrenalinei din suprarenale și a noradrenalinei din terminațiile neuronilor simpatici,

inhibă secreția aldosteronului, dilată vasele renale, stimulează sinteza bradikininei și suprimă inactivarea lui. Pentru jugularea crizelor hipertensive, în deosebi la persoanele în vârstă, captoprilul se administrează sublingual în doză de 0,025 sau 0,05g.

**Enalaprilul**, după proprietățile clinico-farmacologice, este similar captoprilului, însă se deosebește printr-o acțiune mai prolongată. Poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte preparate antihipertensive.

**Lisinoprilul** este un inhibitor al enzimei de conversie, derivat al enalaprilului, cu efecte de durată mai lungă. Este activ fără a se metaboliza.

### *Antagoniștii competitivi ai receptorilor anzionensinei II*

**Losartanul** prezintă primul blocant al receptorilor angiotensinei II, manifestând selectivitate înaltă față de receptorii subtipului-AT<sub>1</sub>. Este întrebuințat în tratamentul hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace cronice. Efecte adverse se înregistrează rar. Pe durata tratamentului pot apărea: tuse, erupții cutanate, edem angioneurotic, hiperglicemie, disfagie.

La această grupă se referă, de asemenea, **irbersartan** (*Aprovel<sup>R</sup>*), **valsartan** (*Diovan<sup>R</sup>*).

### *Blocantele canalelor de calciu*

Preparatele din această clasă scad tensiunea arterială și exercită efect antianginos.

**Mecanismele acțiunii moleculare** ale blocantelor canalelor de calciu în patologia cardiovasculară sunt determinate de capacitatea lor de a interacționa cu proteinele și lipidele membranare, de a suprima pătrunderea ionilor de calciu în celule, ceea ce contribuie la diminuarea tonusului vascular, ameliorarea circulației coronariene. Preparatele din această grupă nu dereglează metabolismul lipidic, reduc viscozitatea sângelui, blochează agregția plachetară, producția tromboxanului, sporesc sinteza prostacilinei.

Unul din reprezentanții principali ai acestei grupe este **Verapamilul** (*Izoptin*). Produce dilatarea vaselor coronariene și mărește circulația coronariană, scade necesitatea cordului în oxigen. Preparatul diminuează contractibilitatea miocardului, însă datorită dilatării vaselor periferice și micșorării rezistenței vasculare periferice, debitul cardiac practic nu se modifică. Verapamilul este bine absorbit la administrarea perorală, concentrația maximă se constată peste 1-3 ore. Se administrează intravenos în tratamentul crizelor hipertensive.

**Efecte adverse.** Preparatul, de regulă, este bine tolerat, uneori pot surveni cefalee, tahicardie, vertij, hiperplazie gingivală.

**Nifedipina** este un calciu-blocant cu structură dihidropiridinică. Similar verapamilului, dilată vasele coronariene și vasele periferice; exercită acțiune

inotropă negativă, micșorează necesitatea miocardului în oxigen. Spre deosebire de verapamil, nu manifestă acțiune inhibantă asupra sistemului conductibil al cordului, însă reduce marcat rezistența vasculară periferică și diminuează semnificativ tensiunea arterială. Preparatul se absoarbe rapid la utilizarea orală, iar concentrația maximală în plasma sanguină se constată peste 30 minute.

**Indicații.** Nifedipina se utilizează pentru scăderea tensiunii arteriale în diverse forme de hipertensiune și, de asemenea, în tratamentul complex al insuficienței cardiace cronice. Tratamentul cu nifedipină necesită prudență, individualizare, cu limitarea dozelor de nifedipină până la 0,06g pe zi, luând în considerare indicațiile și contraindicațiile, reacțiile adverse, caracteristice pentru derivații dihidropirinei (posibilitatea creșterii incidenței infarctelor, ictusurilor).

**Diltiazemul** sub aspect farmacodinamic se situează între verapamil și derivații dihidropiridinici. Utilizat inițial în tratamentul insuficienței coronariene, diltiazemul s-a dovedit ulterior util și în tratamentul hipertensiunii arteriale. Preparatul este indicat mai ales în cazurile de hipertensiune arterială asociată cu tahiaritmii supraventriculare.

