

ACTUALITĂȚI ÎN FARMACOTERAPIA BOLII HIPERTENSIVE

B. Pálffy

În urma cercetărilor farmacologice din ultimele două decenii s-au descoperit o serie de substanțe deosebit de active în tratamentul hipertensiunii arteriale. Majoritatea lor au o toxicitate atât de redusă, încît permit o administrare îndelungată. Cu ajutorul medicației moderne s-a reușit să se prelungească considerabil durata de viață a bolnavilor hipertensivi. Datele statistice din ultimii cinci ani arată că mortalitatea bolnavilor hipertensivi tratați a scăzut la cca. 1/3—1/6 față de cei netratați. Aceasta se datorește în primul rînd prevenirii complicațiilor vasculare renale, cardiace și într-o măsură mai mică și celor cerebrale. S-au relatat în ultimul timp succese obținute în cazuri de hipertensiune malignă. fapt care ne încurajează să credem că în viitor prognosticul acestei boli se va îmbunătăți.

Medicația antihipertensivă reprezintă un tratament simptomatic, avînd ca scop reducerea presiunii sanguine, în special a celei diastolice, adică scăderea rezistenței periferice. În diastolă nu numai cordul, dar întreg sistemul arterial se regenerează. În cursul presiunii diastolice ridicate peretele arterial se găsește într-o distensie permanentă, fapt care provoacă leziuni vasculare degenerative ducînd la tulburări de irigație la nivelul creierului, cordului, rinichiului și retinei. Din statisticile societăților de asigurare reiese că mortalitatea bolnavilor hipertensivi prezintă un paralelism cu nivelul valorilor tensionale diastolice. În consecință orice

hipertensiv cu valoare diastolică peste 110 mmHg trebuie să fie tratat, iar la cei cu valori diastolice de 130—140 mmHg trebuie aplicate de urgență toate măsurile energice pentru prevenirea accidentelor vasculare.

Substanțele antihipertensive intervin în patogeneza bolii, acționând asupra diferitelor verigi ale procesului fiziopatologic și biochimic care iau parte în declanșarea și menținerea vasoconstricției arteriolare. În esență ele inhibă vasoconstricția arteriolară prin: 1. deprimarea transmisiei influxurilor nervoase vasoconstrictive, acționând asupra diferitelor etaje ale sistemului nervos central și al traiectului simpatic: deprimante și simpatoplegice centrale (sedative, neuroleptice, reserpina, hidralazina, Hydergin^R), ganglioplegice (mecamylamin, pempidin, Ecolid^R), neurosimpatolitice postganglionare (guanethidin, tosylat de bretiliu, reserpină), blocantele adrenoreceptorilor (Hydergin^R, pronethalol); 2. acționează prin scăderea reactivității peretelui vascular (saluretice, antagoniștii aldosteronului, hidralazina); 3. intervin în metabolismul intim al aminelor pre-soare și al polipeptidelor hipertensinogene (inhibitorii decarboxilazei, monoaminoxidazei, antagoniștii sistemului renină-angiotensină).

Dintre substanțele amintite unele sînt utilizate pe scară largă, fiind sulicient de bine cunoscute, ca de ex. reserpina și hidralazina; preparatele românești care conțin aceste substanțe (Hiposerpil, Raunervil, Hipopresol, Hipazin) sînt folosite cu succes de mai mulți ani în practica noastră. Farmacologia acestor preparate este prezentată în „Medicamente hipotensive”, fapt pentru care nu mai insistăm asupra lor. Hydergina se folosește azi în boala hipertensivă ca adjuvant la combaterea cefaleii hipertensive. Ganglioplegicele din cauza multiplelor efecte secundare — uneori brutale — se întrebuițează numai în cazuri deosebit de severe, neinfluențabile prin alte medicamente. În cadrul acestui referat vom trece în revistă numai aspectele farmacologice mai importante ale unor medicamente antihipertensive moderne care au fost experimentate clinic în anii din urmă.

Guanethidina [(octohydro-azocinyl 1) -2 ethyl] guanidin este o substanță neurosimpatolitică electivă: acționează asupra neuronilor postganglionari adrenergici, împiedicînd eliberarea noradrenalinei la terminațiile nervoase simpatice și blocînd astfel trecerea influxului nervos asupra organului efector (peretele vascular).

