

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ, АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



Лекция №

Для студентов специальности «**ФАРМАЦИЯ**»  
*Позднякова Светлана Васильевна*

# Лекарственные препараты, регулирующие кроветворение (основные группы лекарственных препаратов)

Лекарственные препараты, влияющие

## 1. на эритропоэз:

### 1.1. стимулирующие эритропоэз, антианемические:

#### 1.1.1. при ГИПОхромных анемиях:

##### 1.1.1.1. при железодефицитных анемиях:

□ препараты железа (нормализующие образование гемоглобина)

□ препараты кобальта: коамид.

##### 1.1.1.2. при анемиях, возникающих при некоторых хронических заболеваниях: гемопоэза стимуляторы - эритропоэтинов

рекомбинантные препараты

##### 1.1.2. при ГИПЕРхромных анемиях: цианокобаламин, кислота фолиевая.

### 1.2. угнетающие эритропоэз: раствор $\text{Na}_3\text{PO}_4$ радиоактивного $^{32}\text{P}$ , азиридинилметилтиазолидинилфосфиноксид (имифос)

## 2. на лейкопоэз:

### 2.1. стимулирующие лейкопоэз.

### 2.2. угнетающие лейкопоэз.

# Лекарственные препараты, влияющие на ЭРИТРОПОЭЗ

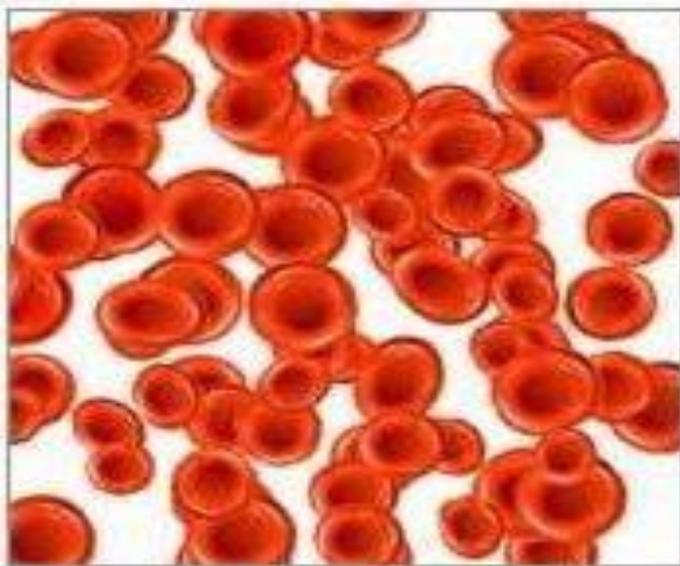
Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к органам и тканям, что обеспечивается наличием в них гемоглобина.

↓ в крови эритроцитов и (или) гемоглобина приводит к развитию анемии,

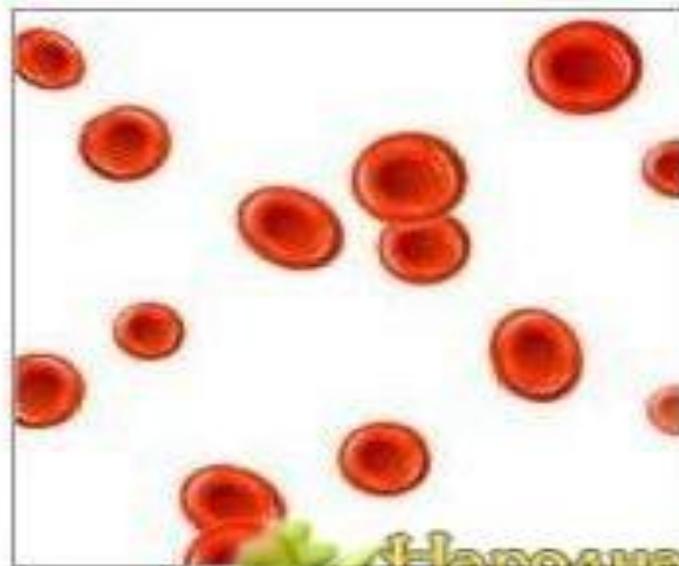
а резкое ↑ их — к эритремии (полицитемии).