Reacții adverse: bradicardie, bloc atrioventriculare, cefalee, bufeuri, disconfort gastrointestinal, ginecomastie.

### *Diuretice*

La bolnavii cu hipertensiune arterială, efectul diureticelor este determinat de micșorarea volumului hidric din organism și, de asemenea, de diminuarea reactivității vaselor față de stimulația simpatică. Activitatea antihipertensivă a diureticelor tiazide în monoterapie este puțin eficientă, însă în cazul insuficienței acțiunii altor preparate hipotensive, utilizarea adjuvantă a diureticelor induce efectul scontat.

**Hidroclortiazida** (*Diclotiazida<sup>R</sup>*) se folosește atât în monoterapia bolii hipertensive, insuficiența circulatorie, cât și în tratamentul combinat. Preparatul este absorbit rapid, efectul diuretic se dezvoltă peste 1-2 ore și durează 10-12 ore.

**Efecte adverse.** În cazul administrării îndelungate pot surveni: hipokaliemie, hipomagneziemie, hiponatriemie, hiperuricemie, hipercolesterinemie, disfuncții ginecologice, slăbiciune, inducerea acceselor de gută.

La administrarea intravenoasă a **furosemidului** (*Lazix<sup>R</sup>*) efectul diuretic apare peste câteva minute după administrarea orală – în decursul primei ore și durează timp de 3-4 ore. Preparatul este eficient în diverse forme de hipertensiune, inclusiv în formele ei grave, când alte preparate diuretice sunt ineficiente. De regulă, furosemidul este eficient pentru jugularea crizelor hipertensive, în hipertensiunea asociată cu insuficiență renală și în cazurile în care apare tendința la retenție hidrosalină.

În farmacoterapia hipertensiunii arteriale, îndeosebi, în formele ei inițiale, cauzate de influența factorilor psihogeni, un rol de frunte revine preparatelor sedative (hipnotice în doze mici, sedative, tranchilizante, neuroleptice).

În scopul reducerii efectelor adverse ale preparatelor antihipertensive în practica medicală se utilizează asocierile lor. Cele mai reușite și mai utilizate sunt combinațiile diureticelor cu  $\beta$ -adrenoblocantele,  $\alpha_1$ -adrenoblocantele și, de asemenea, utilizarea concomitentă a  $\beta$ -adrenoblocantelor cu blocații ionilor de calciu din șirul derivaților dihidropiridinici sau inhibitorilor enzimei de conversie cu antagoniștii calciului.

Există preparate antihipertensive cu asocierea fixată a substanțelor medicamentoase cu mecanism de acțiune divers. Astfel de preparate sunt: *Capozidul*, o combinație dintre captopril (IEC) și hidroclortiazidă (diuretic); *Viscaldixul*, care include în compoziția sa pindololul ( $\beta$ -adrenoblocator) și clopamida (diuretic) ș.a.

În cazul utilizării asociate a preparatelor antihipertensive cu mecanism de acțiune neunivoc, se constată intensificarea efectului hipotensiv și, de asemenea, diminuarea riscului evaluării efectelor indesezirabile datorită utilizării dozelor mai mici a unor preparate sau ca rezultat al profilaxiei efectelor adverse a unui preparat de către altul (inhibitoarele enzimei de conversie previn hipokaliemia indusă de diuretice).

Tabelul 33

## Preparate antihipertensive

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Clofelină Clophelinum	Comprimate a câte 0,000075 g și 0,00015 g Fiole de 0,01% – 1 ml	Câte 1 comprimat de 2-4 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
2.	Metildopă Methyldopha	Comprimate a câte 0,25 g	Câte 0,25 g de 2-3 ori în zi
3.	Benzohexoni Benzohexonium	Comprimate a câte 0,1 și 0,25 g Fiole de 2,5% – 1 ml	Câte 0,1 g de 3-6 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
4.	Rezerpină Reserpine	Comprimate a câte 0,0001 și 0,00025 g	Câte 0,00005-0,0001 g de 2-3 ori în zi
5.	Prazosin Prazosinum	Comprimate a câte 0,001 și 0,005 g	Câte 1 comprimat de 3-4 ori în zi
6.	Anaprilină Anaprilinum	Comprimate a câte 0,01 și 0,04 g	Câte 0,02 g de 3-4 ori în zi
7.	Moxonidin Moxonidine	Comprimate a câte 0,0002 și 0,0004 g	Câte 0,0002 sau 0,0004 g în zi
8.	Apresină Apressinum	Comprimate, drajeuri a câte 0,01 și 0,025 g	Câte 1 comprimat de 2-4 ori în zi după masă
9.	Nitropursiat de sodiu Natrii nitroprussidum	Fiole a câte 0,05 g	În perfuzie intravenoasă (se dizolvă înainte de administrare)

