# MEDICATIA ANTIHIPERTENSIVA

Medicatia antihipertensivă cuprinde medicamente apartinand unor grupe farmacodinamice variate, capabile să scadă presiunea arterială, ca urmare a diminuării rezistentei periferice şi/sau scăderii debitului cardiac.

Medicatia antihipertensivă se adresează indeosebi hipertensiunii arteriale esentiale. Bine condus, tratamentul antihipertensiv reuşeşte de cele mai murte ori să mentină valorile tensionale cât mai apropiate de cele normale, impiedicand aparitia complicatiilor şi permitand bolnavilor să ducă o viată aproape normală.

Valorile tensionale peste care se recomandă medicatia antihipertensivă sunt de peste 140-160 mm Hg maxima şi 80-90 mm Hg minima. La indivizii ce prezintă factori de risc (diabet, cardiopatie ischemică etc.) se recomandă inceperea tratamentului antihipertensiv la valori ale maximei de 140 mm Hg. La persoane vârstnice (peste 60 ani) tratamentul este recomandat la valori ale maximei peste 160 mm Hg deoarece la aceştia valori tensionale coborate pot antrena hipoperfuzia organelor interne.

Cum hipertensiunea arterialä se asociazä frecvent cu alte afectiuni, indeosebi cardiovasculare, alegerea medicatiei antihipertesive va avea un caracter individualizat, ţinandu-se seama de situaţia clinica globala. Astfel: la hipertensivii ce asociaza insuficienţa cardiaca nu se administreaza propranolol (are şi efect inotrop negativ); la cei ce au şi anevrism de aorta trebuie evitate medicamentele ce cresc debitul cardiac; la cei ce asociaza şi cardiopatie ischemica nu se administreaza hipotensoare ce cresc consumul miocardic de oxigen, etc.

In funcţie de mecanismul principal de actiune medicamentele antihipertensive se clasifica în :

* Medicamente ce modifica rezistenta vasculara prin influentarea controlului simpatic:
* la nivelul: structurilor simpatice centrale (clonidina, alfa­metildopa, rezerpina);
* la nivelul ganglionilor vegetativi (ganglioplegice de tipul trimetafanului);
* sinapsei neuro-efectoare simpatice acţionand fie ca
* neuroadrenolitice - (guanetidina, rezerpina), fie ca blocante:
* adrenergice alfa (prazosin) sau beta (propranolol, etc).
* Vasodilatatoare directe care acţioneaza direct pe muşchiul neted vascular, independent de controlul simpatic (hidralazine, diazoxid, minoxidil). Acest tip de hipotensoare produc scaderea rezistenţei periferice, declanşand intervenţia compensatorie a simpaticului cu tendinţa anularii efectului hipotensor. De aceea medicamentele de acest tip se asociaza obligatoriu cu blocante ale simpaticului. Au efect vasodilatator direct şi blocantele canalelor calciului (în special nifedipina şi diltiazemul).
* Medicamente ce interfera sistemul renina-angiotensina (captopril, enalapril, saralazina, losartan, etc.).
* Medicamente ce scad volumul sanguin - diuretice

**1. Medicamentele ce modifica rezistenta vasculară prin influentarea controlului** **simpatic**

Simpatoliticele cu actiune centrala sunt medicamente care, direct sau indirect, stimuleaza formaţiuni alfa-adrenergice centrale cu funcţii inhibitoare asupra controlului nerves simpatic al circulaţiei. Efectul hipotensiv este moderat, iar reflexele simpatice de adaptare ortostatica şi la efort sunt în general pastrate.

**Clonidina (catapresan, haemiton)** acţioneaza prin stimularea receptorilor alfa-adrenergici din structuri nervos centrale simpatice cu acţiune inhibitorie (nucleul tractului solitar, unele structuri bulbare şi hipotalamice). 0 doza terapeutica orala produce în 30-40 minute scaderea tensiunii arteriale pentru 4-24 ore.

Produce bradicardie, scade moderat forţa de contracţie a miocardului, scade fluxul sanguin în teritoriul cerebral şi splahnic, nu scade rezistenţa periferica şi nu produce hipotensiune cu caracter ortostatic. Nu scade fluxul renal putand fi folosita şi la hipertensivii cu insuficienţa renala. Inhiba moderat secreţia de renina, deci scade moderat natriureza crescand consecutiv uşor volemia.

Tratamentul trebuie individualizat începand cu doze mici, 1 comprimat de 0,1 mg o data sau de doua ori/zi, putand creşte treptat doza, la nevoie, la 3-4 cp/zi şi chiar mai mult. Poate produce ca reacţii adverse somnolenţa, constipaţie, uscaciunea gurii. Trebuie evitata la cei cu psihoze depresive.