În același timp goleşte stocurile de catecolamine de la nivelul fibrelor simpatice postganglionare. Efectul hipotensiv se instalează în 24—48 ore, ajungînd la maxim în 3—5 zile, menținîndu-se încă 7—10 zile după sistarea administrării. La început scade mai ales presiunea ortostatică, apoi și cea clinicostatică. Debitul cardiac, irigația renală și filtratul glomerular scad sub efectul guanethidinei, fapt care explică retenția hidrică observată în unele cazuri. Asocierea cu saluretice potentează efectul hipotensiv, permițînd reducerea dozelor zilnice și combate retenția apoasă. Spre deosebire de reserpină, nu pătrunde în sistemul nervos central. Astfel se explică lipsa fenomenelor secundare de depresiune psihică în timpul în cursul tratamentului cu reserpină. Efectele secundare cele mai importante sînt: colapsul ortostatic care se poate preveni prin educarea bolnavilor de a se feri de schimbările bruște din clinostatism în ortostatism. În caz de colaps instituit, tratamentul constă în administrarea i.v. de noradrenalină. Alte fenomene secundare de importanță mai redusă sînt: accelerarea peristaltismului la începutul tratamentului, vîrtejuri, tulburări de ejaculare.

Doza inițială este de 10 mg pe zi. Datorită posibilității de acumulare, doza se ridică treptat la intervale de 3—4 zile pînă cînd se obține efectul dorit. Doza medie zilnică variază între 25—50 mg, în mod excepțional și mai mult (100—150 mg). Întrucît dimineața valorile tensionale sînt mai scăzute, medicamentul se administrează în două prize, la prînz și seara. Este indicat în cazuri de hipertensiune cu valori diastolice peste 110 mm de Hg, la nevoie în asociere cu alte antihipertensive (reserpină, hidralazină, saluretice, ganglioplegice). Preparatul de import Ismelin^R (CIBA) se găsește sub formă de comprimate, conținînd 10 mg (albe) respectiv 25 mg (roșii).

Diureticele moderne sînt larg utilizate în tratamentul hipertensiunii arteriale. Se folosesc în asociere cu alte hipotensoare, întrucît potențează efectul tuturor medicamentelor antihipertensive, fără să scadă tensiunea sanguină normală. La baza acțiunii antihipertensive a diureticelor din grupul benzothiadiazinei și ftalimidinei se află eliminarea crescută a sodiului din organism. Prin depleția ionilor de sodiu din peretele vaselor scade reactivitatea musculaturii netede arteriolare față de angiotensină. Se știe astăzi că în boala hipertensivă conținutul de Na în peretele vascular este crescut, datorită hiperaldosteronismului provocat de nivelul ridicat al reninei din sînge.

Derivații benzothiadiazinici mai importanți sînt: hidroclorotiazida (preparatul românesc Nefrix), care în doză de 25 sau 12,5 mg pe zi poate fi administrată fără întrerupere timp de mai multe săptămîni sau luni; cyclopentiazida (Navidrex) cu acțiune saluretică și hipotensivă de 100 de ori mai puternică decît cea precedentă; bendroflumethiazid (Naturetin). Derivații ftalimidinei (clortalidon, Hygroton^R) au o acțiune mai intensă decît benzothiadiazinele. Doza este de 100—200 mg pe zi.

Efectul secundar cel mai frecvent întîlnit în cursul tratamentului cu saluretice este hipokaliemia produsă de hipersecreția aldosteronului. Observațiile clinice arată că bolnavii hipertensivi suportă mai bine carența de potasiu decît ciroticii și cardiacii decompensați. Alte fenomene secundare ca erupții cutanate, crize gutoase hiperglicemice sînt rare și trecătoare.

Spirolactonele (Aldacton^R) sînt antagoniști ai aldosteronului care printr-un mecanism de antagonism competitiv împiedică retroresorbția sodiului la nivelul porțiunii distale a tubilor renali. Potențează efectul hipotensiv al salureticelor și scad efectul hipokalemizant al acestora, fapt pentru care asocierea acestor două substanțe este utilizată în practică mai ales la bolnavii dispeptici cu pierderi mari de potasiu.

