

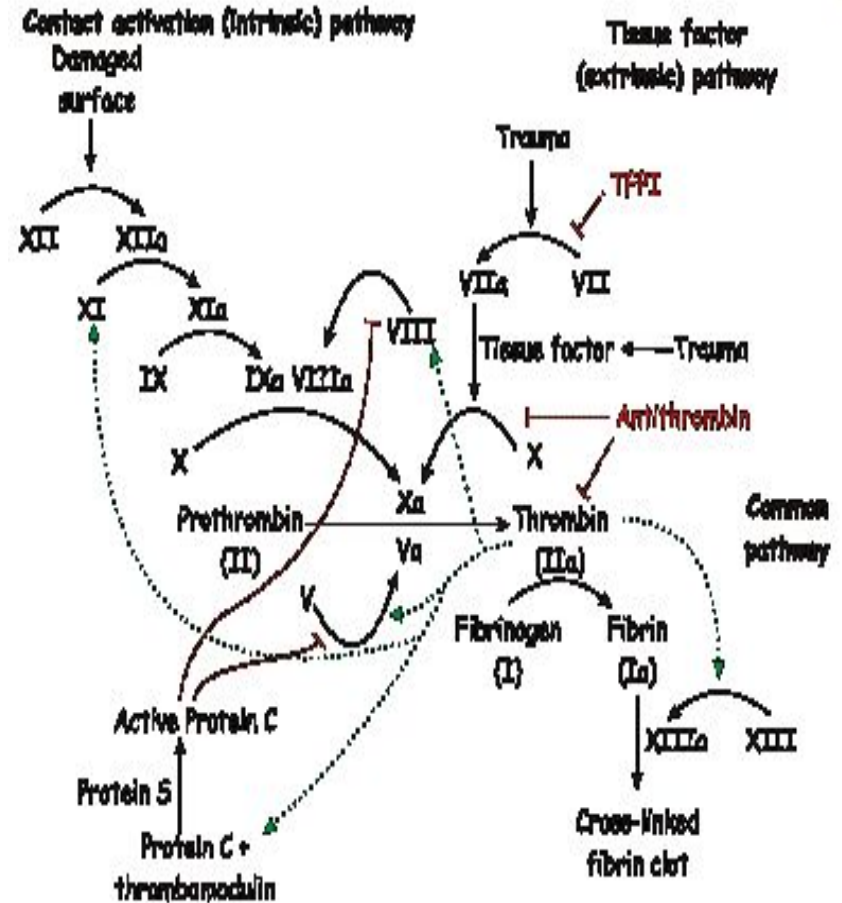
Средства, влияющие на систему крови

Кафедра общей и клинической фармакологии



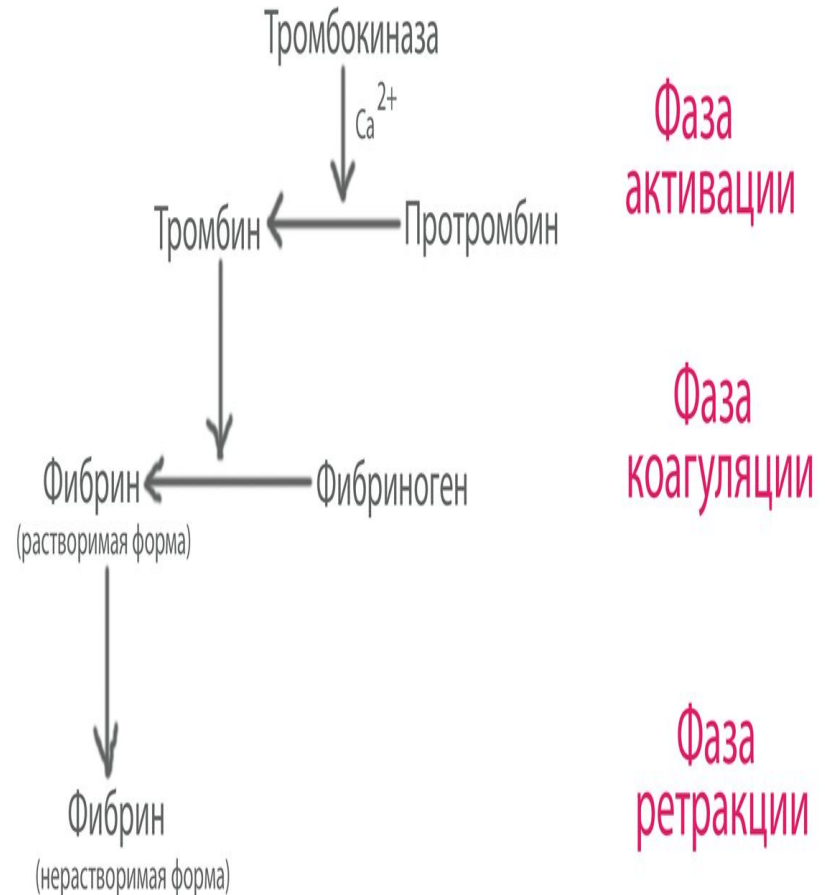
Система свертывания крови

Система свертывания крови – это сложный ферментативный процесс, в котором участвуют множество различных веществ – *факторов свертываемости крови*, находящихся в *плазме крови, тромбоцитах и тканях*. Взаимодействие этих факторов в процессе свертывания крови принято делить на *3 фазы*.