## Continuarea tabelului 33

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
10.	Pentoxifilină Pentoxifillinum	Comprimate a câte 0,4 g	Câte 1 comprimat de 3 ori în zi după masă
11.	Captopril Captoprilum	Comprimate a câte 0,025; 0,05; 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 3 ori în zi
12.	Enalapril Enalaprilum	Comprimate a câte 0,005; 0,01; 0,02 g	Câte 1-2 comprimate o dată în zi
13.	Losartan Losartan	Comprimate a câte 0,05 g	Câte 0,1 g în zi sau 0,05 g de 2 ori în zi
14.	Verapamil Verapamilum	Comprimate a câte 0,04; 0,08 g Fiole de 0,25% – 2 ml	Câte 1 comprimat de 3 ori în zi. Intravenos lent sau în perfuzie intravenoasă
15.	Nifedipină Nifedipinum	Comprimate a câte 0,01 g Capsule a câte 0,01; 0,02 g	Câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi
16.	Magneziu sulfat Magnesii sulfas	Fiole de 20% și 25% – 5, 10 și 20 ml	Intramuscular, intravenos
17.	Dibazol Dibazolium	Comprimate a câte 0,02 g Fiole de 0,5% și 1% – 1, 2 și 5 ml	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori în zi; intramuscular, intravenos
18.	Papaverina clorhidrat Papaverini hydrochloridum	Comprimate a câte 0,04 g Fiole de 2% – 2 ml	Câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi; intramuscular, subcutanat, intravenos
19.	Adelfan Adelphan	Comprimate	Câte 1-2 comprimate de 3 ori în zi

## 7.5. Antihipotensivele

Scăderea tensiunii arteriale poate surveni în multiple stări patologice: traume, infarct de miocard, maladii infecțioase, intoxicații etc. Concomitent cu modificările hemodinamice subite, în organism se produc dereglări metabolice. În tratamentul complex al hipotensiunilor acute se folosesc preparatele care măresc tensiunea arterială, denumite *antihipotensive*.

În tratamentul hipotensiunii arteriale pot fi utilizate diverse substanțe medicamentoase, inclusiv cardiotonicele (vezi: Glicozidele cardiace), simpatomimeticele (vezi: *norepinefrina*, *fenilefrina*, *dobutamina*), dopaminergicele (vezi: *dopamina*) și, de asemenea, analepticele (vezi: *camforul*, *cordiamina* și al.).

Acțiune hipertensivă marcată și rapidă exercită **angiotensinamida**, similară după structura chimică și acțiune cu angiotensina II (vezi: Inhibitorii enzimei de

conversie) și prezintă un ligand exogen (sintetic) al receptorilor angiotensinici. Efectul presor al preparatului este datorat creșterii rezistenței vasculare periferice, în special a arteriolilor de calibrul mic. Asupra tonusului venelor practic nu influențează. Angiotensinamida constrictă, de asemenea, vasele organelor interne, tegumentelor și rinichilor. Nu exercită acțiune directă asupra cordului și în doze terapeutice nu provoacă aritmii. Preparatul este, de asemenea, capabil să contracte musculatura netedă a uterului, intestinului, veziculei biliare și vezicii urinare. Stimulează eliminarea de adrenalină din suprarenale și producția de aldosteron.

Angiotensinamida se inactivează rapid de enzimele plasmatice. Din aceste considerente, în cazul administrării ei unice exercită efect presor de scurtă durată (2-3 minute).

**Indicații:** stări de șoc (postraumatic, postoperator, în intoxicații, come și maladii infecțioase, infarct de miocard ș. a.).

Angiotensinamida se administrează intravenos, în perfuzie lentă cu soluție izotonică de clorură de sodiu sau soluție de glucoză de 5%.