# стимулирующие эритропоэз - антианемические препараты

Норма



Анемия



# ЛП, применяемые при железодефицитных анемиях:

АНЕМИИ - это состояния, характеризующиеся ↓ количества эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови

**Частота железодефицитной анемии:**

Согласно данным ВОЗ, **700 млн. жителей Земли** страдают от железодефицитной анемии (ЖДА)

Каждый пятый имеет латентный дефицит железа

**95%** всех пациентов с железодефицитной анемией составляют **женщины**, обычно в возрасте 15-50 лет.

После 50 лет у обоих полов дефицит железа бывает редко – до 1% (т.к. после наступления менопаузы потери железа резко сокращаются).

Частота железодефицитной анемии у беременных – **23-38%**

# ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ (ГИПОХРОМНЫХ) АНЕМИЙ:

## ↓ ПОСТУПЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМ

- НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ
- НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ
  - ЭНТЕРИТЫ,
  - МАССИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА,
  - СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ
  - АХИЛИЯ
  - АВИТАМИНОЗ С ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ

## ↑ ПОТРЕБНОСТЬ

- БЕРЕМЕННОСТЬ
- ЛАКТАЦИЯ
- ПЕРИОД БУРНОГО РОСТА У ДЕТЕЙ

## ↑ ПОТЕРИ ЖЕЛЕЗА

- ХРОНИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ
- ПОВЫШЕННОЕ ПОТООТДЕЛЕНИЕ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



# Антианемические средства

При гипохромных анемиях		нормохромная	гиперхромные	
Железодефицитные анемии		АХБ ( D63.8)	гипопластическая	
<i>препараты железа</i>	<i>препараты кобальта</i>	<i>гемопоэза стимуляторы</i>		
<p><b>пероральные препараты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <i>солевые препараты железа (II)</i></li> <li>□ <i>пролонгированного действия</i></li> </ul> <p><b>для парентерального введения</b></p>	<b>КОАМИД</b>	<p><b>Рекомбинантные эритропоэтины человека:</b></p> <p><b>дарбэпоэтин альфа*</b> (аранесп);</p> <p><b>эпоэтин альфа*</b> (эпоген, эпрекс,);</p> <p><b>эпоэтин бета*</b> (рекормон);</p> <p><b>эпоэтин омега</b> (эпомакс)</p>	<p>Препараты ГКС андрогенные препараты, анаболические стероиды, Аскорбиновая к-та* (С)</p> <p>Пиридоксин* (В6)</p> <p>Рибофлавин (В2)</p>	<p><b>Цианокобаламин*</b> (В<sub>12</sub>), <b>фолиевая кислота*</b></p>

**Гемосидероз** ДЕФЕРОКСАМИН\* (десдесферал),  
**ТЕТАЦИН-КАЛЬЦИЙ**

# ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Для приема внутрь		Для парентерального введения
<i>Короткого действия</i> (солевые препараты железа (II) – ферроцены)	<i>Пролонгированного действия</i>	<i>Неионизируемые комплексы, содержащие железо</i>
<p><b>Fe закисного</b>  <b>сульфат</b> (феррокаль., гемофер);            + диоктилсульфосукцинат Na (конферон)            + аскорбиновая к-та (ферроплекс, Сорбифер Дурулес)            + аскорбиновая к-та + мукопротеаза (тардиферрон)            + никотинамид (ферамид)            + B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> + фолиевая к-та + никотинамид (фефол-вит)            + фолиевая к-та + B<sub>12</sub> + аскорбиновая к-та (ферро-фольгамма)  <b>лактат</b> (гемостимулин);  <b>хлорид</b> (ферамид, сироп алоэ с Fe)  <b>фумарат</b> (ферронат, хеферол);            +Mg +Cu глюконаты (тотема);</p>	<p>сульфата железа (II) (ферро-градумент)  <b>Fe (III) гидроксид полимальтозат*</b> (мальтофер, феррум лек)  <b>Fe декстрановый комплекс</b> (декстрафер, космофер)</p>	<p>1. Полинуклеарные гидроксильные комплексы Fe:  <i>Полимальтозный - Fe (III) гидроксида сахарозный комплекс*</i> (феррум лек в/в, в/м, мальтофер в/в, венофер в/в)  <u>+ Fe + Co + углеводы</u> (Ферковен в/в)</p> <p>2. Хелатные соединения (Фербитол, ферлецин)</p>