Фазы свертывания крови

- **Фаза активация** включает комплекс последовательных реакций, приводящих к образованию протромбиназы и переходу протромбина в тромбин
- **Фаза коагуляции** — образование фибрина из фибриногена
- **Фаза ретракции** — образование плотного фибринового сгустка



Противосвертывающая система

В нормальных условиях кровь в сосудах находится в жидком состоянии вследствие неактивного состояния ряда факторов свертывания крови и наличия *противосвертывающей системы*. Основными факторами противосвертывающей системы является *гепарин и фибринолизин*. Обе эти системы находятся в равновесном состоянии



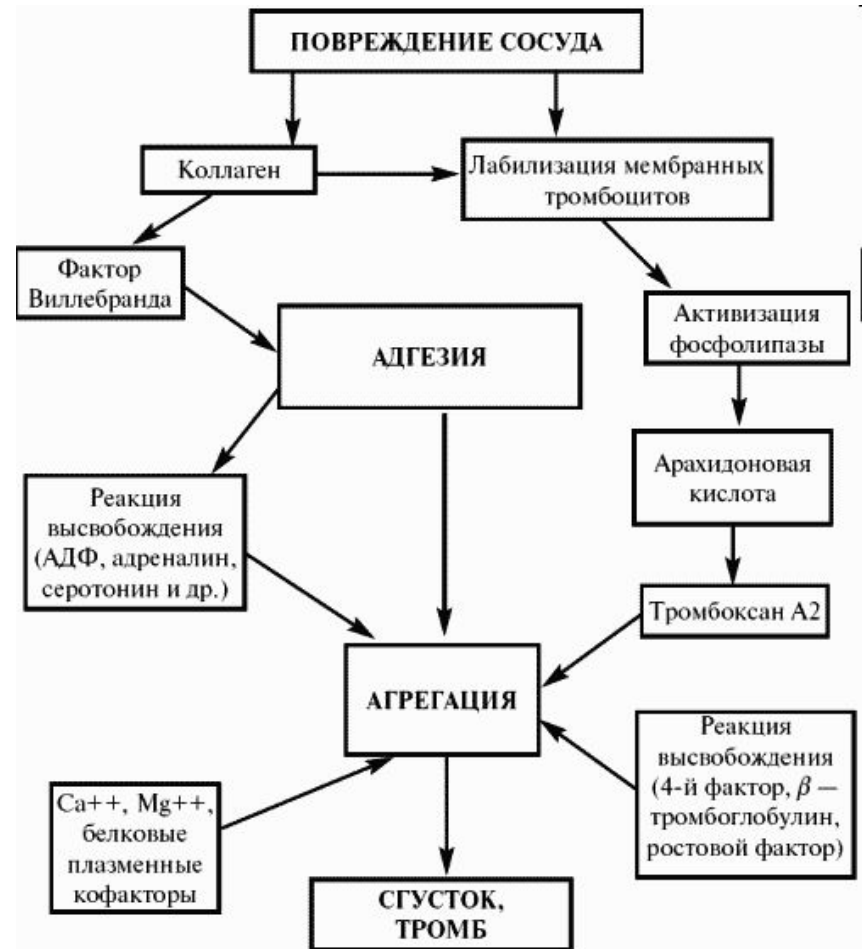
При некоторых заболеваниях и патологических состояниях нарушается равновесие между этими системами и свертываемость крови, в одних случаях усиливается, в других – ослабляется. Для коррекции этих нарушений приходится прибегать к назначению,

- **средств, препятствующих свертыванию крови:** антиагрегантов, антикоагулянтов, фибринолитических средств:
- **средств, способствующих свертыванию крови:** для местного назначения, для системного действия, ингибиторы фибринолиза.



