

- 1] **Ф - логия ГЕМОПОЭЗА** (процессов кроветворения)
- 1] **Ф - логия ГЕМОСТАЗА** (свёртывания крови и фибринолиза)
- 1] **крово- и плазмозаменители,  
средства для парентерального питания**

**Кровь** - это основная внутренняя среда организма, представляющая особую ткань, состоящую из жидкой части – плазмы (55%), в которой находятся клеточные элементы крови (45%) – эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

- *Примерно 1,5 л костного мозга* взрослого человека каждые сутки должны обеспечить теряемые в процессе естественного старения и разрушения более 10 млрд различных форм *лейкоцитов*, 500 млрд *тромбоцитов*; а каждые 1-3 мес полностью сменить *эритроциты* ( $2,1 \cdot 10^{11}$  эритроцитов)

**Главной функцией крови** является, безусловно, транспорт различных веществ в организме, поддержание динамического постоянства внутренней среды - гомеостаза. **Кровь** осуществляет не менее важные – питательную, защитную (иммунную) функции, а также поддерживает газовый гомеостаз, удаляет уз клеток и тканей продукты метаболизма ....

**«Организм должен постоянно воспроизводить для крови её форменные элементы),**

**Кровь необходимо удерживать в организме при повреждении сосудистой системы (повреждении стенки),**

**Кровь, как основную внутреннюю среду жизни, необходимо восполнять (замещать) при кровопотере или снижении её питательной функции»**

**Неизвестный врач-фармаколог**

Следовательно, **« фармакология системы крови «** это ---

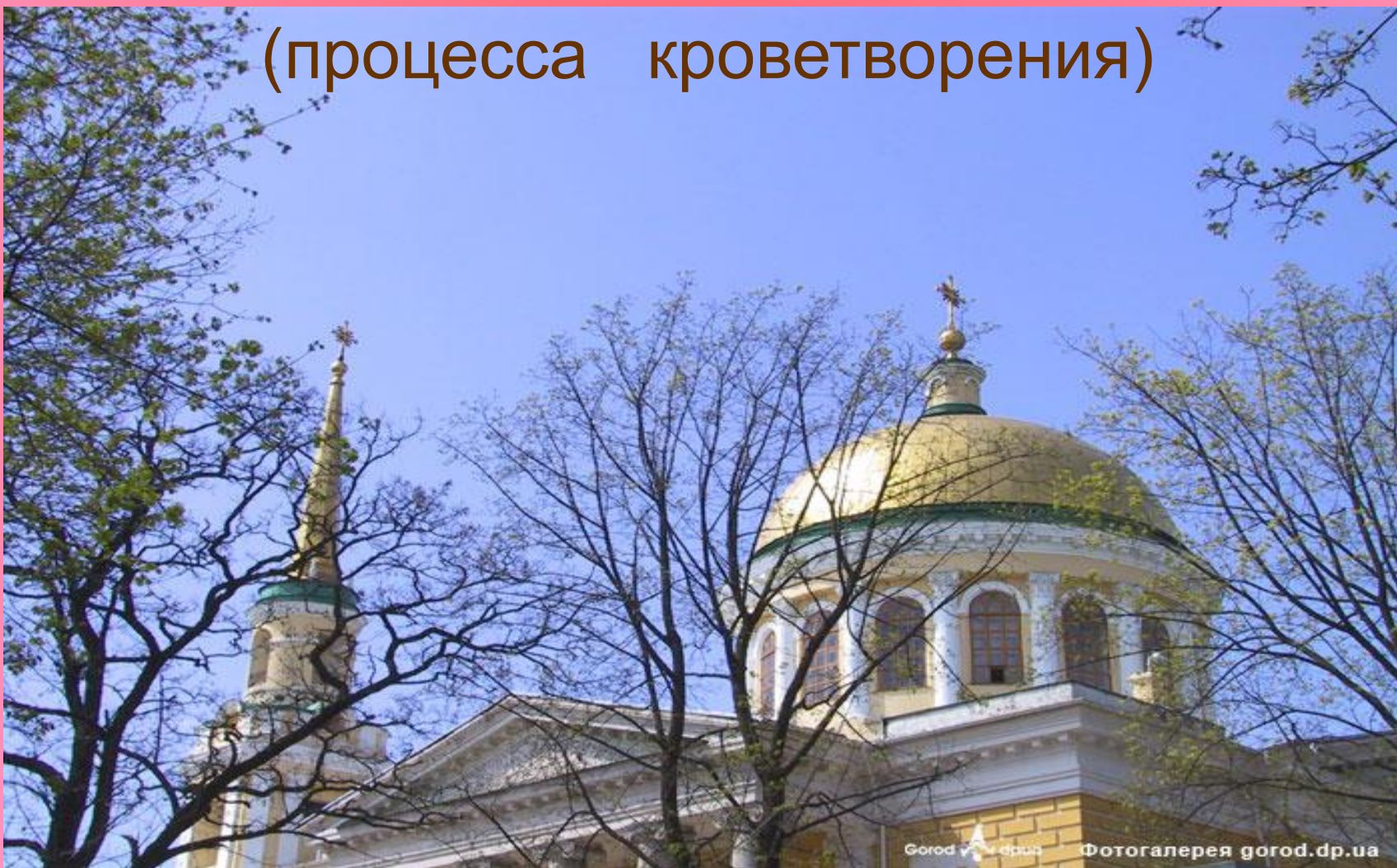
Ф - логия ГЕМОПОЭЗА (процессов кроветворения)

Ф - логия ГЕМОСТАЗА (свёртывания крови и фибринолиза)

крово- и плазмозаменители,  
средства для парентерального питания

# Фармакология ГЕМОПОЭЗА

(процесса кроветворения)

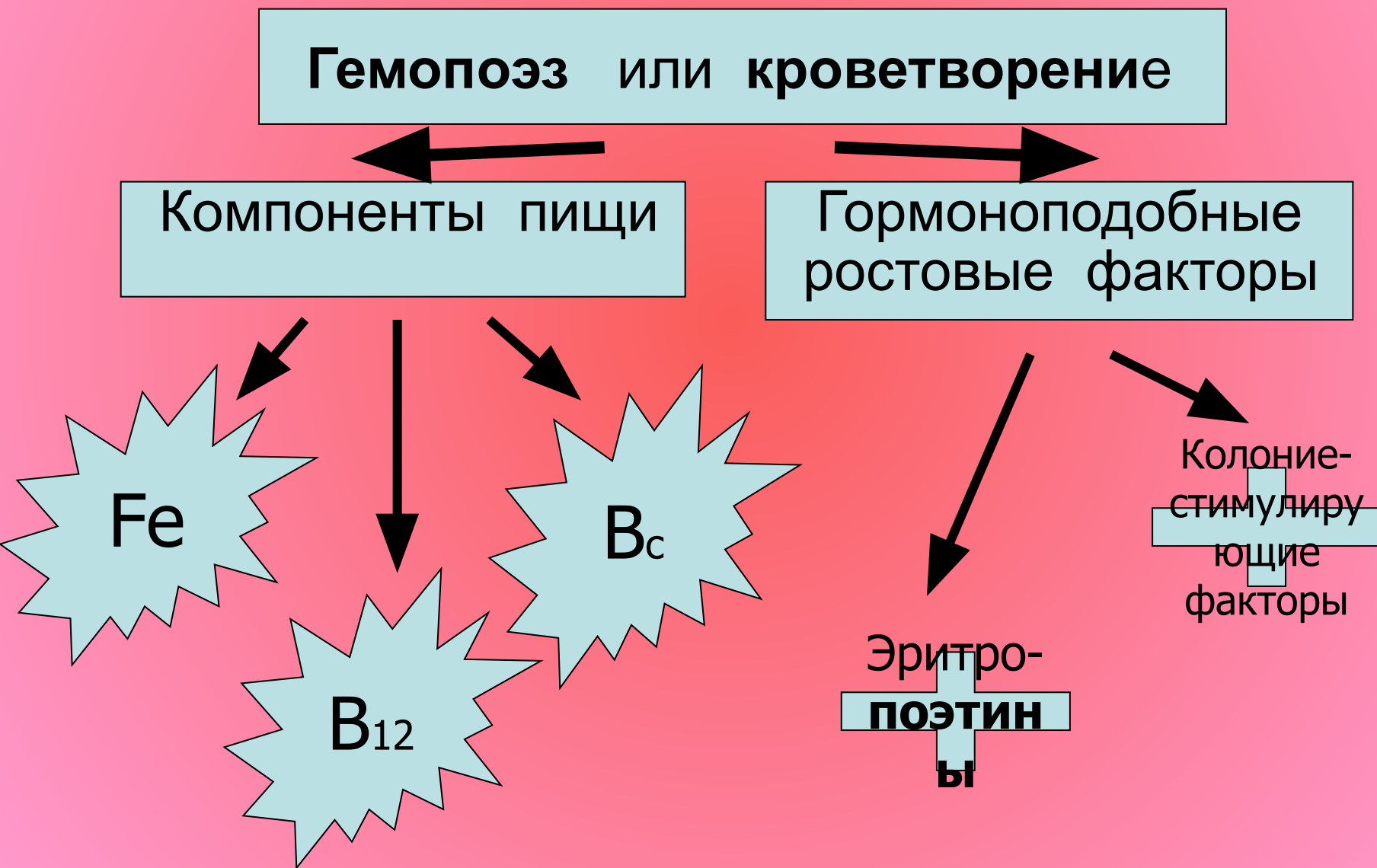


# Гемопоз или кроветворение - процесс образования и созревания форменных элементов крови

- Более 200 млрд новых клеток крови **ежедневно** образуется в организме человека для поддержания постоянства состава крови.
- **В сложной системе регуляции процесса кроветворения важнейшее значение принадлежит ростовым кроветворным факторам. Это**
  - **эритропоэтин (образуется в почках в ответ на гипоксию, в т.ч. и при кровопотере),**
  - **гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ростовый фактор миелопоэза) и**
  - **тромбопоэтин.**

С помощью методов генной инженерии целый ряд этих гормоноподобных гликопротеидов синтезирован, изучен и используется в медицинской практике.
- Для гемопоза , как известно, необходимы также **микроэлементы** (железо и медь) и ряд **витаминов** (фолиевая кислота, витамины В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>2</sub> и С), дефицит которых обычно приводит к анемиям.

# Гемопоз или кроветворение - процесс образования и созревания форменных элементов крови



# Препараты, влияющие на процессы крововетворения (**гемопозэ**)

Действующие на **эритропозэ**

Действующие на  
**лейкопозэ**

Стимуляторы  
эритропозэ  
или  
**антианемически  
е  
средства**

Ингибиторы  
эритропозэ

Стимуляторы  
лейкопозэ

Ингибиторы  
Лейкопозэ  
или  
**антигемо-  
бластные**  
(противоопухолевы  
е)  
**средства**

- *В крови взрослого человека постоянно циркулирует  $25 \cdot 10^{25}$  **эритроцитов**, их общая площадь 3 000 – 3 800 м<sup>2</sup>, что 1 500 – 2 000 раз больше поверхности тела.*
- *Ежедневно в кровяное русло поступает  $2,1 \cdot 10^{11}$  **эритроцитов** и столько же разрушается системой макрофагов.*
- *В одном **эритроците** содержится ~ 280 млн молекул Hb, более 140 ферментов ....*

**Стимуляторы эритропоэза  
(средства для лечения анемии)**



# Стимуляторы эритропоэза (средства для лечения анемии)

**Анемия (малокровие)** - это уменьшение в крови общего количества гемоглобина, которое, за исключением острых кровопотерь, характеризуется снижением уровня гемоглобина в единице объема крови. В большинстве случаев при анемии падает и уровень эритроцитов в крови.