СУЛЬФАТ железа+аскорбинова кислота



Мальтофер (Fe<sup>3+</sup>-гидроксид полимальтозный комплекс)



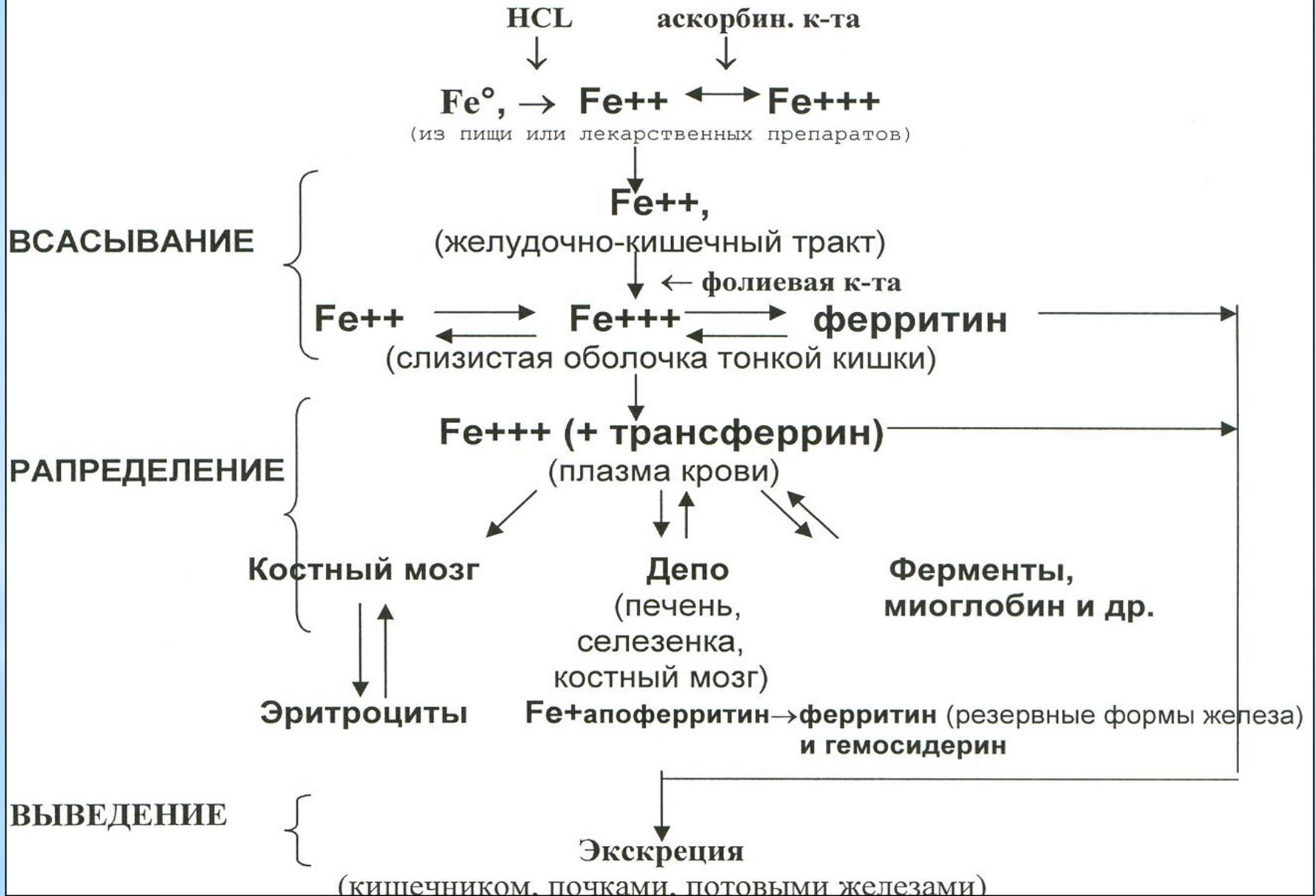
Железа фумарат



Полинуклеарные гидроксильные комплексы железа (полиизомальтозат железа)