**Reacții adverse.** Pe durata tratamentului cu angiotensinamidă poate surveni bradicardie, care se jugulează cu atropină.

Un alt preparat cu efect antihipotensiv este **midodrina** (*Gutron<sup>R</sup>*). După structura chimică și proprietățile farmacologice este un analog al preparatelor simpatomimetice. Exercită acțiune vasoconstrictorie. Similar noradrenalinei și mezatonului, stimulează preponderent  $\alpha$ -adrenoreceptorii și puțin influențează  $\beta$ -adrenoreceptorii. Manifestă efect moderat asupra frecvenței contracțiilor cardiace, contractilității miocardului și musculaturii bronhiilor.

În cazul administrării orale, midodrina se absoarbe rapid și se determină în plasma sanguină peste 10 minute, concentrația maximă se stabilește peste 2 ore; perioada de înjumătățire constituie 3-4 ore. Preparatul se elimină pe cale renală. În organism midodrina se hidrolizează cu formarea metabolitului activ – glimidodrina. Ultima exercită acțiune vasoconstrictorie (simpatomimetică) mai potențată, decât midodrina. Hidroliza midodrinei se realizează treptat și efectul hipertensiv evoluează mai lent și mai uniform, comparativ cu utilizarea norepinefrinei și fenilefrinei.

**Indicații.** Diverse forme de hipotensiune arterială: hipotensiune ortostatică și hipotensiune secundară, cauzată de boli infecțioase, traume, utilizarea preparatelor medicamentoase.

**Efecte adverse:** reacții hipertensive, bradicardie, transpirație abundentă, dereglări ale micțiunii.

**Contraindicații:** hipertensiune arterială, feocromocitom, maladii spastice și obliterante ale vaselor sanguine, tireotxicoză, adenom de prostată, glaucom, sarcină.

Din preparatele antihipotensive cu acțiune prolongată prezintă interes pentru medicina practică **amezina metilsulfat**, care mărește tensiunea arterială patologic micșorată. Efectul hipertensiv se manifestă și în poziția verticală a corpului. Se întrebuințează în caz de hipotonie esențială și simptomatică.



## 7.6. Preparate medicamentoase cu acțiune asupra circulației sanguine cerebrale

Actualmente arsenalul preparatelor cu acțiune selectivă asupra circulației sanguine cerebrale este limitat. Totodată, un șir de substanțe medicamentoase cu activitate spasmolitică miotropă, care dilată vasele sanguine și ameliorează circulația în diverse organe și țesuturi, pot să influențeze pozitiv circulația sanguină și metabolismul cerebral, fiind astfel utilizate pe larg în practica neurologică.

### *Clasificarea preparatelor cu acțiune asupra circulației sanguine cerebrale:*

1. *Antagoniștii ionilor de calciu:* cinarizina (Stugheron<sup>®</sup>), nimodipină (Nimotop<sup>®</sup>), flunarizina (Sibelium<sup>®</sup>).
2. *Derivații alcaloizilor din ergot:* dihidroergotamină (Ergotam<sup>®</sup>), dihidroergotoxină (Redergin<sup>®</sup>).
3. *Derivații purinici:* pentoxifilină (Trental<sup>®</sup>), xantinol nicotinat (Complamină<sup>®</sup>).
4. *Alte vasodilatatoare cerebrale:* extract din Ginkgo biloba (Tanakan<sup>®</sup>), vinpocetină (Cavinton<sup>®</sup>), vincamină (Oxibral<sup>®</sup>), benciclan (Halidor<sup>®</sup>).
5. *Preparate combinate:* Instenon<sup>®</sup>, Vasobral<sup>®</sup>.

Față de preparatele spasmolitice utilizate în tratamentul tulburărilor microcirculatorii cerebrale se înaintează următoarele **cerințe**:

- a) selectivitatea acțiunii asupra vaselor cerebrale;
- b) ameliorarea metabolismului cerebral;
- c) îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui și inhibiția agregăției plachetare.