**Антианемические средства** - это лекарственные препараты, обладающие способностью стимулировать синтез гемоглобина и образование эритроцитов, увеличивать (восстанавливать) их количество в единице объёма крови

## к л а с с и ф и к а ц и я

1. **Препараты железа** (*при нормобластной железodefицитной анемии*)
2. **Препараты фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>** (*при пернициозной или мегалобластной или цианокобаламин-фолиево-дефицитной анемии*)
3. **Синтетические рекомбинантные человеческие эритропоэтины** (*при анемиях различного происхождения*)

# Стимуляторы эритропоэза = **антианемические средства.**

- это лекарственные препараты, обладающие способностью стимулировать синтез гемоглобина и образование эритроцитов, увеличивать (восстанавливать) их количество в единице объёма крови

## • **препараты железа**

(при нормобластной железодефицитной анемии):

- **железа (закисного) лактат,**
- **железа сульфат,**
- **гемостимулин** (железа лактат + меди сульфат),
- **фероплекс** (железа сульфат + кислота аскорбиновая),
- тардиферон,
- феррум-лек,
- **ферковен** (железа сахарат + кобальта глюконат + раствор углеводов),
- алоэ сироп с железом;

**ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ**

ФЕРРОЦИРОН

ФЕРРОКАЛЬ

ГЕМОСТИМУЛИН

ФЕРРОПЛЕКС

СИРОП АЛОЭ С ЖЕЛЕЗОМ

**ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

ФЕРКОВЕН

ФЕРБИТОЛ

ФЕРРУМ-ЛЕК

# Стимуляторы эритропоэза = **антианемические средства.**

- это лекарственные препараты, обладающие способностью стимулировать синтез гемоглобина и образование эритроцитов, увеличивать (восстанавливать) их количество в единице объёма крови

- **Препараты витаминов В<sub>c</sub> (фолиевая кислота) и В<sub>12</sub>**

*(при пернициозной или мегалобластной или цианокобаламин-фолиево-дефицитной анемии):*

- **фолиевая кислота,**
- **цианокобаламин;**

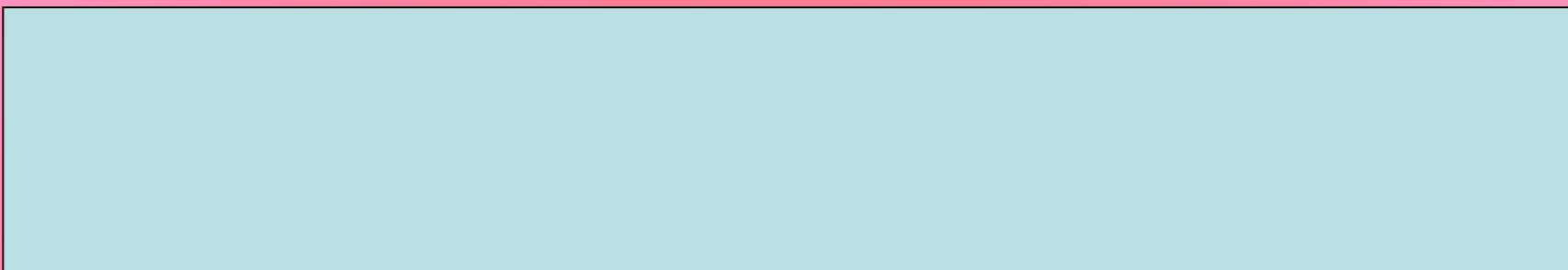
# Стимуляторы эритропоэза = **антианемические средства.**

- это лекарственные препараты, обладающие способностью стимулировать синтез гемоглобина и образование эритроцитов, увеличивать (восстанавливать) их количество в единице объёма крови

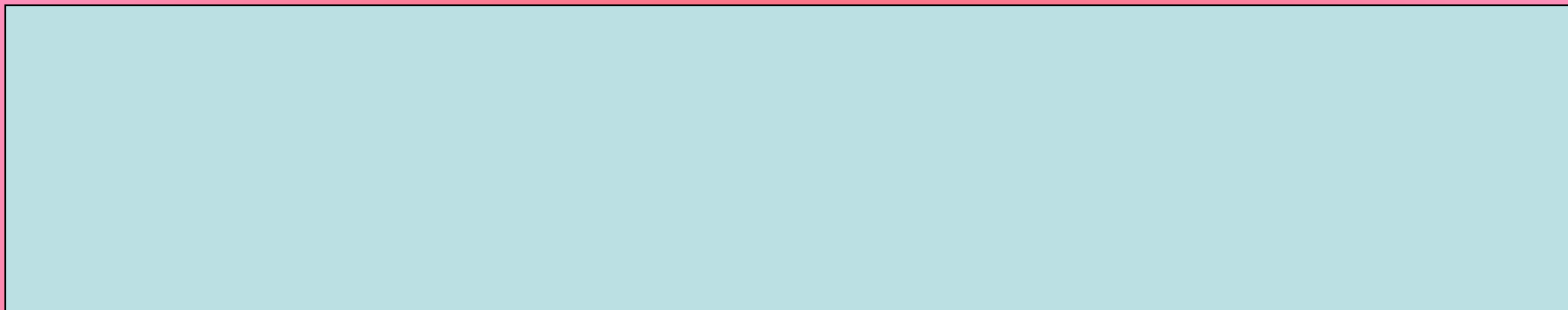
- **Синтетические рекомбинантные человеческие эритропоэтины:**

(препараты получены методом  
рекомбинантной  
ДНК-технологии из *Escherichia coli*)

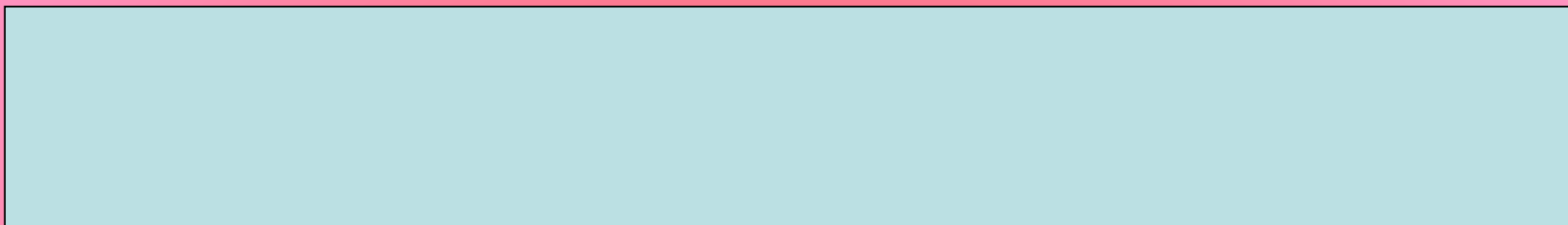
- **эпоэтин альфа** (*эпрекс, эпокрин*),
- **эпоэтин бета** (*рекормон, эритроestim*),



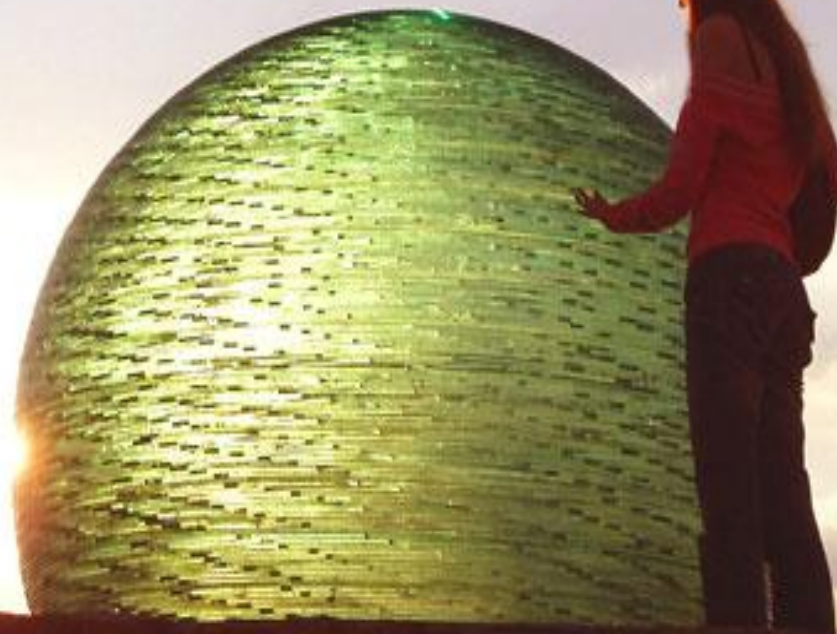


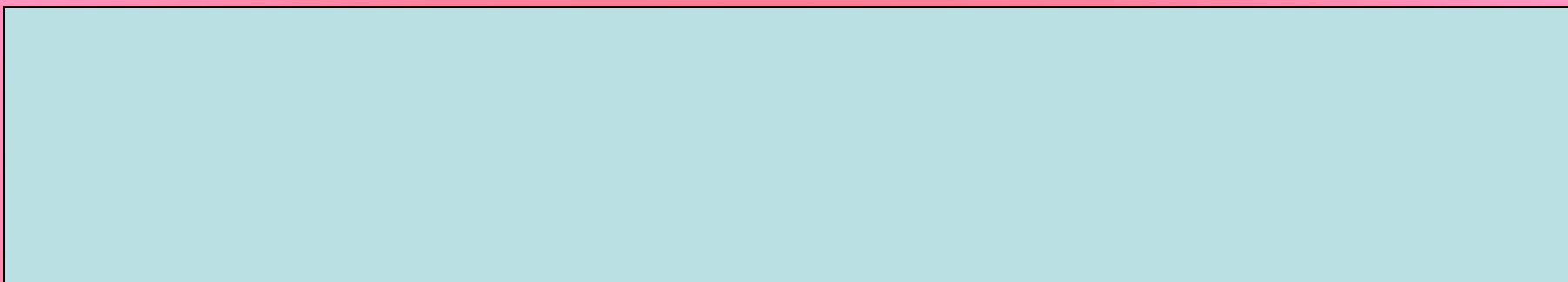






# СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ





# Сравнительная характеристика генно-инженерных рекомбинантных человеческих препаратов колониестимулирующих факторов (ростовых факторов, регулирующих лейкопоз)

Препарат	Стимуляция созревания, дифференцировки и пролиферации клеток-прекурзоров	Побочные эффекты	Объекты для получения препаратов методом рекомбинантной ДНК-технологии
<b>Филграстим</b> (G-CSF)	Нейтрофилов	«Костные» боли, кожная сыпь	Клетки дрожжевого гриба
<b>Молграмостим</b> (GM-CSF)	Нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, макрофагов	Пирогенная реакция, «костные» боли, диспепсия, гипотензия, кожная сыпь	<i>Escherichia coli</i>
<b>Сарграмостим</b> (GM-CSF)	Тоже	Тоже	Клетки яичника китайского хомяка





# СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

*(противоопухолевые препараты  
или  
ЦИТОСТАТИКИ)*

# Фармакология противоопухолевых средств

## Противоопухолевые средства\_(противобластомные,

цитотоксические средства, цитостатики) – лекарственные препараты различного происхождения и структуры, которые применяются для лечения новообразований, злокачественных опухолей и гемобластозов.

## К л а с с и ф и к а ц и я

### цитостатиков

#### Антибиоти

ки  
с  
п/опухолев  
ой  
активность  
ю

Гормональн  
ые  
препараты и  
антагонисты  
гормонов

Цитокины

Алки  
лифу  
рующие  
соеди  
нения

Антимета  
болиты

Раститель  
ного  
происхожд  
ения

Ферментн  
ые  
препараты

Моноклов  
ые  
антитела





# Фармакология противоопухолевых средств: алкилирующие соединения

Подгруппа	Препарат	Основное применение	Механизм цитотоксического действия
1. Хлорэтиламины	<b>Циклофосфан</b> (циклофосфамид)	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ), лимфомы, болезнь Ходжкина,	Образующийся в результате превращений электроно-свободный <b>этиленимоний</b> взаимодействует с нуклеофильными (электронодонорными) структурами ДНК (с гуанином, фосфатными, аминосульфидными и др.) = алкилирование субстрата молекула ДНК поперечно связывается и деление клеток подавляется
2. Этиленимины	<b>Тиофосфамид</b>	рак молочной железы, яичников, бронхов)	
3. Производные нитрозомочевины	<b>Кармустин</b> (бигну)	Рак мочевого пузыря	
4. Производные метансульфоновой кислоты	<b>Ломустин</b>	опухоли мозга, лимфомы, множественная миелома	
5. Соединения платины	<b>Миелосан</b>	Лимфомы, опухоли мозга	
6. Производные триазинов и гидразинов	<b>Цисплатин</b> (платидиам, платинол)	Лейкемия (ХМЛ)	
	<b>Карбоплатин</b> (бластокарб)	Рак яичника, мочевого пузыря, яичников, опухоли в области головы и шеи	Прочно связывается с ДНК быстропролиферирующих клеток, образуя поперечные связи (сшивки)
	<b>Дакарбазин</b>	Рак яичка	
	<b>Прокарбазин</b> (натулан)	Меланома, болезнь Ходжкина	

Примечание: **ОЛЛ** – острая лимфобластическая лейкемия;  
**ОМЛ** – острая миелогенная лейкемия;  
**ХЛЛ** – хроническая лимфоцитарная лейкемия;  
**ХМЛ** – хроническая миелогенная лейкемия