Антиагреганты

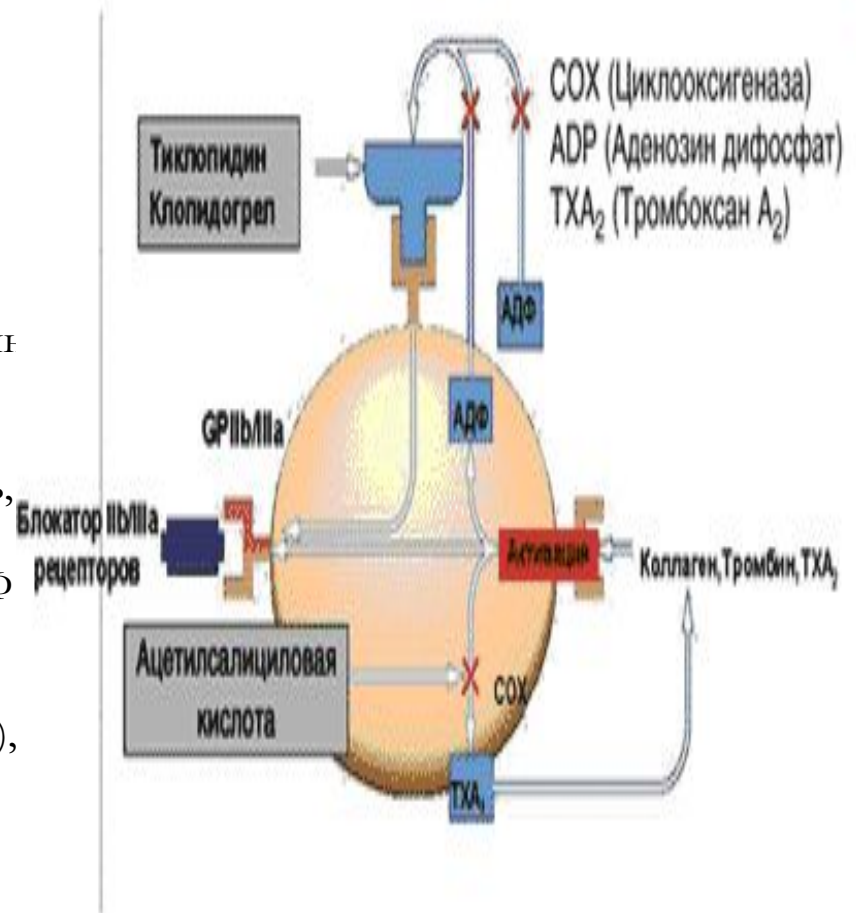
Агрегация тромбоцитов зависит от соотношения уровня простациклина и тромбоксана. Неповрежденный эндотелий сосудов выделяет простациклин, который препятствует агрегации тромбоцитов. Он связывается с рецепторами на мембране тромбоцитов и стимулирует синтез ц-АМФ. Ц-АМФ ингибирует выделение из тромбоцитов эндогенных агрегантов (серотонин, АДФ). Тромбоксан А2 образуется при повреждении сосудов и стимулирует агрегацию тромбоцитов. Он синтезируется из арахидоновой кислоты мембран тромбоцитов с помощью фермента циклооксигеназы.



Антиагреганты

Классификация

- Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ):
аспирин
- Ингибиторы фосфодиэстеразы:
диширидамол (курантил)
- Первое поколение оральных ингибиторов АДФ рецепторов тромбоцитов (тиклопидин клопидогрель)
- Второе поколение оральных ингибиторов АДФ рецепторов тромбоцитов (prasugrel, ticagrelor)
- Парэнтеральные формы ингибиторов АДФ (кангрелор, элиногрель)
- Ингибиторы протеазактивируемых рецепторов PAR-1 : Voraparaxar (ворапаксар), Atoaparaxar (атопаксар)
- Блокаторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa: abciximab, eptifibatid и tirofiban



Ингибиторы циклооксигеназы

Это различные представители НПВС, однако лишь **ацетилсалициловая кислота в малых дозах (1 мг/кг m тела)** обладает достаточно длительным действием для получения оптимального клинического эффекта, т.к. необратимо ингибирует циклооксигеназу, что снижает синтез тромбоксана A_2 .



Ингибиторы фосфодиэстеразы

Дипиридамол (курантил)

- блокирует фосфодиэстеразу и захват аденозина; блокада фосфодиэстеразы увеличивает содержание в тромбоцитах АМФ и ц-ГМФ
- всасывается в ЖКТ, метаболизируется в печени, выделяется с калом
- эффективен только в сочетании с аспирином или непрямыми антикоагулянтами
- может вызывать «синдром обкрадывания» при ИБС, снижение АД, головную боль, тошноту, понос.



Блокаторы рецепторов АДФ

- Тиклопедин и клопидогрель необратимо блокируют АДФ рецепторы в тромбоцитах.
- Тиклопедин приводит к развитию максимального эффекта через 5 дней регулярного приема, а клопидогрель уже через 5 ч после приема 300 мг подавляет агрегацию тромбоцитов на 80%.
- Тиклопедин и клопидогрель назначают при ОКС в комбинации с аспирином.
- Тиклопедин и клопидогрель всасываются из ЖКТ, метаболизируются в печени, выделяются с мочой.
- Тиклопедин вызывает нарушения со стороны ЖКТ - тошноту, дискомфорт в животе и понос, со стороны крови - нейтропению, агранулоцитоз, тромбоцитопеническую пурпуру, апластическую анемию.
- Клопидогрель переносится лучше, изредка приводя лишь к тромбоцитопенической пурпуре.