# Всасывание, распределение и выведение железа



Соли железа

Ферритин

Хранение



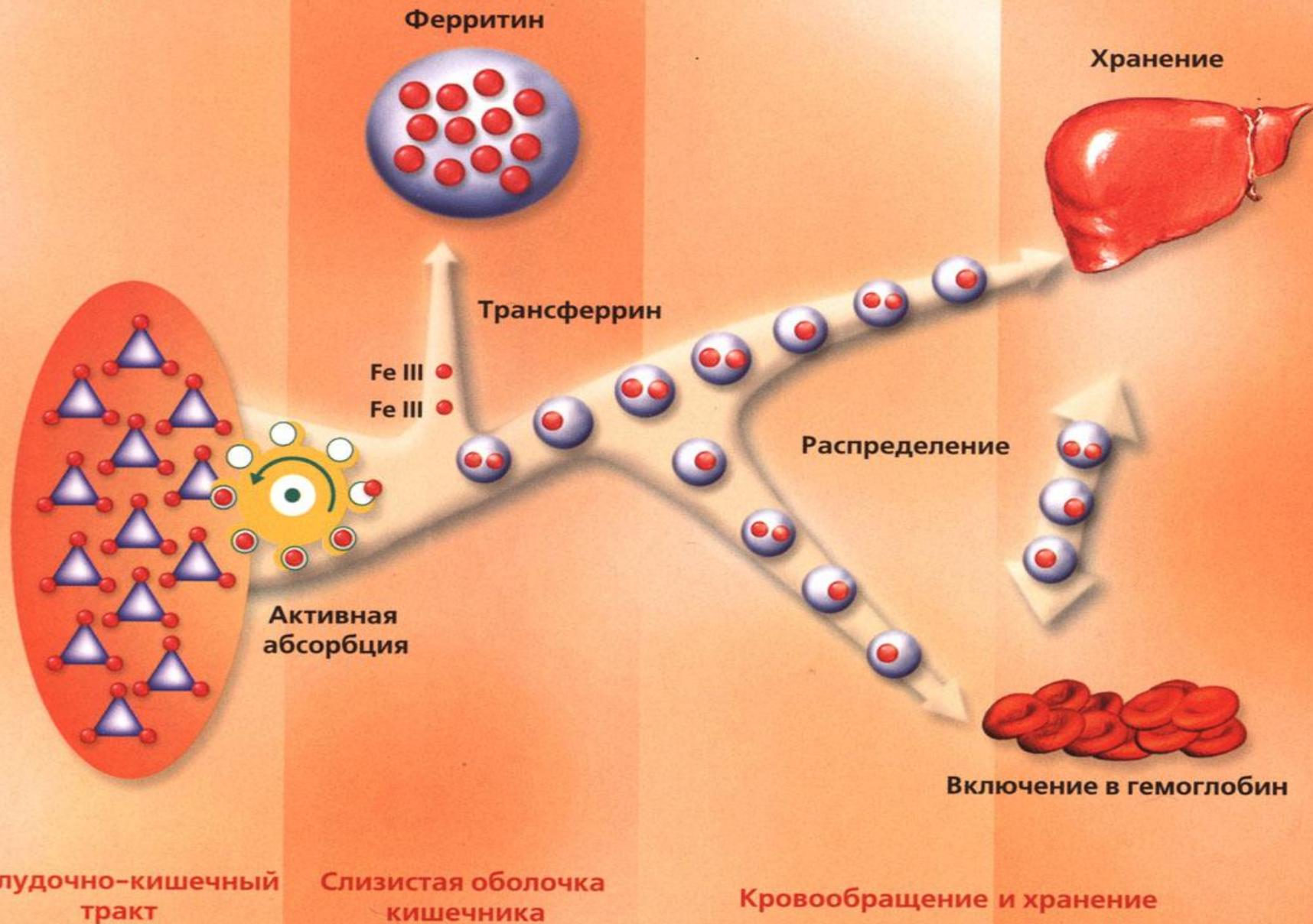
Желудочно-кишечный тракт

Слизистая оболочка кишечника

Кровообращение и хранение

Механизм действия солей железа.

Железо (III)-ГПК



Механизм действия железо (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК).

# Механизм действия препаратов железа

**Механизм действия препаратов железа заместительный** - они пополняют дефицит Fe в организме, что необходимо для синтеза железосодержащих соединений

# Показания к применению препаратов железа

## 1. С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ целью для предупреждения дефицита Fe:

- при низком уровне железа в депо (недоношенные дети; дети, долго находящиеся на грудном вскармливании)
- беременным (15-30 мг/сут, главным образом во второй половине беременности)
- при хронической потере крови (женщины в менструальном периоде, доноры, которые систематически сдают кровь и т.п.)
- в стоматологии: для комплексного лечения множественного кариеса и его профилактики

## 2. С ЛЕЧЕБНОЙ целью

- больным железодефицитной анемией
- при лечении больных пернициозной анемией - ↑ потребностью в синтезе эритроцитов

# Правила назначения железосодержащих средств:



# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- гиперчувствительность к препаратам железа
- гемохроматоз — это наследственное, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением обмена железосодержащих пигментов в организме, повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением его в органах и тканях.
- гемосидероз — это избыточное отложение гемосидерина (белка, содержащего железо) в тканях организма.
- апластическая и гемолитическая анемии
- лейкозы
- коронарная недостаточность, АГ II – III стадий,
- болезни печени,
- острый нефрит.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