# Фармакология противоопухолевых средств

## антиметаболиты

№	Группа	Препарат	Основное применение	Механизм цитотоксического действия (на примере метотрексата)
1.	Антагонисты фолиевой кислоты	<b>Метотрексат</b> (метобрион, зексат)	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ), лимфомы, опухоли в области головы и шеи, рак молочной железы, бронхов	Угнетение активности фермента дигидрофолат-редуктазы
2.	Антагонисты пурина	<b>Меркаптопурин</b> (пури-нетол)	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ)	нарушение активации фолиевой кислоты, а также → тимидилсинтазы ↓ образования ДНК
3.	Антагонисты пиримидина	<b>Фторурацил</b> (флуороуроцил) <b>Цитарабин</b> (цитозар)	Рак толстой кишки, молочной Железы, желудка, опухоли В области головы и шеи Лейкемии (ОМЛ)	

Примечание: **ОЛЛ** – острая лимфобластическая лейкемия; **ОМЛ** – острая миелогенная лейкемия;  
**ХЛЛ** – хроническая лимфоцитарная лейкемия; **ХМЛ** – хроническая миелогенная лейкемия

# Классификация противоопухолевых ЛС растительного происхождения

А) алкалоиды безвременника великоцветного (*Colchicum speciosum*) и безвременника осеннего (*Colchicum autumnale*)

- **колхицин** (*димеколцин*) → злокачественные заболевания кожи

Б) алкалоиды барвинника розового (*Vinca rosea*) – **виналкалоиды** :

- **Винбластин** (*розевин*) → лимфогранулематоз (генерализ. форма), хорионэпителиома
- **Винкрестин** → острый лейкоз, неходжкиновская лимфома др. гемобластозы
- **Виндезин** (*элдизин, энисон*) → рак легкого (немелкоклеточный), меланома, острый лейкоз
- **Винорельбин** (*навельбин*) → рак легкого, рак молочной железы

В) из корней подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum*) = **подофиллотоксины** :

- **Подофиллин** и его синтетические аналоги:

- ✓ **Тенипозид** (*вумон*) → рак легкого (мелкоклеточный), опухоль Юнга
- ✓ **Этопозид** (*венезид*) → гемобластозы

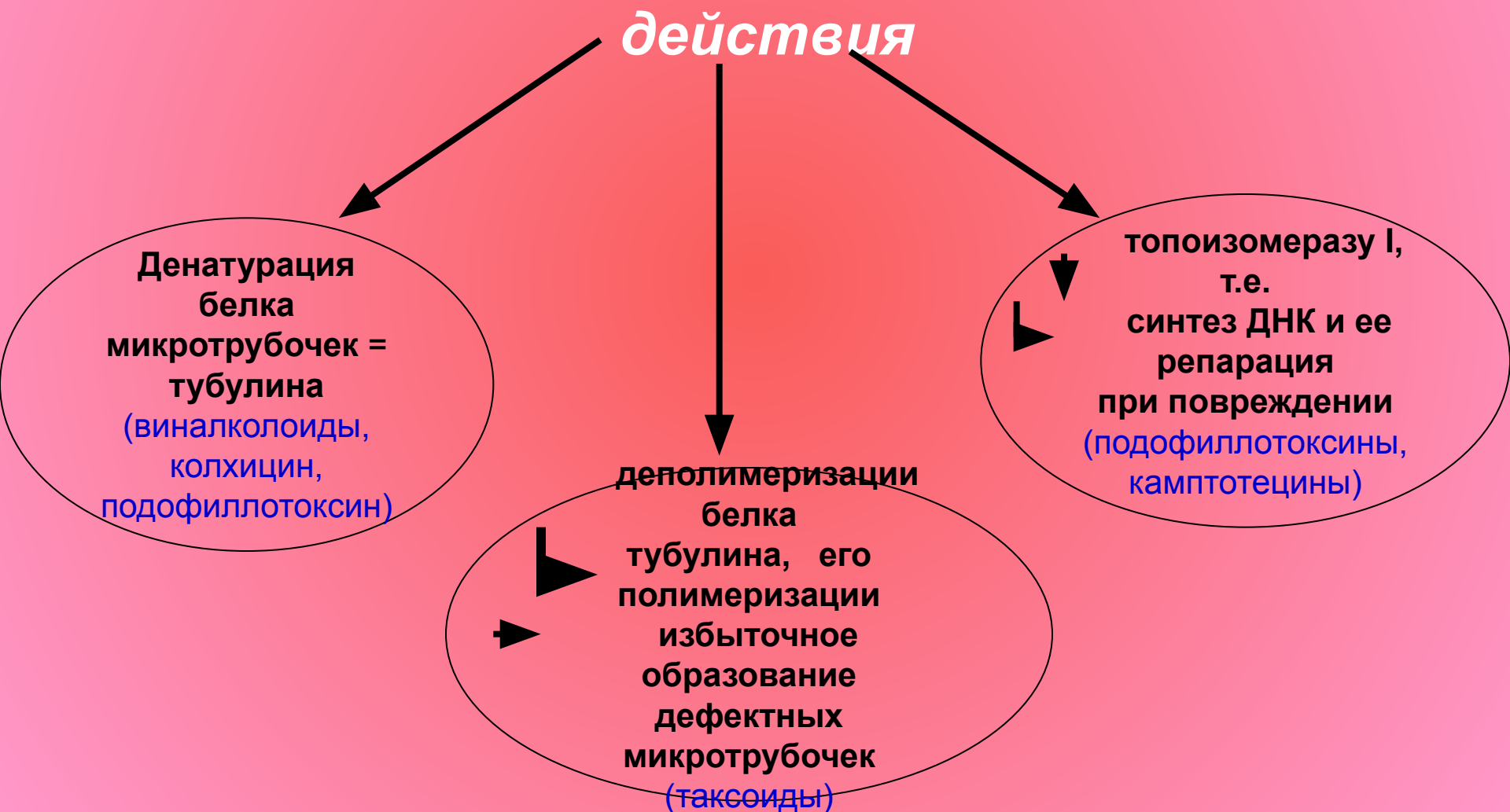
Г) алкалоиды тиссового дерева

- **Паклитаксел** (*таксол, праксел*)
- **Доцетаксел** (*таксотер*)

} (Taxus brevifolia seu baccota) = **таксоиды (таксаны)**:  
→ распространенный колоректальный рак  
рак яичников, рак легкого

# Фармакология противоопухолевых ЛС растительного происхождения

## Механизм цитотоксического действия





# Фармакология противоопухолевых средств

## *Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современным методам лечения<sup>1</sup>*

<b>Возможно излечение с помощью химиотерапии</b>	<b>Химиотерапия дает высокую частоту регрессии и продление жизни; излечение наступает менее чем у 10% больных</b>	<b>Достигается регрессия опухоли у 20 – 50% больных, редко – продление жизни</b>	<b>Малочувствительны к химиотерапии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Хорионэпителиома матки</li> <li>•Опухоль Беркита</li> <li>•Острыйлимфобластный лейкоз у детей</li> <li>•Злокачественные опухоли яичника</li> <li>•Лимфогранулематоз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Острые лейкозы</li> <li>•Миеломная болезнь</li> <li>•Эритремия</li> <li>•Саркома Юинга</li> <li>•Рак предстательной железы</li> <li>•Рак яичников</li> <li>•Рак легкого (мелкоклеточный)</li> <li>•Рак тела матки</li> <li>•Опухоль Вильямса</li> <li>•Лимфосаркомы</li> <li>•Ретинобластома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Рак желудка и толстой кишки</li> <li>•Хронические лейкозы</li> <li>•Нейробластома у детей</li> <li>•Меланома</li> <li>•Рак молочной железы<sup>2</sup></li> <li>•Плоскоклеточный рак головы и шеи</li> <li>•Рак гортани</li> <li>•Рак мочевого пузыря</li> <li>•Саркома мягких тканей</li> <li>•Глиобластома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Немелкоклеточный рак легкого</li> <li>•Рак пищевода</li> <li>•Рак печени</li> <li>•Рак поджелудочной железы</li> <li>•Рак щитовидной железы</li> <li>•Рак почки</li> <li>•Рак шейки матки</li> <li>•Рак влагалища</li> </ul>

<sup>1</sup> Из доклада комитета экспертов ВОЗ (1996)

<sup>2</sup> Излечение в случае применения адъювантной(после хирургического и лучевого лечения) и неадъювантной (до хирургического и лучевого лечения) химиотерапии при локализованных (операбельных) формах.

# Фармакология противоопухолевых средств

## Почему следует применять противоопухолевые средства?

С какой целью :

### ВОЗМОЖНО ИЗЛЕЧЕНИЕ:

- лейкозы, лимфомы, герминогенные опухоли
- хорионкарцинома матки
- диффузная крупно – клеточная липома
- некоторые опухоли детского возраста

*(острый лимфобластный лейкоз, лимфома Беркита, опухоль Вильямса, эмбриональная рабдомиосаркома)*

### Продление жизни больных в IV ст.рака:

- рак молочной железы
- рак яичников
- рак простаты
- колоректальный рак

### Улучшение качества жизни пациентов:

- рак предстательной железы
- рак мочевого пузыря
- рак легкого и т.д.

### Профилактика рецидивирования и метастазирования после хирургического лечения:

- остеогенные саркомы
- рак толстой кишки
- рак молочной железы

### Уменьшение объема хирургических вмешательств, органосохраняющее лечение:

- рак молочной железы + лучевая терапия
- рак гортани,
- мочевого пузыря



*" Вскрыла жилы: неостановимо,  
Невосполнимо хлещет жизнь. ... "*

Марина

Цветаева

# Фармакология ГЕМОСТАЗА

(свёртывания крови и фибринолиза)



# Гемостаз

( спонтанная остановка кровотечения из поврежденного сосуда )

**Система  
свертывания  
крови**

**Антисвертывающая  
система**

**Динамической  
равновесие  
обеспечивается**

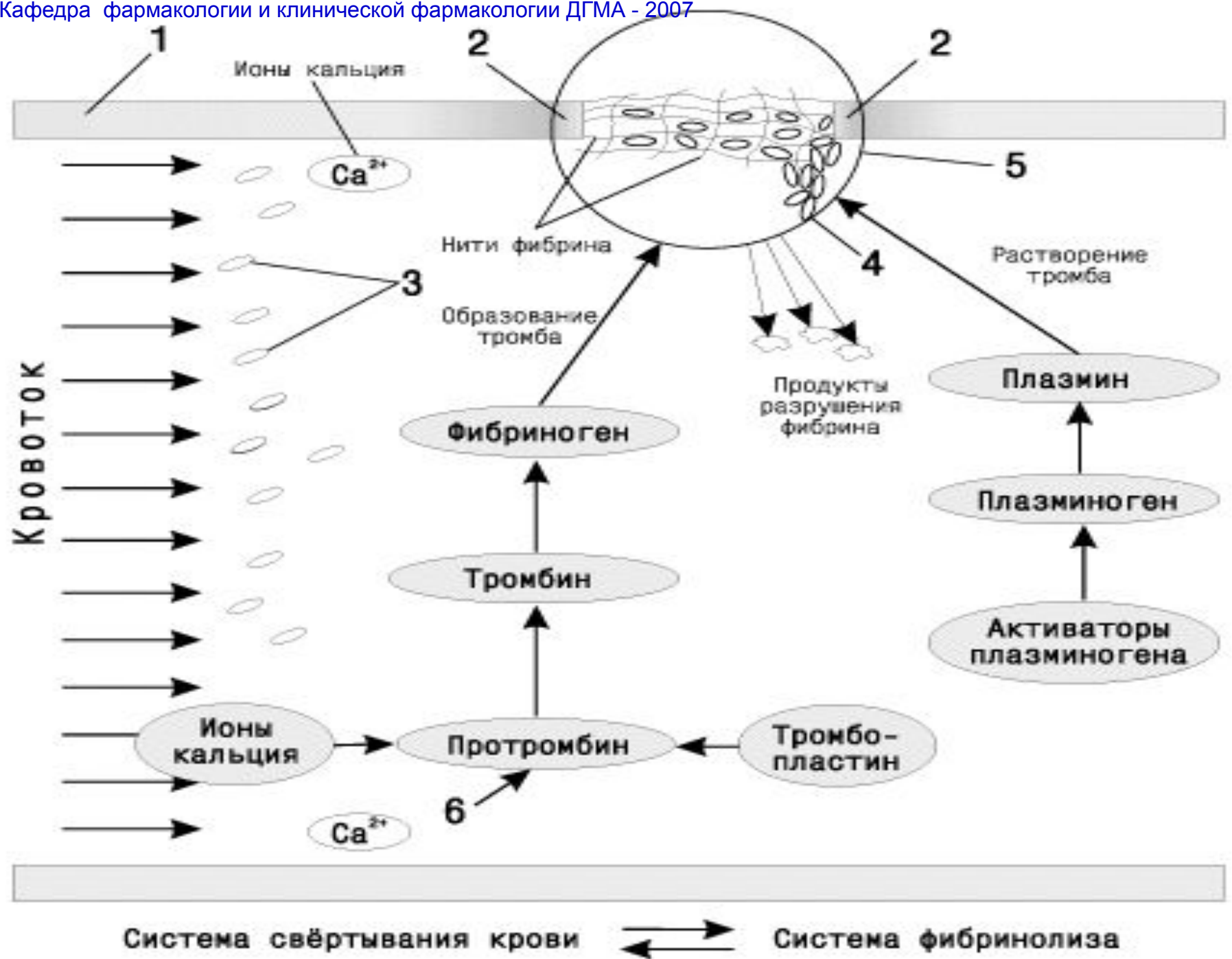
- **тромбоциты** (и в них пластические факторы свертываемости: АДФ, тканевой тромбопластин и т.д.)