În tulburările circulației cerebrale se utilizează și antagoniștii ionilor de calciu. Un reprezentant al acestui grup este **cinarizina** (Stugheron<sup>®</sup>) care dilată nu numai vasele coronariene și periferice, dar și cele cerebrale. Preparatul reduce viscozitatea sporită a sângelui și mărește rezistența țesuturilor față de hipoxie. Exerciță, de asemenea, acțiune antihistaminică și antiserotoninică. Cinarizina este eficientă în dereglările cronice ale microcirculației cerebrale însoțite de vertij, tulburări vestibulare, sindromul Menière, parkinsonism și în tratamentul migrenei.

**Nimodipina** manifestă acțiune mai selectivă asupra vaselor cerebrale, comparativ cu cinarizina. Ameliorează circulația cerebrală și atenuează fenomenele hipoxice. Se utilizează în profilaxia și tratamentul tulburărilor ischemice ale circulației cerebrale.

Pentru jugularea și prevenția cefaleei și altor manifestări ale migrenei se utilizează alcaloizii din ergot care influențază tonusul vaselor cerebrale.

**Dihidroergotoxina** și **dihidroergitamina** blochează alfa-adrenoreceptorii vasculari și dilată vasele sanguine, scad tensiunea arterială. Din cauza efectelor adverse (grețuri, vomă, diaree, congestie nazală, colaps ortostatic, erupții cutanate, tulburări vizuale), preparatele nominalizate se utilizează rar.

**Nicergolina** (*Sermion<sup>R</sup>*) exercită efect vasodilatator predominant cerebral. Crește irigația sanguină encefalică și utilizarea oxigenului de către țesutul nervos. În doze terapeutice puțin influențează tensiunea arterială.

Ațiunea spasmolitică a derivaților de indol (*vinpocetina*, *vincamina*) și celor purinici (*pentoxifilină*, *xantinol nicotinat*) poartă un caracter miotrop. Aceste preparate dilată vasele sanguine prin inhibiția fosfodiesterazei și acumularea de AMPc în celulele musculaturii netede a vaselor. **Vinpocetina** (*Cavinton<sup>R</sup>*) și **vincamina** (*Oxibral<sup>R</sup>*) exercită acțiune selectivă asupra vaselor cerebrale. O particularitate caracteristică a acestor preparate prezintă dilatarea preponderentă a vaselor sanguine regiunii ischemice a creierului.

Derivații purinici și de indol nu exercită influență exprimată asupra tensiunii arteriale, iar xantinolul nicotinat amplifică activitatea contractilă a cordului, ceea ce contribuie la menținerea tensiunii perfuzabile.

O importanță majoră prezintă influența benefică a preparatelor din grupele menționate asupra metabolismului energetic al creierului. Se activează metabolismul aerob și anaerob, crește conținutul de ATP și rezistența țesutului cerebral față de hipoxie. Efectul metabolic al spasmoliticelor prezintă interes în tratamentul dereglărilor acute și cronice ale circulației cerebrale.

Un alt avantaj al derivaților purinici și de indol prezintă inhibiția agregăției plachetare, care contribuie la micșorarea riscului trombogenezii în porțiunea circulației cerebrale tulburate. Efectul cel mai potențat, în acest context, îl exercită **pentoxifilina** (*Trental<sup>R</sup>*). Ultima mărește flexibilitatea hematiilor, reduce adezivitatea, scade agregăția trombocitară și viscozitatea sângelui. Astfel, pentoxifilina (mai puțin xantinolul nicotinat) ameliorează microcirculația și mărește aportul oxigenului cu sângele în zona ischemică.

Reieșind din proprietățile farmacodinamice descrise, preparatele din grupa derivaților purinici și de indol pot fi întrebuințate nu numai în dereglările circulației cerebrale acute și cronice, dar și în tratamentul infarctului de miocard, tulburărilor circulatorii la nivelul extremităților și în cadrul șocului traumatic și combustional.

În prezent, în tratamentul encefalopatiilor discirculatorii de diversă etiologie se utilizează pe larg extractul din **Gingo biloba** (*Tanacan<sup>R</sup>*). Tanacanul este un vasodilatator cerebral și sistemic cu acțiune asupra arterelor, capilarelor și venelor. Efectul său se datorește flavonoidelor pe care le conține. Ameliorează circulația cerebrală și utilizarea oxigenului și glucozei de către neuroni. Captează și inactivează radicalii liberi, protejând lipidele, fosfolipidele membranelor celulare și fibrele de colagen de peroxidare. Preparatul este tolerat bine. Uneori poate genera tulburări disepitice, cefalee, reacții alergice.