Блокаторы рецепторов АДФ

Препарат	Группа лекарственных средств	Пролекарство или актив. вещество**	Блокирует P2Y ₁₂ конкурентно с АДФ	Генетическая вариабельность ответа	Связывание с P2Y ₁₂	Метод применения
Тиклопидин	Тиенопиридины	Пролекарство	+	+	Необратимое	Внутрь
Клопидогрель*		Пролекарство	+	+	Необратимое	Внутрь
Празугрель*		Пролекарство	+	±	Необратимое	Внутрь
Элиногрель		Акт. в-во	+	-	Обратимое	Внутрь, в/в
Тикагрелор*	Циклопентилтриазолопиримидин	Акт. в-во	-	-	Обратимое	Внутрь
Кангрелор	Структурный аналог АДФ	Акт. в-во	-	-	Обратимое	В/в

Примечания: * – клопидогрель, празугрель и тикагрелор включены в новые рекомендации по реваскуляризации *European Society of Cardiology (2010)*; ** – требуют активации изоэнзимами цитохрома P 450 (CYP).

Блокаторы рецепторов гликопротеинов II_d/III_a

- **Абциксимаб** – препарат моноклональных антител к комплексу II_d/III_a (в т.ч. рецептор вибронектина), который стимулируются интегрином и другими проагрегантными веществами.
- Абциксимаб назначают в/в при атерэктомии и ангиопластических операциях вместе с аспирином и гепарином.
- Абциксимаб может вызвать кровоточивость, тромбоцитопения и аллергические реакции.
- **Энтифибатид и тирофибан** в отличие от абсиксимаба не блокируют рецептор вибронектина и применяются при остром коронарном синдроме.



Ингибиторы протеазактивируемых рецепторов PAR -1

- Перспективная группа антиагрегантов, о которой известно пока мало. Атопаксар и ворапаксар предотвращают связывание первичного тромба с тромбином, блокируя тромбиновые рецепторы, а также демонстрируют дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов в исследованиях *in vitro*. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что эти препараты проявляют свой антитромбоцитарный эффект (инактивация более 90% тромбоцитов!) без увеличения времени кровотечения даже на фоне проводимой ДАТ (АСК и клопидогрел).
- Клинические исследования продолжаются, а сфера потенциального применения атопаксара и ворапаксара пока очерчена как «профилактика сердечных приступов, инсульта или экстренной коронарной реваскуляризации».

Антикоагулянты

Классификация:

1. Прямые антикоагулянты

- **непрямые ингибиторы тромбина:**

гепарин, препараты низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – надропарин (фраксипарин), эноксапарин, ардепарин, дальтепарин, тинзапарин, а также синтетический препарат, идентичный НМГ- фондапаринукс

- **прямые ингибиторы тромбина:** гирудин, бивалирудин, артатробан.

2. Антагонисты витамина К:

- **монокумарины** (варфарин, маркумар, синкумар)

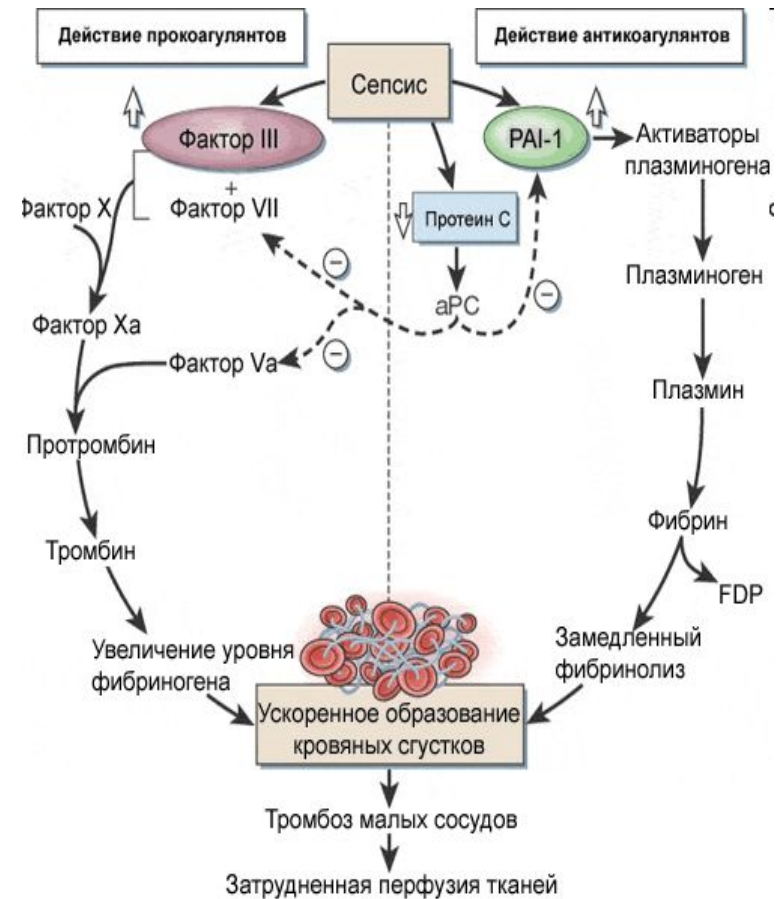
- **дикумарины** (дикумарин, тромексан)