солевые препараты железа	комплексное соединение
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ тошнота, рвота, диарея (раздражение слизистых)</li> <li>▪ запоры ( образование FeS)</li> <li>▪ мелена («чернуха», дегтеобразный стул)</li> <li>▪ металлический привкус</li> <li>▪ окрашивают эмаль зубов и слизистую оболочку десен</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ имеют приятный вкус,</li> <li>▪ выпускается в удобных для педиатрической практики, формах (капли, сироп, таблетки).</li> </ul>
<b>взаимодействуют с пищей и другими лекарствами</b>	
реагируют	не реагируют
их всасывание является пассивным (по градиенту концентрации), неконтролируемым процессом;	активным транспортом → ↓ вероятность передозировки
<b>передозировка и отравления, заканчивающиеся в 30-50% случаев летально</b>	
<b>свободно-радикальные процессы → дерматиты</b>	
Активация	не стимулируют

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- флебиты, после инъекционный абсцесс
- болезненность и окрашивание кожи на месте введения (до 2х лет)
- артралгии
- гиперемия лица, шеи, чувство давления за грудиной, боль в спине, стенокардия (снимаются анальгетиками+0,5 мл атропина сульфата);
- головная боль, головокружение
- лихорадка
- аллергические реакции - анафилактический шок (редко), крапивница, бронхоспазм

# Клиника отравления препаратами железа :

- рвота (коричневый или кровенистый цвет), боль в животе, понос;
- бледность или цианоз;
- апатия, сонливость;
- ↓ АД, появляется тахикардия;
- гипервентиляция, развивается ацидоз → промывание желудка (3% раствором соды).
- шок, гипоксия, гастроэнтероколит, поражение печени.

# СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЖЕЛЕЗОМ, ГЕМОСИДЕРОЗА И ГЕМОХРОМАТОЗА

❖ дефероксамин (десферал),

□ внутрь 5-10 грамм,

□ в/м или в/в капельно по 60 мг/кг в сутки.