**Instenonul<sup>R</sup>** este un preparat combinat, care conține trei substanțe medicamentoase: hexobendină, etamivan și etofilină. Hexobendina manifestă efect spasmolitic și vasodilatator. Dilată moderat vasele coronariene. Ameliorează circulația cerebrală și procesele metabolice din creier. Etamivanul după acțiunea

farmacologică este similar cordiaminei. Prezintă un preparat analeptic: stimulează SNC, excită centrele respirator și vasomotor. Etofilina, după proprietățile farmacologice, se aseamănă cu teofilina. Ameliorează circulația cerebrală, stimulează centrul vasomotor, exercită acțiune inotrop pozitivă asupra cordului, manifestă, de asemenea, efect bronhodilatator și diuretic moderat.

Asocierea substanțelor medicamentoase enumerate determină utilizarea instenonului pentru ameliorarea funcției cerebrale în dereglările de circulație, ischemie și hipoxie.

Un loc aparte în tulburările circulației cerebrale ocupă preparatele nootrope, care normalizează procesele metabolice în creier (vezi *piracetamul*).

În practica de ambulatoriu dereglările circulației cerebrale de gravitate ușoară pot fi tratate cu preparate combinate, care conțin papaverină, no-șpa, cafeină, dibazol, acid nicotinic ș.a. (*Xantinol nicotinat*, *Nicoverină<sup>R</sup>*, *Nicoșpan<sup>R</sup>*, *Papazol<sup>R</sup>*, *Picamilon* etc.).

Tabelul 34

## Preparatele care influențează circulația cerebrală

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Cinarizină Cinnarizine	Comprimate a câte 0,025 g; Capsule a câte 0,075 g; fiole de 7,5% – 20 ml	Peroral câte 0,025 g (1 comprimat) de 3 ori în zi sau câte 0,075 g (1 capsulă) o dată în zi
2.	Flunarizină Flunarizine	Comprimate a câte 0,005 g și 0,01 g; capsule a câte 0,005 g	Peroral câte 0,01 g
3.	Nimodipină Nimodipine	Comprimate a câte 0,03 g; flacoane de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,06 g (2 comprimate) fiecare 4 ore; intravenos (infuzie lentă) câte 0,001 g (0,02%- 5 ml), apoi câte 0,002 g (10 ml)
4.	Cavinton Cavinton	Comprimate a câte 0,005 g; fiole de 0,5% – 2 ml	Peroral câte 0,005-0,01 g; intravenos (infuzie)
5.	Vincanor Vincanorum	Comprimate filmate a câte 0,02 g	Peroral câte 1-2 comprimate de 3-4 ori în zi
6.	Tanakan Tanakanum	Comprimate filmate a câte 40 mg; sol. buvabilă a câte 30 ml	Peroral câte 1 comprimat sau 1 ml sol. buvabilă de 3 ori în zi
7.	Instenon Instenonum	Comprimate filmate, drajeuri, fiole a câte 2 ml	Peroral câte 1 comprimat sau 2 drajeuri de 2-3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 1ml

## 7.7. Hipolipemiantele

**Hipolipemiantele** sunt preparatele capabile să micșoreze conținutul lipidelor totale din ser și diferite fracțiuni lipoproteice și lipidice, mai ales ale colesterolului. Medicația hipolipemiantă cuprinde medicamentele care influențează metabolismul lipidic, peroxidarea oxidativă a lipidelor, proteinelor și procesele microcirculatorii.

Hiperlipidemiile generează unul din procesele patologice primare în perețele vascular – infiltrația lipidică a intimei. Conform concepțiilor contemporane, colesterolul depus pe unitățile structurale ale intimei, pătrunde în componența  $\beta$ -lipoproteidelor de densitate joasă. Alfa-proteidele de densitate înaltă sunt capabile să „înlăture” colesterolul din perețele arterial și, din aceste considerente, concentrația lor mărită în sânge preîntâmpină sedimentarea lipidelor pe vase.