- **Индандионы** (фенилин, дипаксин)

3. Новые антикоагулянты:

- **прямой ингибитор тромбина** (дабигатран)

- **ингибиторы фактора Ха** (апиксабан, ривараксабан)



Гепарин

Механизм действия: гепарин, соединяясь с антитромбином III, образует единый комплекс, который

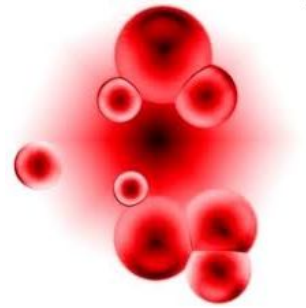
- инактивирует тромбин (фактор IIa),
- тормозит действие IX, X, XI, XII факторов свертывания,
- оказывает антиагрегантное действие

Противосвертывающее действие

Гепарина проявляется in vitro и in vivo.



Гепарин



Другие эффекты

- ✓ **Антиатеросклеротическое действие** за счет повышения активности липопротеиноновой липазы - фермента, выводящего из плазмы крови хиломикроны, что обуславливает феномен “просветления плазмы” у больных атеросклерозом; снижения уровня холестерина и бета-липопротеидов в сыворотке крови, особенно при V типе гиперлипидемии.
- ✓ **Липолитическое действие**, выражающееся в растворении холестериновых камней в желчном пузыре.
- ✓ **Сахараснижающие эффекты** за чет потенцирования действия инсулина и др. противодиабетических средств.
- ✓ **Диуретическое и калийсберегающее действие.**

Гепарин

- **Противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие**, обусловленное его антагонизмом к серотонину, гистамину, снижением им активности гиалуронидазы, торможением реакции взаимодействия антиген-антитело, уменьшением активности комплемента и подавлением кооперативное взаимодействие Т и В лимфоцитов.
- **Антидистрофическое и антигипоксическое действие**, реализующееся за счет повышения процессов окислительного фосфорилирования и улучшения тем самым метаболизма внутри сосудистой стенки, костном мозге и др. тканях.
- **Вазодилатирующее действие** за счет снижения сосудистого тонуса и расширения резистивных сосудов, что приводит к снижению артериальной гипертензии, особенно при склеротической гипертензии.



Гепарин



Фармакокинетика

- Не всасывается в ЖКТ, поэтому назначается только парентерально
- Захват из крови и метаболизм осуществляет, в основном, ретикуло-эндотелиальная система
- Практически не связывается с альбуминами при попадании в кровотоки; $T_{1/2}$ колеблется от 50 минут при назначении низких доз гепарина (2500 - 5000 ЕД) до 150 минут при высоких дозах (свыше 30000 ЕД)
- При в/в введении приводит к угнетению свертываемости практически сразу и сохраняет действие до 4-6 часов; при в/м введении действие начинается через 15-20 мин и заканчивается через 6 часов; при п/к введении эффект наступает через 60 мин и длится до 8-12 часов
- Выделяется в виде метаболитов с мочой или в неизменном виде при введении больших доз

Гепарин

Побочные эффекты

- кровотечения различной локализации, чаще осложняющие течение гастродуоденальных язв, злокачественных опухолей, активного туберкулеза
- Тромбоцитопения, развивающаяся у 30% больных на 2-3 день от начала лечения гепарином
- Парадоксальный тромбоз за счет выработки антител к гепарину, вызывающие тромбоцитопению → агрегацию тромбоцитов → тромбоэмболию
- Остеопороз при длительном применении
- Лекарственная аллергия



Запомните!

Препарат назначается только парентерально!

Доза гепарина оптимальна при подъеме выше нормы

✓ **АЧТВ** (активированное частичное тромбопластиновое время) в **1,5-2 раза** (30-35 с)

● **время свертывания крови в 2 раза**

Антидотом гепарина является протамин сульфат, назначаемый из расчета 1 мг на 100 ЕД введенного гепарина.