❖ динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (комплексон-III, трилон Б, хелатон III, ЭДТА),

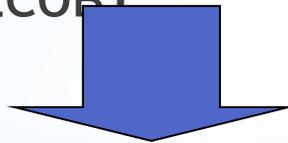
❖ тетацин-кальций

- образуют комплексные соединения с Fe и удаляют Fe из Fe-содержащих белков (ферритина, гемосидерина), но не из гемоглобина и Fe-содержащих ферментов.

# ПРЕПАРАТЫ КОБАЛЬТА

**КОАМИД** - комплексное соединение кобальта и никотинамида → стимулятор кроветворения → участвует в

- синтезе  $V_{12}$  микрофлорой к-ка;
- стимуляции синтеза эритропоэтина;
- всасывании  $Fe$  из кишечника;
- переходе депонированного  $Fe$  в состав  $Hb$  (образование белковых комплексов)



ведет к ликвидации анемии.

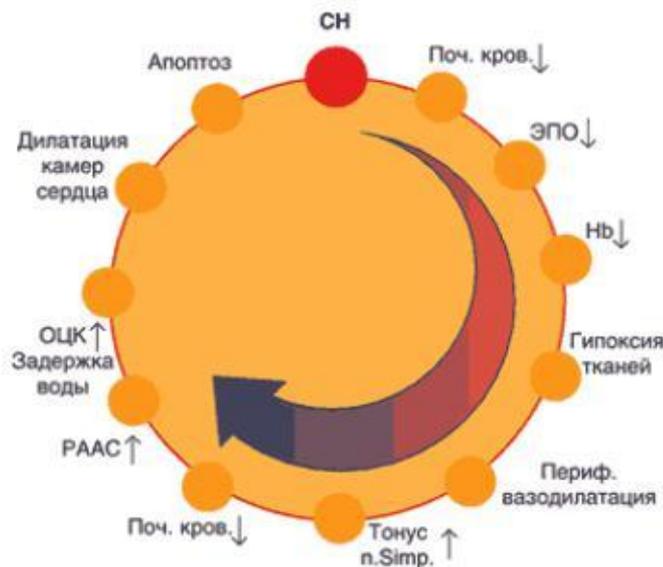
## ПРИМЕНЯЮТ

- при гипер- и гипохромных анемиях в том числе резистентных к препаратам  $Fe$
- анемия при ХПН

- \* **дарбэпоэтин альфа\*** (аранесп);
- \* **эпоэтин альфа\*** (эпоген, эпрекс);
- \* **эпоэтин бета\*** (рекормон);
- \* **эпоэтин омега** (эпомакс)



## Анемия при ХПН



# эритропоэтины

Эритропоэтин – фактор роста → ↑ пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ростка через специфические **рецепторы эритропоэтина на предшественниках эритроцитов** в костном мозге.

**Показания:** анемии при ХПН, злокачественных опухолях, СПИДе, РА, у недоношенных детей - вводят парентерально в условиях стационара.

**Побочные эффекты:** ↑ АД, ↑ ЧСС, тромбозы, иммунопатологические реакции.

**Противопоказания к применению:** неконтролируемая АГ, беременность, лактация.

# ГИПЕРХРОМНЫЕ АНЕМИИ

характеризуются нарушением эритропоэза:

- ↓ количества эритроцитов
- незрелые формы с ↑ содержанием гемоглобина (гиперхромная анемия:)

□ цианокобаламин, оксикобаламин (превращаются в кобамамид)

□ кислота фолиевая



# Причины возникновения гиперхромных анемий

## ДЕФИЦИТ ВИТ. 12

- \* ПОВЫШЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ (беременность, детский возраст)
- \* НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ - ВЕГЕТАРИАНСТВО
- \* НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ИЗ ЖКТ
- \* НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА (дисбактериоз, спру, амебиаз)
- \* ГЛИСТНАЯ ИНВАЗИЯ