### *Clasificarea preparatelor hipolipemiante:*

1. *Preparate care reduc conținutul de colesterol:* polisponină, colestiramină (Colestir<sup>R</sup>), colestipol (Colestid<sup>R</sup>).
2. *Preparate care influențează metabolismul lipidic:* lovastatin (Mevacor<sup>R</sup>), simvastatin (Zocor<sup>R</sup>), fluvastatin (Lescol<sup>R</sup>), pravastatin (Lipostat<sup>R</sup>), probucol (Fenbutol<sup>R</sup>) și acizii fibrici (fenofibrat, ciprofibrat, gemfibrozil)
3. *Antioxidanți:*
  - 3.1. *Cu acțiune directă:* tocoferol (vitamina E), rutină (vitamina P), acid ascorbic (vitamina C)
  - 3.2. *Cu acțiune indirectă:* metionină, acid lipoic, acid glutamic
4. *Angioprotectoare:* piridinolcarbamat (Parmidină<sup>R</sup>, Anginină<sup>R</sup>), heparină, ticlopidină (Ticlid<sup>R</sup>)

Un reprezentant al preparatelor hipolipemiante, care inhibă absorbția colesterinei, este **polisponina**, care conține saponine. Ultimele leagă colesterolul la nivelul intestinului și preîntâmpină absorbția lui. Polisponina se indică per oral. Curele de tratament constituie 20-30 zile cu interval de 7-10 zile între ele. Cura totală de tratament este de 3-4 luni, efectul hipocolesterolemiant evoluează lent.

**Efecte adverse:** anorexie, transpirație, uneori prurit. La suspendarea preparatului efectele adverse dispar.

**Acizii fibrici** sunt preparatele care au capacitatea de a reduce nivelul crescut de trigliceride din sânge. Reprezentanții acestui grup sunt: **clofibratul**, **fenofibratul**, **ciprofibratul** (Liponor<sup>R</sup>), **gemfibrozilul**. Stimulează catabolismul și dereglează sinteza lipoproteidelor de densitate joasă în ficat. Preparatele din această grupă se absorb practic complet în tractul digestiv, se leagă cu albuminele plasmatică. Concentrația maximă în sânge se determină peste 2-4 ore de la administrare. Metabolismul acizilor fibrici se realizează în hepatocite, metaboliții eliminându-se pe cale renală.

**Fenofibratul** (*Lipantil<sup>R</sup>*) este cel mai eficient preparat hipolipemiant. Reduce nivelul acidului uric, concentrația trigliceridelor plasmatică, blochează moderat agregarea plachetară.

Preparate, care influențează metabolismul lipidic – **lovastatinul**, **simvastatinul** (*Zocor<sup>R</sup>*), **fluvastatinul** (*Lescor<sup>R</sup>*), **pravastatinul** (*Lipostat<sup>R</sup>*) și **cerivastatinul** (*Lipobai<sup>R</sup>*) - sunt substanțe naturale sau de sinteză, cu efect hipocolesterolemiant, care acționează prin inhibiția competitivă a hidroximetil-glutaril-CoA reductazei (HMG-CoA reductazei), enzimă care mediază prima etapă de biosinteză a colesterolului.

Preparatele enumerate scad concentrația lipoproteidelor de densitate joasă și foarte joasă și măresc concentrația serică a lipoproteidelor de densitate înaltă. Micșorează conținutul trigliceridelor. Ca urmare a utilizării inhibitorilor de HMG-CoA reductază se sistează evoluția aterosclerozei vaselor coronariene, scade riscul infarctului de miocard și rata mortalității.

Medicația hipolipemiantă include și preparatele antioxidante. **Metionina** este un preparat antioxidant cu acțiune indirectă. Efectul hipolipemiant al preparatului este cauzat de stimularea sintezei colinei, insuficiența căreia duce la dereglarea sintezei fosfolipidelor din lipide și depozitarea lipidelor neutre în ficat. Metionina se utilizează în tratamentul și profilaxia afecțiunilor hepatice (de asemenea, în caz de alcoolism cronic, diabet zaharat, distrofie la copii).

**Acidul lipoic** manifestă efect antioxidant, participă la reglarea metabolismului lipidic și glucidic, exercită efect lipotrop, influențează metabolismul colesterolului, ameliorează funcția hepatică, posedă acțiune detoxicantă în diverse intoxicații.