Фондапаринукс

- Синтетический аналог (пентасахарид) мукополисахарида гепарина.
Избирательный не прямой (через связывание с антитромбином III и активацию последнего) ингибитор фактора Ха свертывания крови.
Применяют в качестве антикоагулянтного (антитромботического) средства при тромбозах глубоких вен (в ортопедической практике) и при тромбозах легких, у больных с ОКС. При применении фондапаринукса наблюдается значительно меньший риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении и остеопороза, чем при применении низкомолекулярных гепаринов. На фоне применения фондапаринукса наблюдается снижение количества тяжелых кровотечений, чем при применении низкомолекулярных гепаринов, и, в результате этого — снижение смертности больных. Кроме того, фондапаринукс снижает частоту повторного инфаркта миокарда без увеличения риска кровотечений и инсультов.



Низкомолекулярные гепарины

Отличия от гепарина

1. меньше действуют на тромбоциты и реже вызывают тромбоцитопению
2. практически не действуют на тромбин, преимущественно влияя на X фактор свертывания крови
3. обладают большей биодоступностью, действуя примерно в 2 раза дольше



Прямые ингибиторы тромбина

- Механизм действия: присоединяются к активному центру тромбина и не требуют связывания с антитромбином III
- Действуют непродолжительно и назначаются парентерально
- Возможно накопление липерудина при почечной, аргатробана – при печеночной недостаточности
- Липерудин и аргатробан назначаются при тромбозах, вызванных гепарином, а арготробан и бивалирудин – чрезкожной коронарной ангиопластике



Непрямые антикоагулянты

- **Механизм действия:** являясь антагонистами витамина К, блокируют синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II, VII, IX, X).
- **Фармакокинетика:**
 - хорошо всасываются в ЖКТ (биодоступность варфарина – 100%)
 - Почти полностью связываются с альбуминами плазмы (99% варфарина), что обуславливает
 - Лекарственные взаимодействия
 - Малый объем распределения Длительный $T_{1/2}$ (36 часов у варфарина)
 - Метаболизируются в печени системой цитохрома P450



Непрямые антикоагулянты

Кроме антикоагулянтного действия антикоагулянты непрямого типа могут:

- расслаблять гладкую мускулатуру сосудов;
- снижать резистентность капилляров;
- уменьшать агрегацию тромбоцитов;
- оказывать желчегонный эффект;
- снижать активность ферментов поджелудочной железы;
- тормозить процессы окислительного фосфорилирования (повышают содержание трансаминаз);
- снижать иммунореактивность организма;
- проявлять анальгетическое и седативное действия.



Непрямые антикоагулянты

Побочные эффекты:

- проникают через плацентарный барьер, поэтому не применяются у беременных
- вызывают кровотечения, которые по частоте возникновения располагаются в следующем порядке: гематурия, ингиворагии, петехии, гематомы от небольших травм, мелена, метрорагии, гемартрозы, энцефалорагии, апоплексия надпочечников
- могут при резкой отмене антикоагулянта, особенно с относительно низкой кумуляцией и быстрым выведением, привести к рикошетному тромбозу
- вызывают аллергические реакции и диффузное облысение.



НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- **Дабигатран** - новый антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этексилат - низкомолекулярный предшественник активной формы дабигатрана. Вещество ингибирует свободный тромбин, фибринсвязывающий тромбин и агрегацию тромбоцитов.
- **Ривароксабан и аликсабан** являются прямыми обратимыми селективными ингибиторами фактора Ха. Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. В связи с этим ингибирование фактора Ха предотвращает образование тромба.



НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- Новые антикоагулянты не требуют титрования дозы, (за исключением учета функции почек), регулярного контроля МНО и не взаимодействуют с продуктами питания.
- Они имеют те же показания, что и варфарин, а именно предупреждение венозного тромбоза и эмболий, в том числе и ТЭЛА и ишемических инсультов, ставших причиной отрыва тромба в полости сердца. Они НЕ рекомендуются для предупреждения инсульта у лиц с мерцательной аритмией вызванной значительной клапанной патологией сердца (пороки сердца, особенно митрального клапана).

Запомните!

- Эффективность и риск кровотечений при применении непрямых антикоагулянтов отражает Терапевтический уровень антикоагуляции (целевой диапазон), при котором достигают оптимального соотношения эффективности лечения и риска кровотечений у больных в возрасте до 75 лет, соответствует МНО в пределах 2,0-3,0 (для пациентов с искусственными клапанами сердца в большинстве случаев целевой диапазон МНО составляет 2,5-3,5). Для больных старше 75 лет в связи с повышенным риском геморрагических осложнений целесообразно использовать более щадящие режимы антикоагуляции с диапазоном МНО от 1,6 до 2,5, в среднем равным 2,0.
- Антагонистом непрямых антикоагулянтов является фитоменадион (витамин К1).