Locul de actiune al medicamentelor antihipertensive

* Inhibitori simpatici prin actiune centrala: clonidina, metildopa, rezerpina, blocante beta-adrenergice,
* Ganglioplegice: trimetafan
* Blocante ale terminatiilor simpatice: guanetidina, rezerpina
* Blocante alfa-adrenergice: prazosin
* Blocante beta-adrenergice: propranolol
* Blocante de calciu: nifedipina, diltiazem, verapamil
* Vasodilatatoare musculotrope: hidralazina, diazoxid, nitroprusiat
* Diuretice: hidroclorotiazida, furosemid, spironolactona
* Antireninice: blocante beta-adrenergice
* Antiangiotensinlce: captopril, enalapril, trandolapril
* Blocante ale receptorilor pentru angiotensina II, Losartan

**Alfa-metildopa** **(aldomet, dopegyt)** actioneaza ca analog metabolic al dopei careia i se substituie in lanţul metabolic, determinand sinteza **unui fals neurotrasmiţator**, **alfa-metilnoradrenalina,** care stimuleaza formaţiunile receptoare alfa-adrenergice centrale, responsabile de inhibitia simpaticului periferic. Este avantajoasă la hipertensivii cu insuficienţa renala intrucat nu scade filtratul renal. Poate provoca sedare, somnolenţa, stare depresiva (contraindicat in psihoze depresive), uscăciunea gurii, constipaţie. Se administreaza oral 250 mg - 2 g pe zi.

**Rezerpina** este un simpatolitic care actioneaza, atat central cat şi periferic, printr-un mecanism comun de impiedicare a recaptarii noradrenalinei in granulele de depozit ale terminatiilor catecolaminergice.

🢫**Ganglioplegicele** paralizeaza neselectiv ganglionii vegetativi (simpatici şi parasimpatici). Indepartarea controlului simpatie vasomotor şi cardiostimulator conduce in final la scaderea marcata a tensiunii arteriale cu pronuntat caracter ortostatic. Paralizia brutala, neselectiva şi in general prelungita a ganglionilor vegetativi explica multitudinea reactiilor adverse şi limiteaza utilizarea clinica a acestor medicamente.

**Trimetafanul**, ganglioplegic cu durata de actiune relativ scurta, este folosit in perfuzie intravenoasa, in: urgenteie hipertensive, edemul pulmonar acut (cand situatia o impune) şi pentru producerea hipotensiunii controlate, utila in unele interventii chirurgicale.

🢫**Neuroadrenoliticele** (blocantele terminatiilor simpatice) actioneaza inhibitor la nivelul componentei presinaptice a sinapsei simpatice periferice, interferand disponibilitatea neurotransmitatorului pentru transmisia impulsului nervos.

**Guanetidina are actiune exclusiv periferica, deoarece nu strabate bariera hematoencefalica. Patrunde in terminatiie presinaptice (folosind mecanismul transportor ce asigura recaptarea noradrenalinei) şi realizeaza stabilizarea pragresiva a membranei presinaptice producand, pe de o parte depolarizarea, respectiv eliberarea neurotransmitatorului de catre impulsul nervos, iar pe de alta parte, acumularea in exces a neurotransmitatorului in buton - "bloc presinaptic". Administrata oral, produce progresiv scaderea tensiunii arteriale, cu pronuntat caracter ortostatic (deprimarea reflexelor simpatice), efect ce o contraindica la persoanele varstnice, aterosclerotice. Produce de**

**asemenea scaderea fluxului sanguin renal, nefiind recomandata la hipertensivii cu insuficienta renala. Guanetidina se foloseşte, asociata cu diuretice şi alte antihipertensive, in cazurile de hipertensiune severa sau rezistenta la alte tratamente, daca nu exista contraindicatii. Doza media este de 20-30 mg/zi.**

**Rezerpina**, alcaloid din Rauwolfia serpentina, actioneaza la nivelul terminatiilor catecolaminergice, impiedicand recaptarea noradrenalinei in granula de depozit. Ramasa in citoplasma butonului presinaptic, noradrenalina va fi in mare parte metabolizata de catre MAO, scazand astfel disponibilul de neurotransmitator. Concomitent este impiedicata şi sinteza de noi cantitati de noradrenalina in granula de depozit. Efectul hipotensiv apare in special prin interferarea functiei sinapselor simpatice neuroefectorii şi numai in masura limitata prin actiune la nivelul terminatiilor noradrenergice din hipotalamusul posterior. Diminuarea depozitelor sinaptice de dopamina şi serotonina din sistemul nervos central explica alte efecte ale rezerpinei, indeosebi efectele psihotrope.