- **плазменные белки** (которые синтезируются в печени: протромбин, проконвертин, фибриноген и т.д.)

- **плазмин** (фибринолизин- протеолитический фермент)

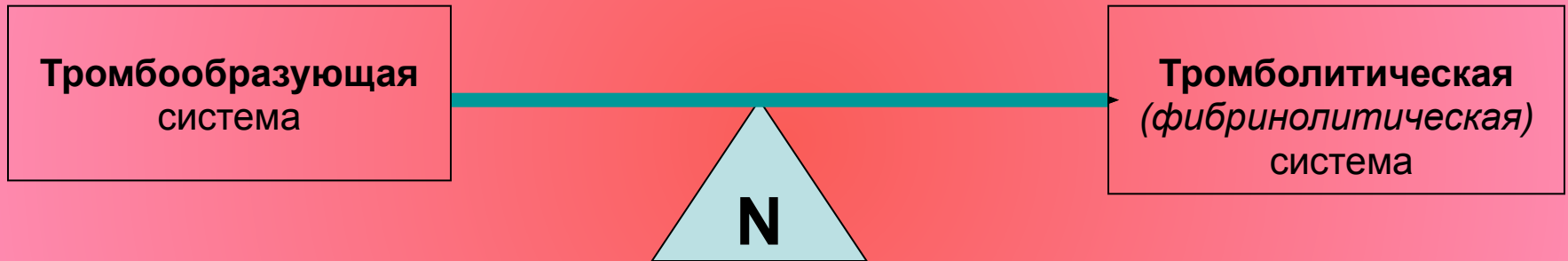
- **белки плазмы крови** (протеины С и S, антитромбин III), тормозящие образование фибрина

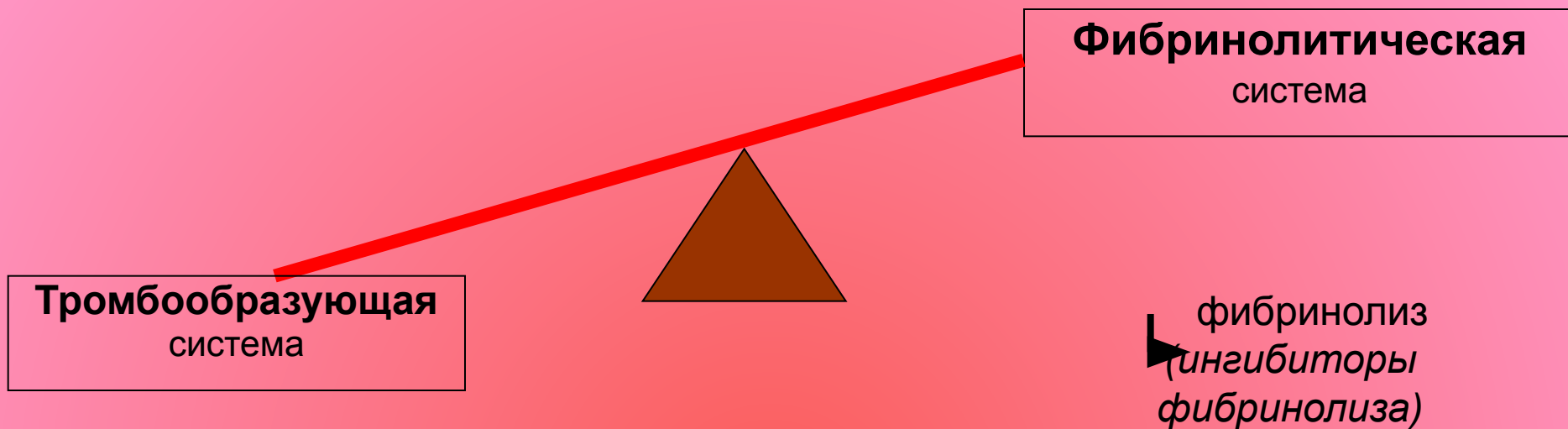
- **в-ва**, которые образуются и/или фиксируются на эндотелии сосудов (простациклин, гепарин)



# Средства, повышающие свертываемость крови (гемостатики)

## Динамическое равновесие



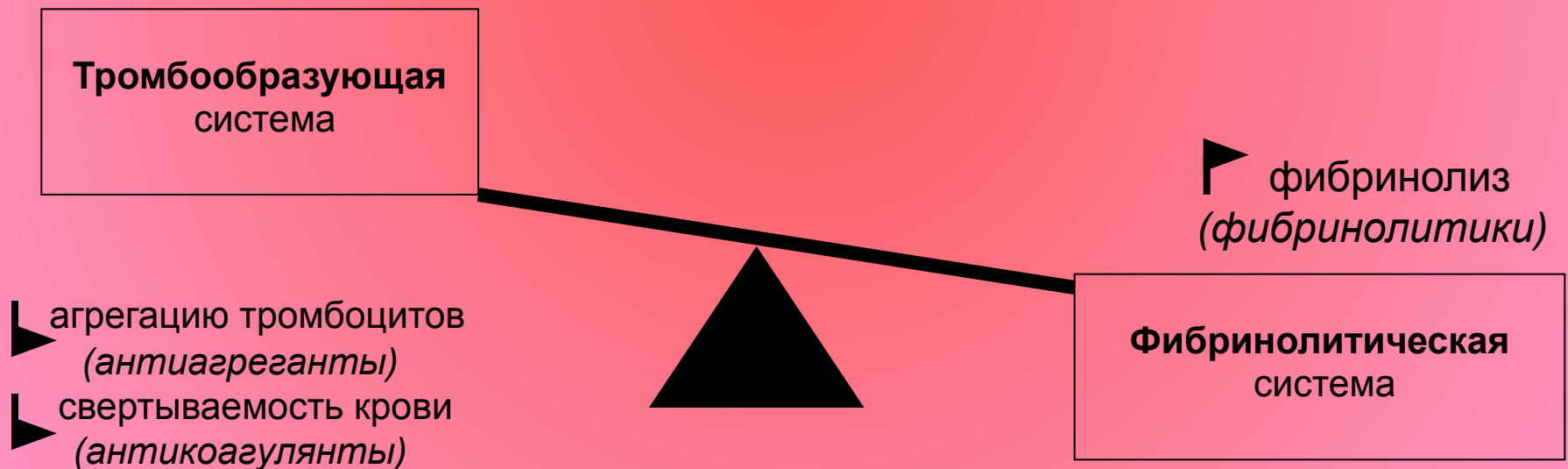


**Гипокоагуляционный синдром**  
(  *кровоточивость* )

**Средства, повышающие свертываемость крови  
(гемостатики)**

## Средства, повышающие свертываемость крови (гемостатики)

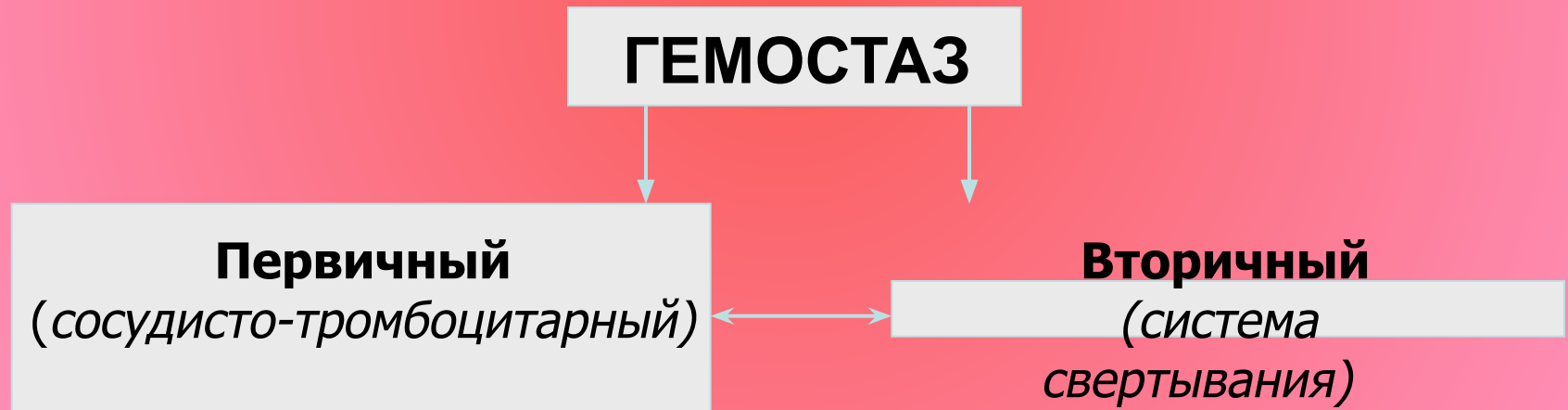
# Тромбоэмболический синдром (распространенный тромбоз)



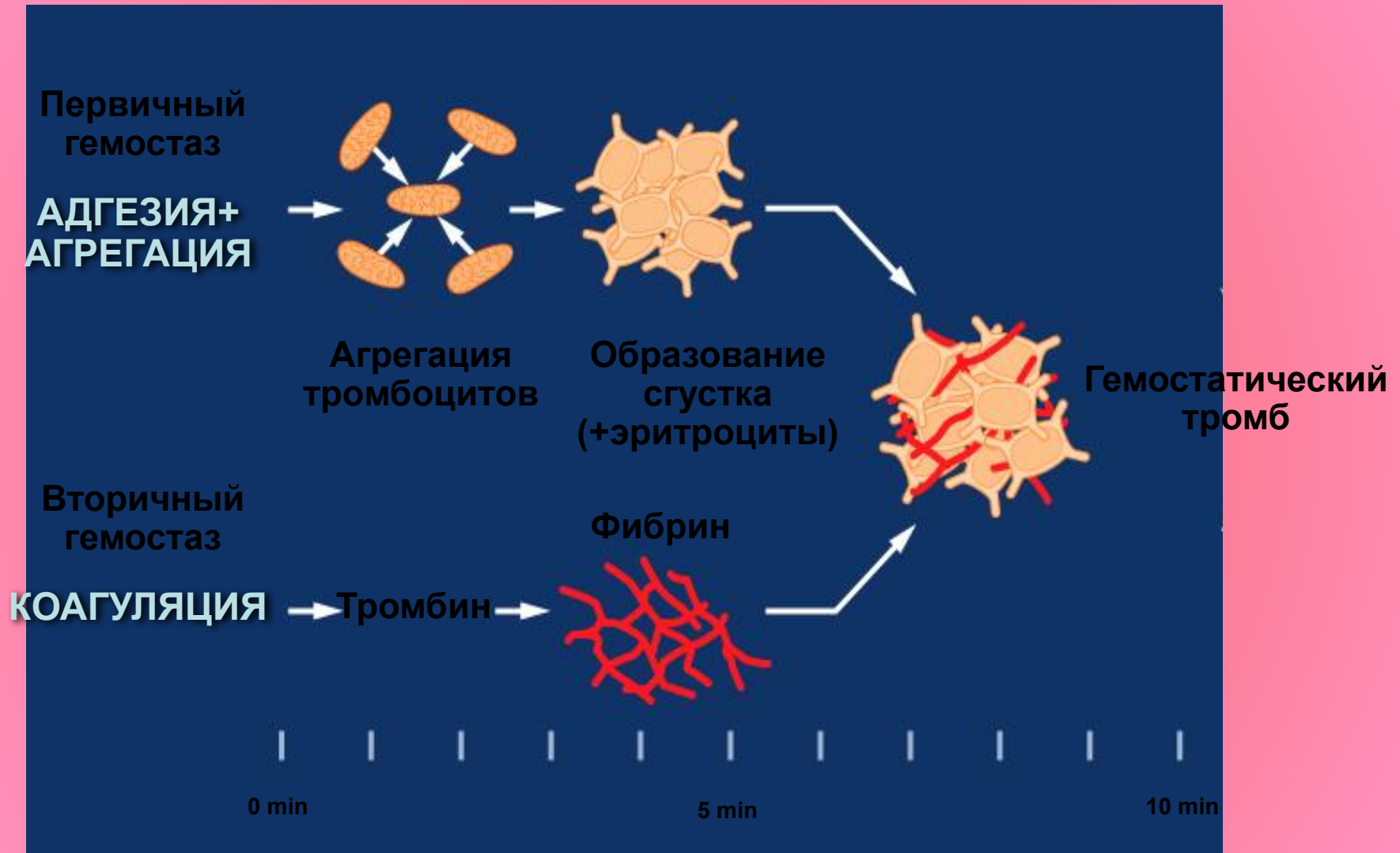
# ГЕМОСТАЗ

**Тромбообразование – элемент системы гемостаза**

**Гемостаз** – биофизические и биохимические процессы, которые обеспечивают в организме предупреждение и остановку кровотечений.