O substanță cu efect spectacular este diazoxidul (Mutabase^R) care prezintă o structură chimică asemănătoare cu clorothiazidele, dar este lipsită de efecte saluretice. Administrată rapid intravenos în doză de 300 mg, scade prompt tensiunea arterială. Efectul are o durată de 4—5 ore, după care injecția poate fi repetată chiar de mai multe ori. În prezent diazoxidul este medicamentul cel mai eficace în tratamentul crizelor hipertensive.

Cunoașterea mai aprofundată a metabolismului normal și patologic al catecolaminelor a făcut posibilă descoperirea unor substanțe care prin blocaj enzimatic intervin în diferitele faze ale formării și descompunerii mediatorilor adrenergici. Astfel de substanțe sînt inhibitorii decarboxilazei și monoaminoxidazei.

Reprezentantul cel mai cunoscut și utilizat ca antihipertensiv din grupul inhibitorilor decarboxilazei este alfa-metil Dopa (Aldomet[®]). Blocând decarboxilaza printr-un antagonism competitiv, împiedică transformarea dioxifenilalaninei (Dopa) în dopamină, substanță precursoră a noradrenalinei. Prin acest mecanism inhibă în mod reversibil procesul de sinteză al catecolaminelor și în mod analog formarea serotoninei. Întrucât se elimină rapid din organism, durata efectului antienzimatic este scurtă (cca 8 ore), iar conținutul țesuturilor (cord, creier) în noradrenalină și adrenalină rămâne scăzut încă timp de câteva zile, se presupune că pe lângă inhibarea decarboxilazei, substanța scade și capacitatea de stocare a mediatorilor simpatici, dând naștere la acumularea unor derivați fenilalkilaminici inactivi.

Efectele sale terapeutice sînt mai slabe decît ale guanethidinei și ganglioplegicelor, dar mai puternice decît ale reserpinei, hidralazinei și salureticelor. Presiunea diastolică este mai puțin influențată decît la guanethidină. Administrată peroral se resoarbe din intestin numai cca. 20%, concentrațiile maxime în sînge apar după 2—4 ore, iar după 8—12 ore dispare din organism. Doza uzuală variază între 0,5—3,5 g pe zi. Datorită eliminării rapide se administrează în mai multe prize. Scăderea medie a valorilor tensionale este de 40/18 mmHg.

Efectele secundare sînt mai slabe și apar mai rar decît la toate celelalte medicamente antihipertensive. S-a observat somnolență, fatigabilitate trecătoare în cazuri sporadice, retenție de apă, bradicardie, granulocitopenie, subfebrilitate, alterarea funcțiilor hepatice. Pericolul colapsului ortostatic este practic absent, fapt pentru care poate fi utilizat în tratament ambulator. Recent s-au relatat observații cu privire la agravarea acuzelor stenocardice.

Alfa-metil Dopa este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale în faza I—II, sau în cazurile mai avansate în combinație cu guanethidină și saluretice. S-au semnalat cazuri refractare la acest medicament.

Mecanismul de acțiune antihipertensiv al *substanelor inhibitoare ale monoaminoxidazei* (IMAO) încă nu este elucidat. Probabil că această acțiune nu este legată de acțiunea antienzimatică (inhibarea monoaminoxidazei), ci ele intervin în procesele de stocare și eliberare ale catecolaminelor.

Dintre preparatele utilizate astăzi, cele mai cunoscute sînt: pheniprazin (Catron[®]), isocarboxazid (Marplan[®]), pargylin (Eutonyl), nialamid (Nuredal[®]). După administrarea de Eutonyl scăderea tensiunii arteriale apare după un timp de latență (în medie 8 zile). Datorită proprietăților de acumulare, tratamentul se începe cu doze mici de cîte 5 mg, care se ridică treptat pînă la maximum 20 mg pe zi. Poate fi administrată timp îndelungat, de cîteva luni sau chiar 2—3 ani fără întreprere

Efectele hipotensive sînt marcate, mai ales tensiunea ortostatică este scăzută. Fată de majoritatea medicamentelor antihipertensive IMAO nu au efecte psihodepresive, ci din contră psihostimulante, euforizante. Sînt indicate mai ales la hipertensivi cu fenomene stenocardice, întrucît calmează și durerile anginoase fără a avea efecte coronarodilatatoare. IMAO nu se folosesc în combinație cu substanțe tranchilizante și antihipertensive care duc la depleția stocurilor de amine biogene (reserpină, guanethidină), chiar se recomandă în cursul tratamentului evitarea consumu-

lui de alimente cu conținut bogat în tiramină (brinzeturi fermentate). Intrucît pot să apară efecte paradoxale. De asemenea sînt contraindicate în feocromocitom, hipertireoză, insuficiență renală avansată. Dintre efectele secundare nedorite, cele mai frecvent observate sînt hipotonia ortostatică, uscăciunea gurii, constipație, tremor, insomnie, impotență sexuală.