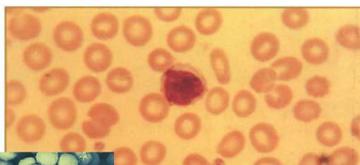
## ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ К-ТЫ

- \* НАРУШЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ (недостаток зелени)
- \* ЗАБОЛЕВАНИЕ ТОНКОГО К-КА
- \* НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА (дисбактериоз, спру, амебиаз)

Дифилоботриоз



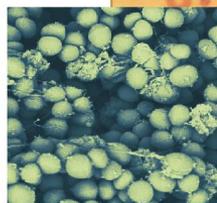
Анкилостомы



Яйцо лентеца широкого (Diphyllobothrium latum). Заметна крышечка. ©



Яйца лентеца широкого (Diphyllobothrium latum). ©



# РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В<sub>12</sub> В ПРОЦЕССЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ

**В<sub>12</sub>** + АСКОРБИНОВАЯ К-ТА + биотин



Дегидрофолатредуктаза



**ФОЛИЕВАЯ  
К-ТА**



ТЕТРАГИДРО-  
ФОЛИЕВАЯ  
К-ТА



СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ  
И ПИРИМИДИНОВЫХ  
ОСНОВАНИЙ  
(дезокситимидина)



**В<sub>12</sub>**

→ СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ → КРОВЕТВОРЕНИЕ

(**ЭРИТРОПОЭЗ,**  
ЛЕЙКОПОЭЗ)

# РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

	Фолиевая кислота (вит. В <sub>с</sub> , В <sub>9</sub> )	ВИТАМИН В <sub>12</sub>
необходим для	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ деления клеток</li> <li>□ синтеза гемопротеидов, Нв</li> <li>□ ↑ эритро-, лейко- и тромбоцитопоза.</li> <li>□ синтеза АК-т (метионина, серина), бетаина и НК-т (удвоение ДНК, синтез РНК)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>□ регенеративных процессов, в том числе и кроветворении</li> <li>□ окислительно-восстановительных процессов</li> </ul>
при хр. недостаточности развивается	макроцитарная анемия,	мегалобластической, железодефицитной и гипопластической анемиях разной этиологии
при острой -	агранулоцитоз и алейкия	
Водят	1-5 мг в сутки. Курс лечения составляет 20-30 дней.	парэнтерально по 50–100 мкг, при тяжелой анемии — 200–500 мкг.
Большие дозы	↓ в крови вит. В <sub>12</sub> → к анемии, ЖКТ расстройства, ↑ нервной возбудимости, функциональные изменения в почках.	Возбуждение, боли в области сердца, тахикардия, аллергические реакции.

# ИНГИБИТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

Применяют при полицитемии, которая характеризуется **повышенным содержанием эритроцитов** → происходит сгущение крови, ↑ опасность тромбообразования и затрудняется кровообращение.

Радиоактивные изотопы: **РАСТВОР НАТРИЯ ФОСФАТА, МЕЧЕННОГО P-32** приводит к ↓ числа эритроцитов, тромбоцитов.

**АЗИРИДИНИЛМЕТИЛТИАЗОЛИДИНИЛФОСФИНОКСИД** (имифос) - алкилирующее соединение → нарушает обмен нуклеиновых кислот и ↓ митотическое деление клетки → Терапевтический эффект ожидается через 1.5-3 мес от начала лечения, что связано с продолжительностью жизни эритроцитов

**Лейкопения** - ↓ числа Лк в периферической крови ниже физиологической нормы.

- распад лейкоцитов в периферической крови
- торможение лейкопоэза - нарушение пролиферации

**Лейкоцитоз** – ↑ общего числа Лк (или их отдельных форм) в периферической крови:

- **перераспределительный** (не связан с активацией костномозгового кроветворения)
- **при патологических процессах** (адекватная активация лейкопоэза в костном мозге)
- **истинный лейкоцитоз** (неадекватная реакция системы крови на раздражитель или нарушение лейкопоэза - лейкозы)