# ГЕМОСТАЗ \*



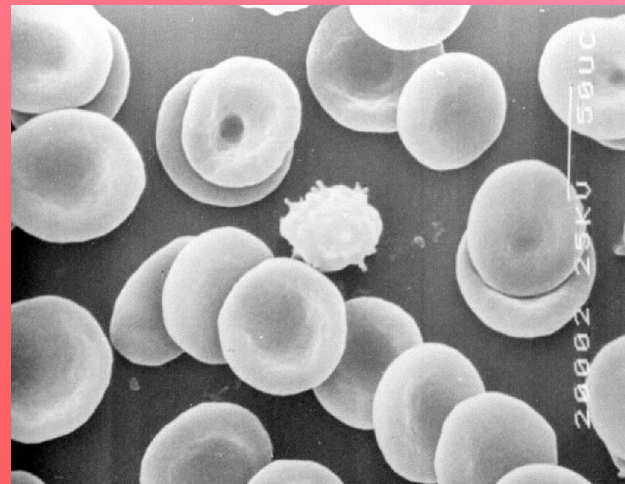
\* Adapted from: Ferguson JJ. *The Physiology of Normal Platelet Function*. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.



# Основные «кирпичики» тромба...

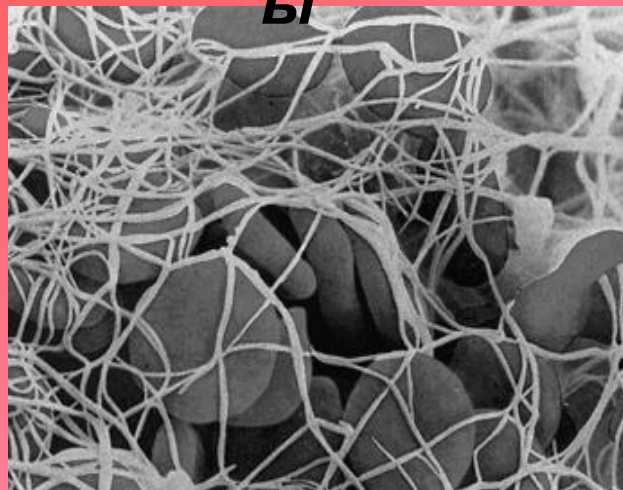


**Тромбоциты**



**Эритроциты**

**... и их  
«цемент»**



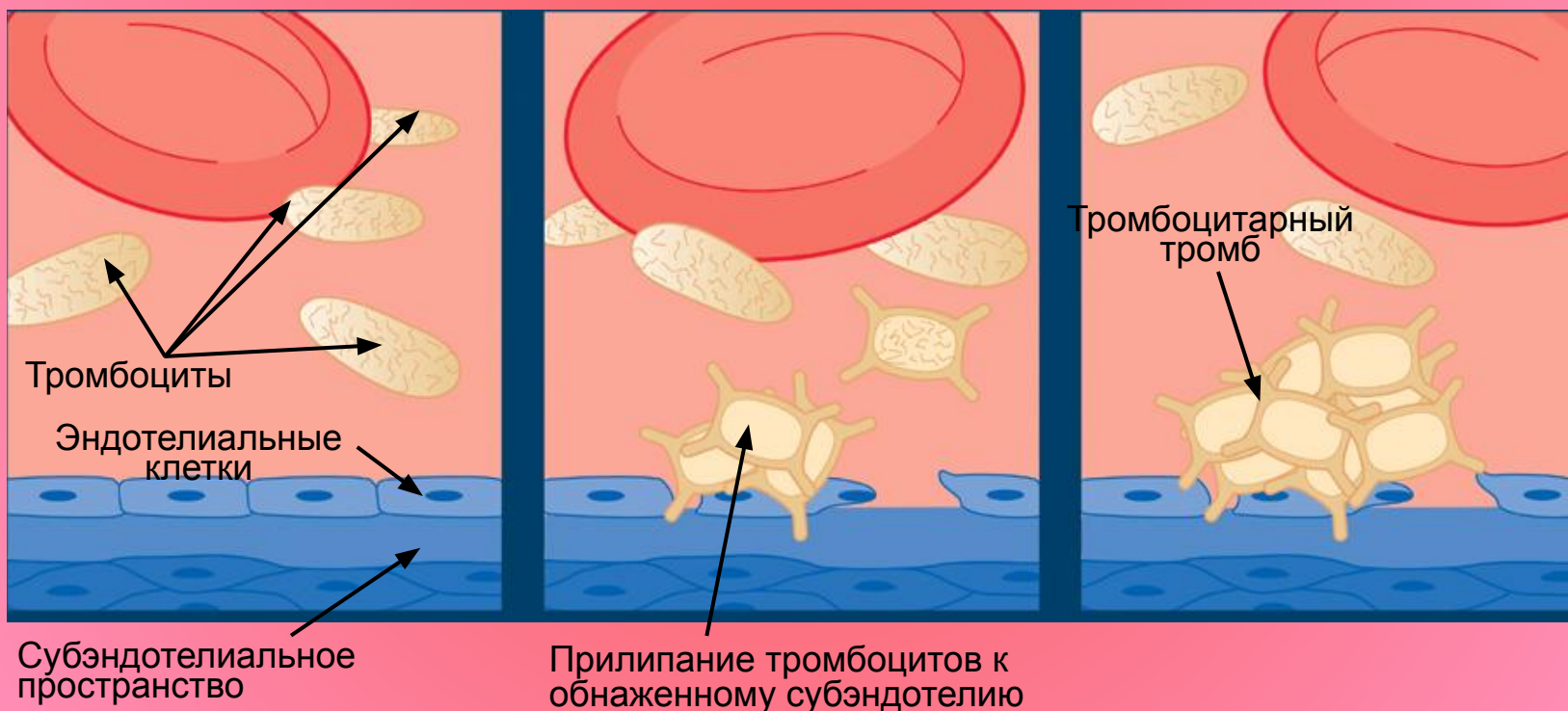
**Фибрин**

# Тромбоцитарный ответ \*

Обычные тромбоциты  
в просвете сосуда

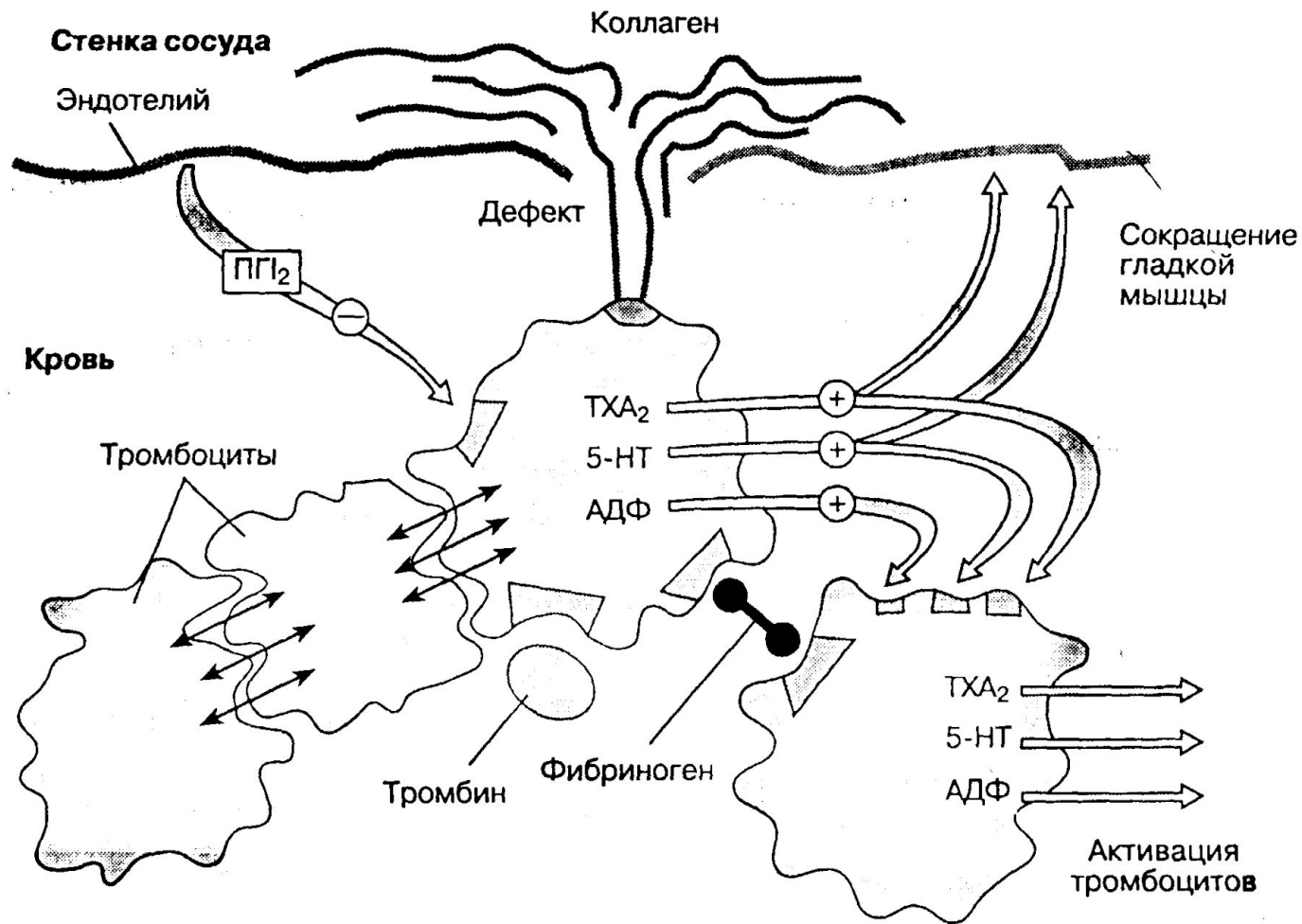
Активизация тромбоцитов  
и  
их адгезия к  
поврежденному эндотелию

Агрегация  
тромбоцитов и  
образование  
тромба



\* Adapted from: Ferguson JJ. *The Physiology of Normal Platelet Function*. In: Ferguson JJ, Chronos N, Harrington RA (Eds). *Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*. London: Martin Dunitz; 2000: pp.15–35.