Cercetările întreprinse în ultimii ani în domeniul farmacologiei sistemului vegetativ adrenergic au îmbogățit categoria medicamentelor adrenolitice cu unele substanțe care *blochează electiv adrenoreceptorii de tip beta* (pronethalol, propranolol etc.). Aceste substanțe, pe lângă efectele lor antiaritmice și coronarodilatatoare, posedă și proprietăți antihipertensive, care se datoresc probabil blocării efectului cronotrop și inotrop, transmis prin excitația nervilor simpatici cardiaci. Este bine cunoscută hiperreactivitatea bolnavilor hipertensivi la emoții care se traduc prin creșterea bruscă a tensiunii arteriale. Aceste oscilații periculoase pot fi prevenite cu ajutorul blocanților beta-adrenergice.

Perspectivile de dezvoltare ale tratamentului antihipertensiv sînt legate de noile achiziții dobîndite pe baza cercetărilor din domeniul patologiei hipertensiunii esențiale.

Factorul ereditar în geneza bolii hipertensive este astăzi confirmat prin numeroase observații clinice și genetice. Datele biostatistice făcute pe loturi de mai multe mii de bolnavi arată că incidența bolii hipertensive este considerabil mai mare la copiii hipertensivilor decît la descendenții normotensivilor. În patogenia bolii hipertensive în centrul atenției stă în prezent rolul sistemului renină-angiotensină. Studiile efectuate cu ajutorul angiotensinei sintetice au contribuit la formularea concepției conform căreia la baza hipertensiunii esențiale ar sta un viciu congenital al metabolizării angiotensinei sau / și hiperreactivitatea sistemului vascular față de aminele presoare. Mecanismul prin care angiotensina provoacă vasoconstricția constantă încă nu este pe deplin lămurit. Se crede că angiotensina favorizează funcțiile noradrenalinei în transmiterea influxurilor nervoase vasoconstrictive. Astfel în concepția modernă se combină rolul factorilor umorali de origine renală cu factorii neurogeni.

Deosebit de interesante sînt în această privință experiențele efectuate de I. Page și colab.; administrînd doze subpresorice de angiotensină la ciini narcotizați în tratament cronic, s-a produs creșterea semnificativă a tensiunii arteriale. Dacă animalele au fost așezate în condiții lipsite de excitanți externi (zgomot, lumină) tensiunea arterială a scăzut la normal. Se presupune deci că angiotensina are rol sensibilizant în declanșarea reacțiilor presoare față de excitanții mediului extern.

Privind acțiunea substanțelor antihipertensive în uz, prin prisma acestei noi concepții, se poate constata că ele au o legătură indirectă cu mecanismul angiotensinic. Nu dispunem deocamdată de substanțe care ar antagoniza în mod direct efectul angiotensinic. În această privință teoretic ar exista două posibilități: obținerea unor substanțe asemănătoare angiotensinazelor tisulare, sau blocarea sintezei endogene de angiotensină. În ambele sensuri s-au făcut anumite încercări.

În concluzie: medicația modernă a hipertensiunii arteriale a contribuit în mare măsură la ameliorarea considerabilă a prognosticului acestei boli. Posibilitățile terapeutice permit astăzi reducerea valorilor tensionale, inclusiv a celor diastolice, la majoritatea bolnavilor hipertensivi, cazurile rebele la tratament fiind din ce în ce mai rare. Eficiența tratamentului depinde în mare măsură de conduita terapeutică consecventă.

aplicată la condițiile obișnuite de mediu ale bolnavului, ceea ce presupune din partea medicului cunoștințe aprofundate despre farmacologia substanțelor antihipertensive.

Sosit la redacție: 27 iunie 1966.

Bibliografia la autor.