**Средства, влияющие на лейкопоэз**

# Классификация

Патология	Препараты
<i>Стимулятор лейкопэза</i>	
<b>Лейкопения</b>	<p><i>производные нуклеиновых кислот:</i> натрия нуклеинат, натрия нуклеоспермат (полидан)</p> <p><i>производное пиридина:</i> пентоксил, диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил),</p> <p><i>производное карбоновой кислоты:</i> фенилкарбэтоксиметилтиазолидинкарбоновая кислота (лейкоген),</p> <p><i>ЛП колоннестимулирующих факторов:</i> <i>гранулоцитарно-макрофагальные</i> - молграмостим (лейкомакс), сарграмостим (лейкин) <i>гранулоцитарные:</i> филграстим* (нейпоген), ленограстим* (граноцит)</p>
<i>Средства, угнетающие лейкопэз</i>	
<b>Лейкозы, лимфогранулематозы, миелолейкозы</b>	<p><i>ГКС:</i> гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон</p> <p><i>Цитостатики:</i> доксорубицин, винкристин, винбластин, хлорамбуцил (лейкеран), этопозид и др.</p> <p><i>МКА:</i> ритуксимаб* (мабтера); алемтузумаб (MAb Campath);</p> <p><i>Ингибиторы тирозинкиназ:</i> иматиниб* (гливек); дазатиниб;</p>

# ДИОКСОМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН (метилурацил)



синтетическое производное пириимидина, входит в состав РНК и ДНК - эффективен обычно только при лечении легких форм лейкопении.

- ↑ синтез нуклеиновых кислот и белка →
- ↑ лейкопоз, →
- ↑ процессы регенерации (заживление ран, язв, ожогов, повреждений слизистых оболочек, печени и др.),
- ↑ синтез антител и активность макрофагов

# ФЕНИЛКАРБЭТОКСИМЕТИЛТИАЗОЛИДИНКАРБОНОВА Я КИСЛОТА (лейкоген)

## НАТРИЯ НУКЛЕОСПЕРМАТ (ПОЛИДАН) -

стимулирует гемопоэз, вызывает ↑ продукции КСФ, действуя посредством микроокружения, индуцирующего кроветворение



# ЛП КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ



**МЕХАНИЗМ:** стимулируют рецепторы, расположенные на клеточной мембране стволовых клеток →

- ↑ дифференцировку миелоидных предшественников кровяных клеток и тем самым стимулируют образование гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, частично эозинофилов, эритроцитов.
- на процесс деления эритроцитов и тромбоцитов эти лекарственные средства существенного влияния не оказывают

**ПОКАЗАНИЯ:** при угнетении лейкопоза (химиотерапия опухолей, трансплантации костного мозга, СПИД и др.)

**ПОБОЧНОЕ Д-Е:** тошнота, рвота, анорексия, диарея, лихорадка, аллергические реакции, головная боль, мышечные боли и др.



# Моноклональные антитела



запрограммированы распознавать определенные типы белков на поверхности клеток → после связывания Fc-домена инициируют иммунологические АТ-опосредованные реакции → комплементзависимый лизис и/или индуцируют апоптоз в клетках соответствующих линий.

**Ритуксимаб\* (Мабтера)** обладающие специфичностью к **CD20 АГ** (регулирует все стадии созревания В-Лф), обнаруживаемому на поверхности нормальных (пре-В-Лф и зрелых В-Лф) и малигнизированных В-Лф

**Алемтузумаб (MAb Campath)** связывающиеся с **CD52** (экспрессируется на поверхности нормальных и злокачественных В- и Т-Лф, ЕК, мон/Мф и клеток ткани репродуктивной системы мужчин.

**Иматиниб\*** - ингибитор **Bcr-Abl-тирозинкиназы** в клетках, экспрессирующих **BCR-ABL** (с фильдельфийской хромосомой) **Ph<sup>+</sup> ХМЛ; Ph<sup>+</sup> ОЛЛ;**