# Механизмы тромбообразования



# Патология

**Повышенное  
тромбообразование**

**Повышенная  
кровоточивость**

**Синдром  
диссеминированного  
внутрисосудистого  
свертывания**

# Лекарственная терапия

**Антитромботическая  
терапия**

**Гемостатическая  
терапия**



# Антитромботическая терапия

```
graph TD; A[Антитромботическая терапия] --> B[Средства, препятствующие агрегации и адгезии тромбоцитов - антиагреганты]; A --> C[Средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов - антикоагулянты]; A --> D[Средства, активирующие систему фибринолиза - фибринолитики];
```

*Средства, препятствующие агрегации и адгезии тромбоцитов - антиагреганты*

*Средства, препятствующие образованию фибриновых тромбов - антикоагулянты*

*Средства, активирующие систему фибринолиза - фибринолитики*

# Классификация средств, снижающих свертываемость крови (анти тромботическая терапия)

## 1. Антикоагулянты

**а) не прямые - антагонисты витамина К** (*Варфарин, Фениндион, Аценокумарол и др.*)

**б) прямые антикоагулянты** (*Гепарин и его производные*)

## 2. Ингибиторы агрегации тромбоцитов = Антиагреганты

**А) Антагонисты аденозиновых рецепторов:** **Клопидогрель, Тиклопидин**

**Б) Блокаторы ЦОГ-1: - Ацетилсалициловая кислота**

**В) Ингибиторы ФДЭ: Дипиридамол**

**Г) Блокаторы IIb/IIIa гликопептидов:** **Абциксимаб, Эптифибатид, Тирофибан**

## 3. Фибринолитики (*Стрептокиназа, Урокиназа, Альтеплаза, Тенектеплаза и др.*)

# Антикоагулянты

- лекарственные средства, которые уменьшают или ликвидируют чрезмерную (патологическую) активацию свертывающей системы крови, развивающуюся по «внешнему» (повреждение стенки сосуда) или «внутреннему» (К-зависимому) механизму



## Прямого действия

(вещества, влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови (in vivo, in vitro))

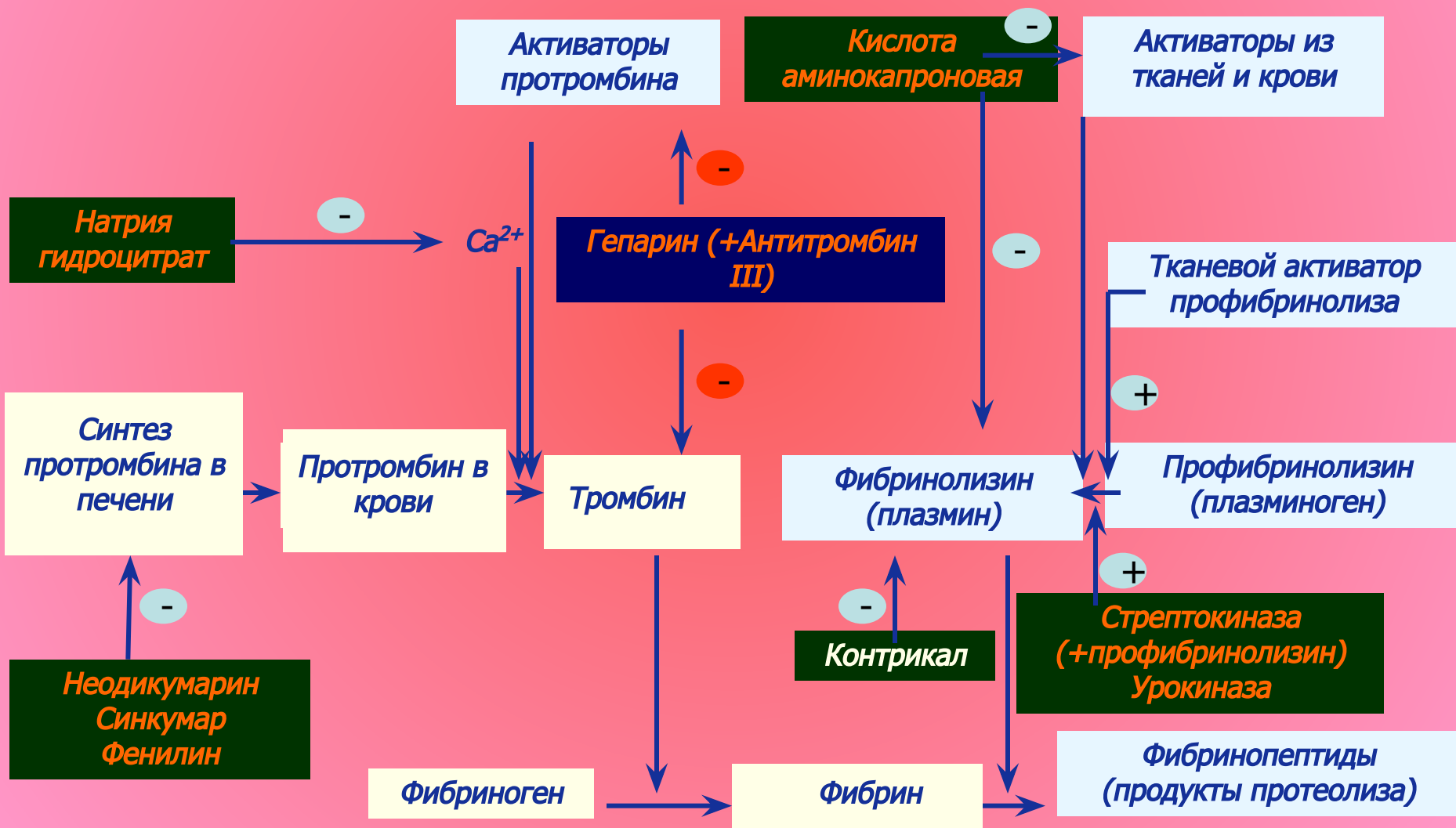
- **Гепарин**
- **Гепариноиды**  
(низкомолекулярные гепарины)
- **Концентрат антитромбина III**

## Непрямого действия

(вещества, угнетающие синтез факторов свертывания крови (протромбин и др.) в печени (только in vivo))

- **Неодикумарин**
- **Синкумар**
- **Фенилин**
- **Варфарин**

# Направленность действия веществ, влияющих на свертывание крови и процесс фибринолиза

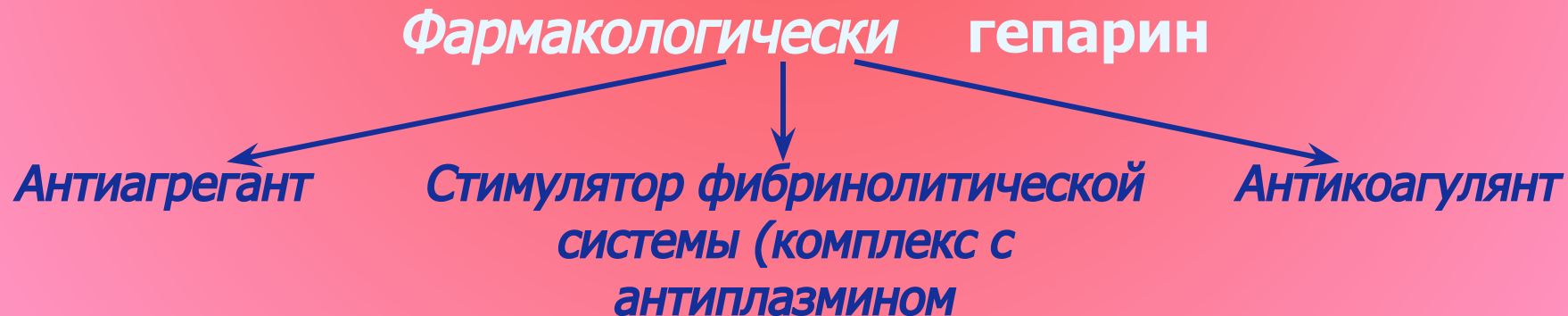




# Гепарин

1. Естественное противосвертывающее вещество, образующееся в организме в тучных клетках (тах. количество в печени и в легких. Лекарственный препарат из легких убойного скота)

2. Химически является мукополисахаридом. Молекулярная масса - 15 000-20 000. Содержит остатки серной кислоты: кислотность и (в растворе) сильный «-» заряд. NB! Накапливается на мембранах эндотелиальных клеток сосудистой стенки и клеток крови в 100 раз в большей концентрации, чем в сыворотке крови



# ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ

## (фармакологические эффекты) гепарина (1)

- **Антикоагулянтное действие**
- **Антигиперлипидемическое действие:** повышение активности липопротеинлипазы повышение элиминации хиломикронов из плазмы крови снижение концентрации холестерина и в-липопротеидов сыворотки крови
- **Анальгезирующий эффект**
- **Гипогликемическое:** потенцирует действие инсулина и других сахароснижающих препаратов
- **Противовоспалительное действие :** снижение активности гиалуронидазы
- **Противоаллергическое действие:** гепарин - физиологический антагонист гистамина и серотонина
- **Иммуносупрессивное действие:** уменьшение реакции антиген-антитело, снижение активности системы комплемента

# **ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ**

## **(фармакологические эффекты) гепарина (2)**

- **Диуретическое действие:** с  $K^+$ -сберегающим эффектом
- **Физиологический антагонизм с АКТГ и альдостероном**
- **Усиливает окислительное фосфорилирование в сосудистой стенке и костном мозге**
- **Снижает ОПСС расширением сосудов, ослабляет и даже устраняет спазм коронарных сосудов**
- **Усиливает функцию щитовидной железы, уменьшает связывание тироксина с белками, уровень ТТГ при этом снижается**

# Механизм **антикоагулянтного** действия **гепарина**

**1.** Активные молекулы гепарина прочно связываются с АТ III и вызывают изменения конформации. При этом обнажаются участки АТ III, которые быстро связываются с протеазами - активированными факторами свертывания.

Гепарин катализирует антитромбин-протеазную реакцию.

**2.** Комплекс гепарин+ АТ III+сериновые протеазы - это замедление активации и/или угнетение активированных (протеазных) факторов свертывания: II<sup>го</sup> (протромбин); VII<sup>го</sup> (проконвертин); X<sup>го</sup> (фактора Стюарта-Прауэра); XI<sup>го</sup> (предшественник плазменного тромбопластина); XII<sup>го</sup> (фактор Хагемана).

**3.** Как только образуется АТ III-протеазный комплекс, гепарин высвобождается в интактной форме и способен снова связываться с новой молекулой АТ III.

# Молекулярный вес и метод фракционирования гепарина и гепариноидов

Метод фракционирования и особый производственный процесс обуславливают различное распределение молекулярной массы

<u>Mw (Da)</u>	<u>Метод фракционирования</u>
Эноксапарин-Na	3500-5500      b-элиминация+щелочная деполимеризация
Надропарин-Sa	3600-5000      Дезаминирование+кислотная деполимеризация
Ревипарин-Na	4500-5000      Дезаминирование+кислотная деполимеризация
Дальтепарин-Na	5600-6400      Дезаминирование+кислотная деполимеризация
Тинзапарин-Na	5600-7500      b-элиминация + гепариназа
Цертопарин-Na	6000-6700      Дезаминирование+амилнитрит
НФГ	5000-30,000      Экстракция из свиного или бычьего кишечника

# Распределение молекулярной массы гепаринов

*Клексан*



*4 371 дальтон*

*Дальтепарин*



*6 300 дальтон*

*НФГ*



*15 000 дальтон*



*% фрагментов < 2 500 дальтон*



*% фрагментов 2 500-7 500 дальтон*



*% фрагментов > 7 500 дальтон*

# Анти-Ха:Анти IIa соотношение для НМГ

	<b>Анти-Ха</b> (IU/mg сухого в-ва)	<b>Анти-IIa</b> (IU/mg сухого в-ва)	<b>Соотношение</b>
<b>Эноксапарин<sup>1</sup></b>	<b>102.8</b>	<b>24.9</b>	<b>4.1</b>
<b>Надропарин<sup>1</sup></b>	<b>103.6</b>	<b>29.9</b>	<b>3.5</b>
<b>Ревипарин<sup>2</sup></b>	<b>127</b>	<b>36</b>	<b>3.5</b>
<b>Дальтепарин<sup>1</sup></b>	<b>167.2</b>	<b>64.2</b>	<b>2.4</b>
<b>Тинзапарин<sup>1</sup></b>	<b>99.6</b>	<b>53.7</b>	<b>1.9</b>
<b>Цертопарин<sup>1</sup></b>	<b>106.4</b>	<b>44.7</b>	<b>2.4</b>
<b>НФГ<sup>3</sup></b>	<b>193</b>		

Анти-Ха активность измерена амидолитическим методом (хромогенная субст. S-2222). Анти-IIa активность измерена с помощью активированного частичного тромбопластинового времени<sup>4</sup>

НМГ, низкомолекулярные гепарины  
НФГ, нефракционированный гепарин

1. European Pharmacopeia Commission (March 1994)
2. Knoll Pharma
3. Hirsh J, et al. *Chest* 1998;114:489S-510S
4. Bergqvist D, et al. *Br J Surg* 1995;82:496-501