Efectul hipotensor se instaleaza lent şi persista un timp dupa intreruperea tratamentului. Rezerpina se foloseşte asociata unui diuretic, in hipertensiunea uşoara sau media, oral 0,25-0,5 mg/zi. Poate fi utila in urgenteie hipertensive, intramuscular, 0,5-5 mg la 4-6 ore, in conditii de monitorizare.

🢫**BlocanteIe alfa-adrenergice** utilizate in tratamentul hipertensiunii arteriale esentiale sunt reprezentate de **prazosin (minipress)**. Acesta actioneaza prin blocarea receptorilor alfa1­adrenergici postsinaptici la nivelul musculaturii netede vasculare. Prazosinul **nu** influenteaza receptorii presinaptici alfa2. Consecutiv se produce scaderea moderata a presiunii arteriale (prin diminuarea rezistentei periferice arteriale şi a tonusului venos). Circulatia renala nu este influentata. La bolnavii cu insuficienta cardiaca poate ameliora deficitul de pompa şi tulburarile hemodinamice consecutive. Se foloseşte, cel mai adesea asociat cu un diuretic, in formele medii şi severe de hipertensiune. Se incepe cu doze mici (0,5mg) care vor fi crescute progresiv. Doza media este de 5-10 mg/zi. Prima doza se administreaza sub control medical şi cu bolnavul culcat, fiind frecvent semnalate, in primele zeci de minute dupa prima doza, ameteli, palpitatii, lipotimie - "fenomen al primei doze".

🢫**BIocanteIe beta-adrenergice** au acţiune hipotensoare prin mecanisme multiple: deprimare cardiaca cu scaderea minut-volumului, inhibarea secretiei de renina (controlata beta-adrenergic) şi blocarea unor formaţiuni beta adrenergice centrale cu scăderea tonusului simpatic periferic. Asociate cu un diuretic sau alte hipotensoare, sunt utile in toate formele de hipertensiune. Sunt avantajoase in caz de hipertensiune arteriala asociata cu cardiopatie ischemica sau/şi tulburări de ritm. Sunt de recomandat la tineri cu hipertensiune labila prin hiperactivitate catecolaminergica. Produc numeroase reactii adverse prin înlaturarea controlului simpatic beta-adrenergic (agravarea insuficienţei cardiace, bradicardie, tulburari de conducere, bronhoconstricţie, etc). La noi, cel mai folosit este propranololul, administrat cronic in doze medii de 80 mg de 2 ori/zi.

**2. Antihipertensivele cu actiune directă pe muşchiul neted vascular**

Antihipertensivele cu acţiune directă pe muşchiul neted vascular cuprind:

* vasodilatatoarele directe (hidralazinele, diazoxidul şi minoxidilul) şi
* bIocanteIe canalelor calciului (nifedipina, diltiazemul şi verapamilul).

**Vasodilatatoarele directe** relaxeaza prin acţiune directa musculatura neteda vasculara. Prin aceasta scad atat rezistenţa periferica cat şi intoarcerea venoasa, putand fi utile şi in unele forme de insuficienţa cardiaca.

**Hidralazinele (hidralazina şi dihidralazina)** diminua, la 1-2 ore dupa administrarea orala, in special tensiunea diastolica, efect ce se menţine 6-8 ore. Vasodilataţia arteriolara şi scaderea rezistenţei periferice, care stau la baza acestui efect, antreneaza mecanismul compensator simpatic, cu hipersimpatotonie exprimata prin tahicardie şi vasoconstricţie (creşte secreţia de renina). De aceea, hidralazinele se asociaza obligatoriu cu un simpatolitic (obişnuit propranololul) şi cu un diuretic. Cum epurarea hidralazinelor se face in principal prin N­acetilare hepatica, disponibilitatea individuala a medicamentului este diferita dupa cum pacientul este acetilator rapid sau lent

Se administreaza oral, iniţial 10 mg de 2 ori/zi, crescand progresiv doza in funcţie de evoluţia clinica, pana la maximum 200 mg/zi.

**Diazoxidul** este un vasodilatator direct cu structura asemanatoare diureticelor tiazidice. Se foloseşte numai în urgenteie hipertensive, injectat intravenos rapid.

**Minoxidilul** este un antihipertensiv de rezerva deosebit de eficace. Se administreaza oral.

**BIocanteIe canalelor calciului** produc vasodilatatie arteriolara, prin blocarea influxului calcic în muşchiul neted vascular şi scaderea consecutiva a disponibilului acestuia pentru procesul contractil cu diminuarea valorilor tensionale, fara caracter ortostatic. Antagoniştii calciului ar împiedica totodata supraîncarcarea calcica a peretelui arterial, inhiband procesul aterogen.