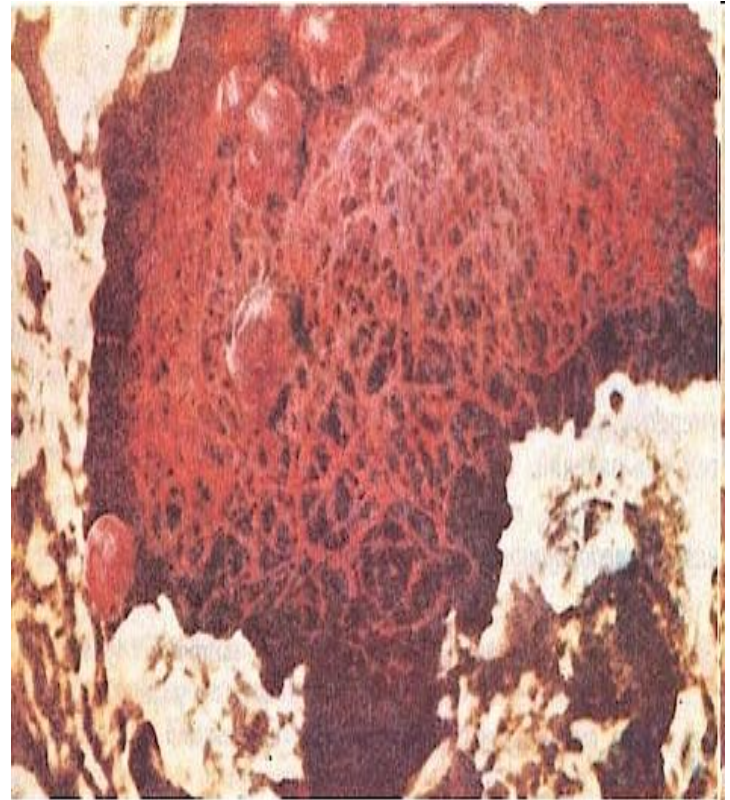


Применение антикоагулянтов

- при риске возникновения венозных (красных) тромбов, которые приводят к смерти от тромбоэмболии легочной артерии, наиболее эффективны антикоагулянты.
- при риске возникновения артериальных тромбов
- при ИБС чаще назначаются антиагреганты, а при перемежающейся хромоте – цилостазол.
- при остром инфаркте миокарда более эффективно лечение тромболитиками и аспирином, чем гепарином
длительное лечение низкомолекулярными препаратами гепарина показано
- для предупреждения образования тромбоза глубоких вен нижних конечностей при длительной иммобилизации, хирургических вмешательствах, травмах таза и нижних конечностей (в течение первых 7 дней назначается нефракционированный гепарин)
- для профилактики образования предсердных тромбов при мерцании и трепетании предсердий, а также после операций протезирования клапанов сердца



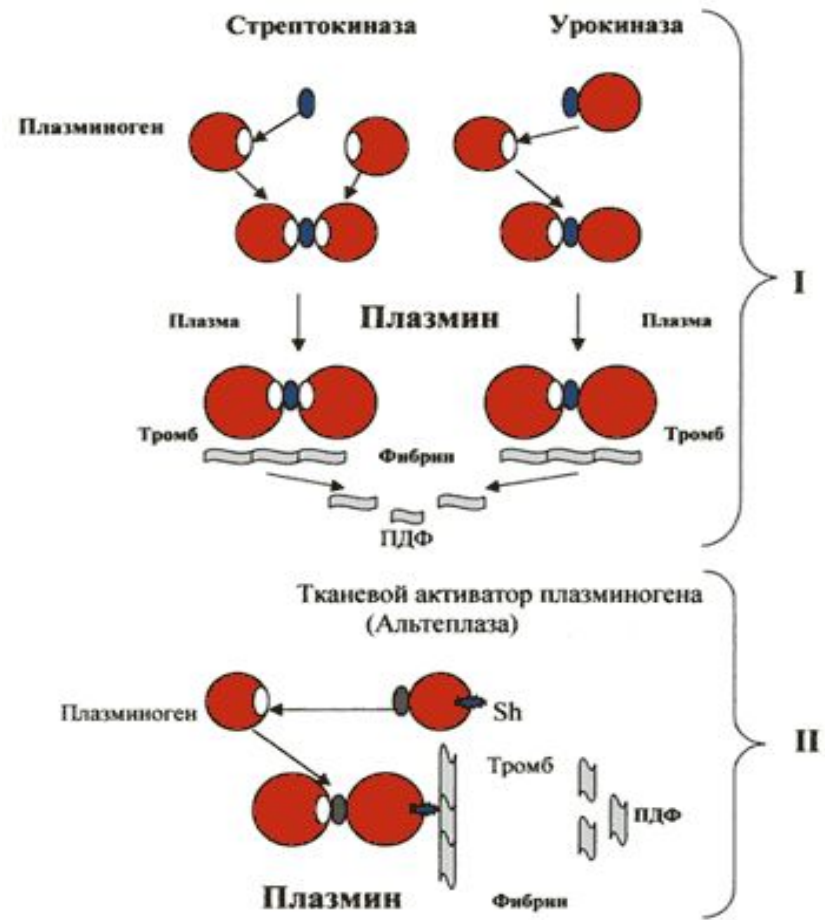
**Тромболитики
(фибринолитики)** – это
вещества, активирующие
превращения
плазминогена в активный
фермент плазмин,
который гидролизует нити
фибрина и растворяет
тромбы (только свежие,
не более 6 часов от начала
инфарктных болей!)