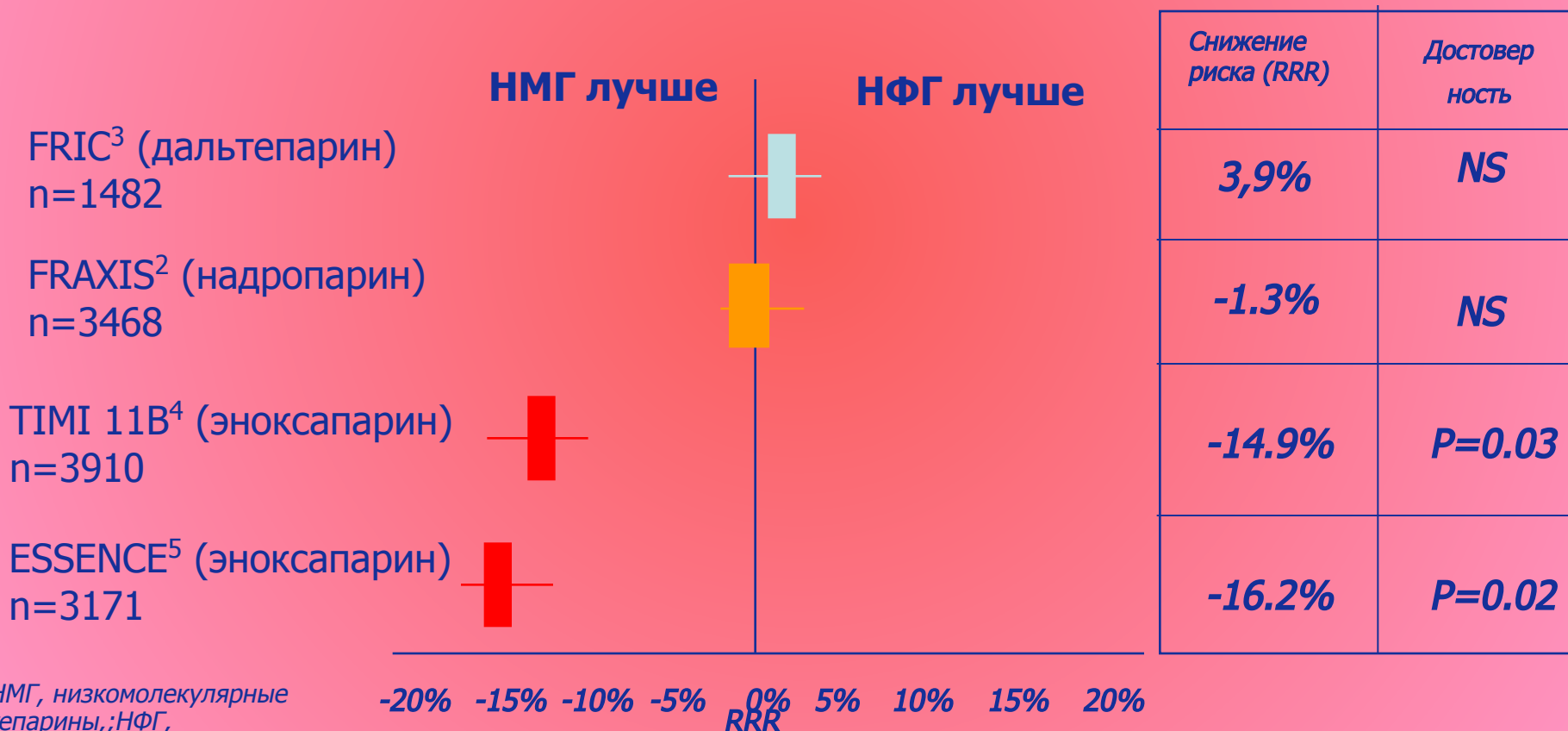
**«Гепарины с низкой молекулярной массой  
имеют отчетливые различия и не могут быть  
взаимозаменяемы»**





# Лечение нестабильной стенокардии и не-Q инфаркта миокарда: комбинированная конечная точка на 14 день<sup>1</sup>

Клексан - единственный из НМГ с доказанной (в двойных-слепых исследованиях) большей эффективностью, чем НФГ



НМГ, низкомолекулярные гепарины;;НФГ, нефракционированный гепарин

1. Cohen M. *Semin Thromb Hemost* 1999;25(suppl 3):113-21

2. The FRAXIS study group. *Eur Heart J* 1999;20:1553-62

3. Klein W, et al. *Circulation* 1997;96:61-8

4. Antman EM, et al. *Circulation* 1999;100:1593-601

5. Cohen M, et al *N Engl J Med* 1997;337:447-52

# Преимущества НМГ в сравнении с НФГ

**Фармакокинетические и фармакодинамические свойства НМГ обеспечивают клинические и практические преимущества**

## Свойства НМГ

## Преимущества НМГ

Лучшее соотношение anti-Xa:anti-IIa и множественный механизм действия

Потенциал для большей эффективности и меньшей кровоточивости<sup>2</sup>

Высокая биодоступность и период полужизни и дозо-независимая элиминация<sup>1,2</sup>

Простое дозирование<sup>1</sup>  
Возможность назначения на дому  
Потенциал для снижения стоимости лечения

Предсказуемая фармакокинетика<sup>1,2</sup>

Предсказуемая антикоагуляция с первой дозы  
Снижение необходимости в мониторинге<sup>2</sup>  
Снижение лабораторных расходов

Потенциально меньшая иммуногенность<sup>1, 2</sup>

Значительно меньшая частота гепарин-индуцированной тромбоцитопении<sup>2</sup>

# Низкомолекулярные гепарины

( ГНММ = гепарины низкой молекулярной массы)

1. Антитромбинсвязывающая часть гепарина (30%) состоит из повторяющихся сульфатированных дисахаридных единиц
2. Деполимеризация «обычного» гепарина (низкомолекулярные гепарины) сохраняет и усиливает выраженную активность в отношении активированного фактора Стюарта-Прауэра и ослабляет активность в отношении тромбина. Поэтому ГНММ практически не влияют на время свертывания, что выражено уменьшает риск развития кровотечения.

см. далее

# Низкомолекулярные гепарины

( ГНММ = *гепарины низкой молекулярной массы*)

3. Следовательно, - чем **«мягче»** деполимеризация  
(производство ГНММ);
- чем **ниже** молекулярная масса ГНММ;
  - чем **больше** низкомолекулярных  
фрагментов в молекуле ГНММ,

тем **длительнее** период полувыведения;  
**выше** анти-Ха активность;  
**шире** спектр терапевтической активности;  
**ниже** вероятность развития кровотечений;  
**лучше** ГНММ







# Пентосан полисульфат SP54

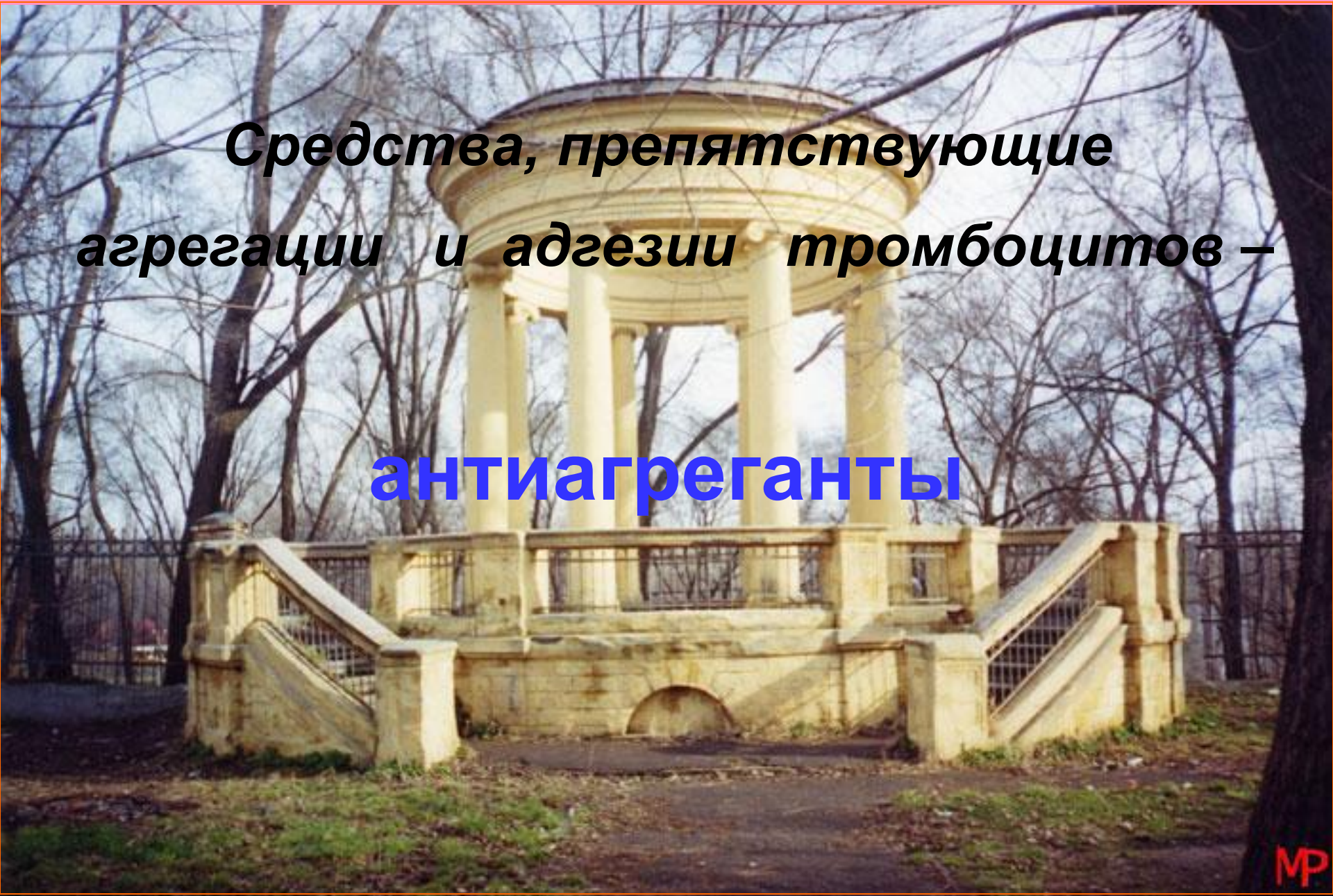
Единственный среди изученных на сегодняшний день прямых низкомолекул. антикоагулянтов, представленный в двух формах: р-р для инъекций и таблетки

— является веществом полусинтетического происхождения (исключает прионовые и вирусные кантаминации) и имеет подобный с НМГ фармакологический профиль

- **подобно НМГ** ингибирует фактор Ха в значительно большей степени, чем фактор IIa);
- проявляет фибринолитические свойства за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена (ТАП)
- **в отличие от НМГ**, Na-PPS не является продуктом животного происхождения, а представляет собой полусинтетическое вещество из растительного материала и **абсолютно безопасен в отношении возникновения аллергических реакций.**
- **НМГ**, производимые из животного материала, **обладают потенциальным риском возникновения реакций гиперчувствительности.**



**Средства, препятствующие  
агрегации и адгезии тромбоцитов –  
антиагреганты**



# **Ингибиторы агрегации тромбоцитов = Антиагреганты**

**А) Блокаторы ЦОГ-1: - Ацетилсалициловая  
кислота**

**Б) Антагонисты аденозиновых рецепторов:  
Клопидогрель, Тиклопидин**

**В) Ингибиторы ФДЭ: Дипиридамол**

**Г) Блокаторы IIb/IIIa гликопептидов: Абциксимаб,  
Эптифибатид, Тирофибан**

# Антиагреганты - II

## Тиклодипин и клопидогрель

– являются производными тиенопиридина (по хим. структуре) и антиагрегантами 2-го поколения (1-е - за ацетилсалициловой кислотой)

М.Д.

Являются антагонистами АДФ – хорошо известного стимулятора, активатора, агрегации тромбоцитов.