Se indică în profilaxia și tratamentul aterosclerozei coronariene, afecțiunilor hepatice, în caz de neuropatii, polinevrită diabetică, dereglarea funcției vizuale, în caz de intoxicații.

Un rol important în patogenia hiperlipidemiilor i se atribuie dereglării hemostazei, în special a proceselor de activare a trombocitelor la afectarea endoteliului peretelui vascular. Trombocitele activate elimină un șir de substanțe biologice active, de tipul tromboxanului  $A_2$ , care influențează veriga trombocitară a hemostazei cu modificarea echilibrului substanțelor vasoactive – prostaciclina, tromboxan, kinine. Efect antihiperlipidemiant marcat manifestă **angioprotectoarele**.

**Parmidina** (*Prodectin<sup>R</sup>*) exercită activitate angioprotectoare, reduce permeabilitatea vaselor, contribuie la restabilirea microcirculației dereglate în caz de procese patologice. Toate acestea sunt determinate de influența preparatului asupra sistemului kinin-caliceină, îndeosebi de inhibiția activității bradikininei. Preparatul atenuază, de asemenea, agregarea plachetară.

În calitate de antagonist al bradikininei, parmidina micșorează spațiile dintre celulele endoteliale ale arteriilor și, astfel, împiedică pătrunderea lipoproteidelor aterogene în membrana internă a vaselor. Manifestând activitate antiinflamatorie, parmidina scade edemul celulelor endoteliale, preîntâmpină infiltrația lipidică a

membranei interne a vaselor și contribuie la atenuarea evoluției modificărilor infiltrative în hiperlipidemii. Ea posedă și activitate hipocolesterolemică moderată, care justifică utilizarea pe larg a parmidinei în tratamentul aterosclerozei vaselor cerebrale, coronariene, extremităților, în cazul angiopatiei aterosclerotice și diabetice, trombozei venelor retinei, endarteriitei obliterante. Se constată tendință exprimată spre normalizarea metabolismului lipidic în cardiopatie ischemică la administrarea asociată a parmidinei cu acidul lipoic.

Preparatul se absoarbe rapid în tractul digestiv, se excretă cu urina și masele fecale. Este necesar ca tratamentul să fie îndelungat – până la 6 și mai multe luni. Parmidina este tolerată bine, uneori pot surveni: greață, reacții alergice cutanate, cefalee, creșterea activității transaminazelor. Preparatul este contraindicat în cazul dereglării funcției hepatice.

Acțiune hipolipemiantă posedă și **heparina**. Stimulând lipoproteidlipaza, ea contribuie la reducerea hiperlipidemiei. Conjugându-se cu lipoproteidele aterogene, inhibă fixarea lor de mucopolizaharidele intimei arterelor. În calitate de preparat anticoagulant, heparina deprimă mecanismele trombogene de evoluție a modificărilor aterosclerotice.

Tratamentul bolnavilor cu hiperlipidemii trebuie început cu un regim dietetic. Pentru corecția dereglărilor metabolismului lipidic se recomandă reducerea cu 10% a consumului total de glucide, sporirea consumului de produse bogate în acizi grași polinesaturați (uleiuri vegetale, pește, carne de găină, produse de mare), a celulozei și a glucidelor compuse (fructe, legume, crupe), limitarea maxim posibilă a consumului de sare de bucătărie.

Tabelul 35

## Preparatele cu acțiune hipolipemiantă

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Fenofibrat Phenofibratum	Capsule a câte 0,1 g	Câte 1 capsulă de 2 ori în zi, până sau în timpul mesei
2.	Gemfibrozil Gemfibrozilum	Capsule a câte 300 mg	Câte 600 mg de 2 ori în zi cu 30 minute înainte de masă
3.	Lovastatin Lovastatinum	Comprimate a câte 20 mg	Câte 1 comprimat (20 mg) sau maxim 2 comprimate pe zi
4.	Parmidin Parmidinum	Comprimate a câte 0,25 mg	Câte 1 comprimat de 3-4 ori pe zi
5.	Polisponină Polysponinum	Comprimate a câte 0,1 g	Câte 1-2 comprimate de 2-3 ori pe zi după masă