Se folosesc ca antihipertensive îndeosebi: nifedipina, diltiazemul şi verapamilul.

3**. Medicamentele ce interferă sistemul renină­angiotensină**

Medicamentele ce interfera sistemul renina-angiotensina sunt substante ce împiedica formarea angiotensinei II sau antagonizeaza actiunea acesteia, determinand consecutiv vasodilatatie arteriolara şi venoasa şi secundar scaderea tensiunii arteriale.

Captoprilul şi enalaprilul inhibă enzima de conversie (peptidil dipeptidaza) impiedicand transformarea angiotensinei I, inactiva, in angiotensina II, activa. Consecutiv, se produce vasodilataţie la care contribuie şi bradikinina (metabolizata de enzima de conversie) ca şi formarea unor cantitaţi sporite de PGE2 şi prostaciclina, consecutiv acumulării de bradikinina. Hemodinamic acest tip de medicamente prezinta şi avantajul de a creşte fluxul sanguin renal şi a favoriza reducerea hipertrofiei ventriculare stangi. Sunt folosite ca antihipertensive, in utilizare exclusiva sau in diferite asociaţii.

Relativ recent au intrat in utilizare clinica substanţe care blocheaza competitiv receptorii specifici ai angiotensinei II de tipul **losartan, valsartan.**

**4. Medicamentele ce scad volumul sanguin-diuretice**

Diureticele acţioneaza ca antihipertensive slabe prin: diminuarea volemiei şi depleţie salina, eventual acţiune vasodilatatoare directa. Se folosesc ca monoterapie in hipertensiunea arteriala iniţiala, apoi asociate altor antihipertensive in formele mai severe ale bolii hipertensive. Se utilizeaza indeosebi hidroclorotiazida (nefrix) comprimate a 25 mg de 1-2 ori zi (contraindicata la diabetici şi la bolnavii cu guta) şi furosemidul, oral sau injectabil, in formele mai grave de hipertensiune sau in cazul asocierii cu diabet sau insuficienţa renala.

**5. VASODILATATOARELE ANTIISCHEMICE**

Vasodilatatoarele antiischemice sunt medicamente cu efect vasodilatator de intensitate medie, limitat la anumite teritorii vasculare (membre, creier), folosite pentru a ameliora simptomatic vascularizaţia in teritoriile respective.

Efectul vasodilatator al acestor medicamente se realizeaza prin modificarea controlului vegetativ şi/sau prin acţiune directă pe muşchiul neted al vasaler din teritoriile amintite. Sunt utile in afecţiuni vasculospastice.

Modificarea controlului vegetativ al vaselor se realizează fie prin actiune alfa-blocantă, fie prin stimulare beta-adrenergică.

🢫**Prin mecanism alfa-blocant actionează:**

-**tolazolina** utilă in afectiuni vasculospastice ale membrelor; are pe langă efectul alfa-blocant şi efecte beta-stimulante şi musculotrope directe.

-**fentolamina (regitin)** utilă in afectiuni vasculospastice ale membrelor, in forme severe de insuficientă cardiacă (scade pre- şi postsarcina, uşurând munca inimii) şi în feocromocitom ca probă terapeutică de diagnostic şi pentru tratarea crizelor de hipertensiune paroxistică.

**-dihidroergotoxina** - un amestec de alcaloizi din secara cornută (ergocronină, ergocristină, ergocriptină), dihidrogenaţi sintetic - utilă pentru ameliorarea tulburărilor circulatorii cerebrale de etiologii variate (varstă, accidente vasculare) şi a tulburărilor circulatorii retiniene şi cohleovestibulare. Actionează prin vasodilataţie cerebrală, stimulare dopaminergică şi serotoninergică cu consecinţe metabolice benefice la nivelul creierului (creşterea disponibilului de oxigen, creşterea cantităţii de AMPc etc).

🢫**Prin stimulare beta-adrenergica şi partial prin efecte musculotrope directe** actionează: izoxuprina, bufenina şi bametanul, utile limitat in afectiuni vasculospastice periferice.

Vasodilatatie prin actiune musculotropă directa produc:

* acidul nicotinic şi derivatii de tip inozitol nicotinat şi xantinol nicotinat, utilizati in tulburări vasculospastice periferice şi cerebrale pentru efectul vasodilatator, dar şi hipolipidemiant cu consecinte antiaterogene şi oarecare efecte fibrinolitice.
* papaverina, alcaloid din opiu, cu structură izochinoleinică, cu efecte vasodilatatoare musculotrope moderate, utilizată in tulburări circulatorii periferice şi centrale.
* vincamina, alcaloid natural, cu efecte vasodilatatoare in teritoriul vascular cerebral şi consecinte metabolice neuronale favorabile.