Следовательно, ТИКЛОДИПИН и КЛОПИДОГРЕЛЬ блокируют (нарушают, ослабляют) агрегацию тромбоцитов

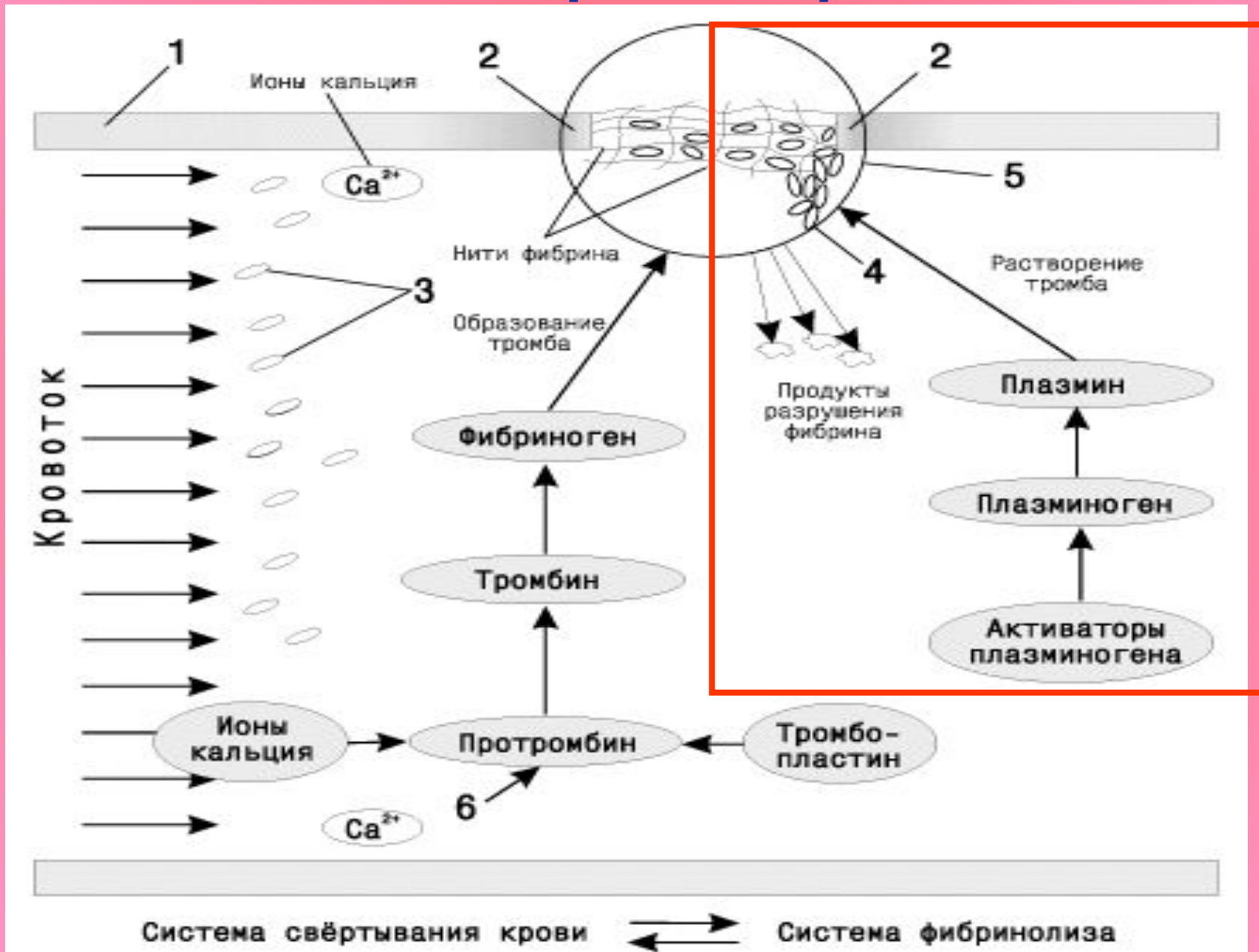
*Назначаются в случае непереносимости АСПИРИНА и уступают последнему в скорости наступления антиагрегантного действия*

**Средства, активирующие систему  
фибринолиза –**

**фибринолитики**

*(Стрептокиназа, Урокиназа, Альтеплаза, Тенектеплаза и др.)*

# Механизмы тромбообразования

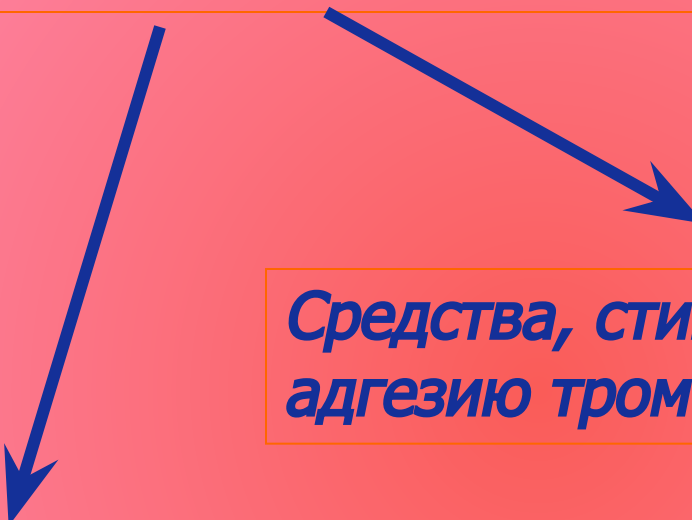


## Активаторы фибринолиза

- I поколение – **системные тромболитики**: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, урокиназа)
- II поколение – **фибриноселективные тромболитики**: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA–**альтеплаза**), рекомбинантная проурокиназа
- III – **усовершенствованные rt-PA**: **тенектеплаза**, ретеплаза, ланотеплаза
- IV – **биосинтетические активаторы плазминогена III поколения**
- V – **композиции тромболитиков**: rt-PA + «урокиназа-плазминоген» и др.

## Активаторы фибринолиза

# *Гемостатическая терапия*

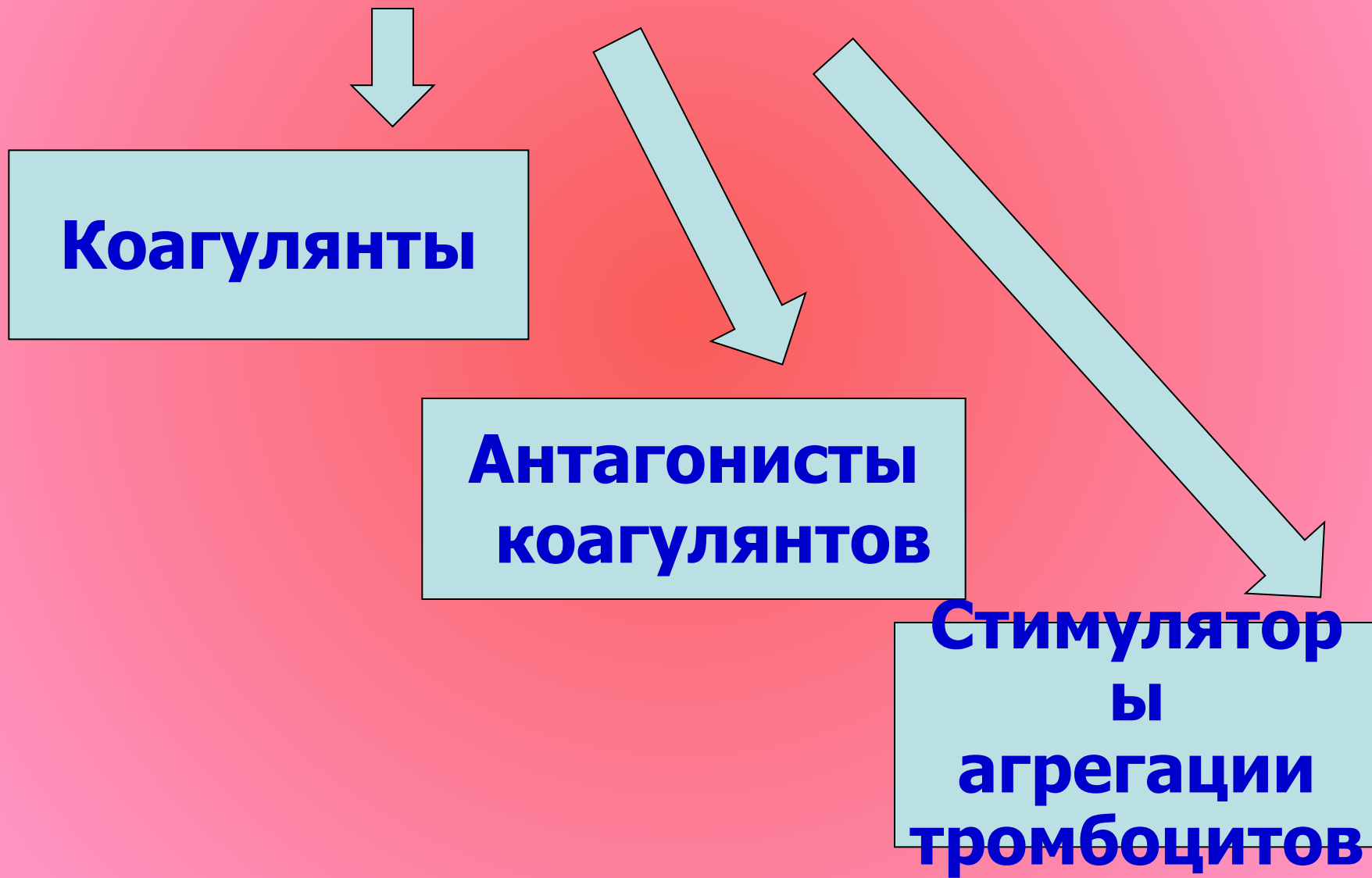


*Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов*

*Средства, уменьшающие активность фибринолитической системы (апротинин, (контрикал), аминокaproновая кислота, аминoметилбензойная кислота)*

# Средства, стимулирующие свертывание крови

( средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов )





# Средства, стимулирующие свертывание крови

**I. Коагулянты** – это средства заместительной терапии, содержащие естественные факторы свертывания крови.

- **Препараты крови человека:** фибриноген, донорская кровь, нативная плазма, тромбоцитарная масса, тромбин;
- **Препараты животного происхождения:** желатин медицинский, губка гемостатическая коллагеновая, губка желатиновая.
- **Гемостатические средства растительного происхождения** – лист крапивы, трава горца почечуйного.

# Средства, стимулирующие свертывание крови

## II. Антагонисты антикоагулянтов:

- Антагонисты гепарина: протамина сульфат,  
протамина хлорид;
- Антагонисты антикоагулянтов непрямого действия  
— викасол, витамин К и его аналоги;
- Антифибринолитические средства:
  - а) ингибиторы калликреина и плазмина –  
антагозан, гордокс, контрикал.
  - б) ингибиторы перехода плазмиогена в плазмин: амбен,  
гумбикс.


# Средства,

## стимулирующие свертывание крови

### III. Стимуляторы агрегации тромбоцитов:

- Тромбоцитарные проагреганты — дицинон, эзелин;
- Стимулятор действия вазопрессина — реместин;
- Препарат гормона роста — соматостатин;
- Антагонисты серотонина — диваскан.

**Показания:** - восстановление свертываемости крови при геморрагическом синдроме;  
- маточные, легочные, кишечные кровотечения.



**крово- и  
плазмозаменители,  
средства для  
парентерального питания**

**Кровезаменители и белковые фракции плазмы: альбумин человеческий 5%, раствор альбумина донорского 5%, 10%, 20%, церулоплазмин;**

□ **Фторуглеродные кровезаменители:** перфторан;

□ **Декстраны:** декстран 40000, реополиглюкин, тензитон;

□ **Препараты желатина:** гелофузин;

□ **Препараты гидроксиэтилированного крахмала:** рефортан, стабизол;

□ **Препараты поливидона:** неогемодез

- ✓ Восполняют дефицит альбумина в плазме, быстро повышают АД, увеличивают ОЦК, способствуют удержанию жидкости в кровяном русле (1 - 4);
- ✓ Повышают коллоидно-осмотическое и центральное венозное давление, улучшают реологические свойства крови (5);
- ✓ Обладает дезинтоксикационными свойствами, активирует диурез (6)

## А. РАСТВОРЫ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

- **Аминокислоты:** аминоплазмаль, аминорозток нео, аминостерил;
- **Жировые эмульсии:** липофундин МСТ/ЛСТ 10% и 20%;
- **Углеводы:** раствор глюкозы 5% и 10%, глюкостерил, декстроза;
- **Комбинированные средства:** аминол (*сбалансированная смесь 13 аминокислот*), аминосол (*аминокислоты + электролиты + витамины*), инфезол (*L-аминокислоты + электролиты + углеводы*)

- ✓ Парентеральное питание с целью профилактики и лечения белковой недостаточности (1, 4);
- ✓ Устранение и профилактика дефицита незаменимых жирных кислот (2);
- ✓ Активация метаболических процессов, повышение сократительной активности миокарда, расширение сосудов, увеличение диуреза (3)

## **Б. РАСТВОРЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА**

- **Электролиты:** раствор Рингера, ацесоль, дисоль, ионостерил;
- **Электролиты с углеводами:** глюкосол, дианил, ионоглюк;
- **Растворы осмотических диуретиков:** раствор маннитола 20%;
- **Прочие растворы для в/в введения:** натрия хлорид, магния сульфат, кальция хлорид, сорбилакт, реосорбилакт

*Дороже здоровья –  
только лечение,  
только лекарства*

*Неизвестный фармаколог*

***Спасибо !***



***Дякую!***

[pharma@dsma.dp.ua](mailto:pharma@dsma.dp.ua)