Тромболитики (фибринолитики)

Классификация:

- **I поколение** – стрептокиназа, урокиназа, анистреплаза одинаково активируют и плазминоген на поверхности тромба и плазминоген плазмы крови; $T^{1/2}$ более продолжителен, чем у II поколения
- **II поколение** – тканевой активатор плазминогена (t-Ра, альтеплаза), рекомбинантный активатор плазминогена (r-РА, ретеплаза) и ее производное тенектеплаза - активируют преимущественно плазминоген на поверхности тромба, реже вызывают аллергические реакции и гипотензии



Тромболитики (фибринолитики)

- **Стрептокиназа** является белком, синтезируемым стрептококками, который взаимодействует с проактиваторами плазминогена. Этот ферментный комплекс катализирует процесс превращения плазминогена в активный плазмин. Стрептокиназа является белковым веществом, которое получают из гемолитического стрептококка группы А. часто вызывает развитие аллергических реакция вплоть до развития анафилактического шока. Фибринолитический эффект стрептокиназы наблюдается в течение 36 часов после ее введения и способствует снижению вязкости крови. Длительное введение стрептокиназы вызывает разрушение микротромбов и развитие кровоточивости.
- **Урокиназа** (человеческий фермент, синтезируемый почками, вызывающий превращение плазминогена в плазмин) менее аллергенна и может вводиться детям
- **t-Ра дороже**, но более специфична, чем r-РА; **тенектеплаза** более специфична и действует продолжительнее, чем t-Ра.



Тромболитики (фибринолитики)

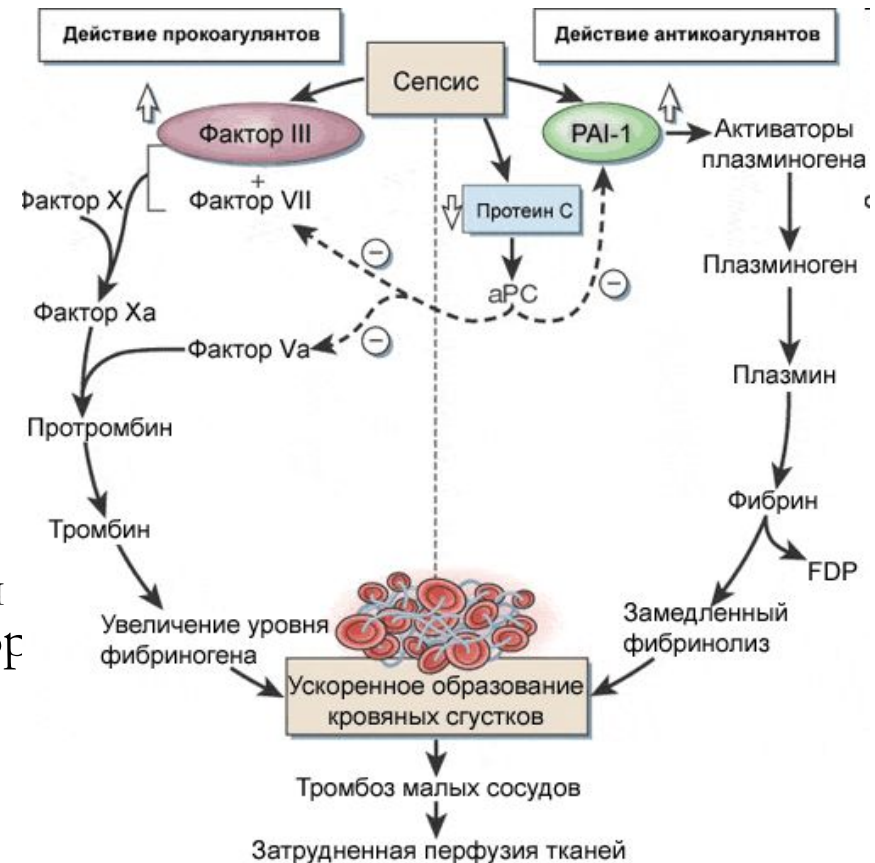
Основные противопоказания к применению

- Острые кровотечения
- Недавние (до 10 дней) операции и травмы
- Недавние (в течение 2 месяцев) травма или операция на мозге
- Неконтролируемая артериальная гипертензия
- Нарушения свертывающей системы крови
- Геморрагический инсульт в анамнезе
- Расслаивающая аневризма аорты
- Острый панкреатит
- Онкопатология
- Аллергическая реакция в анамнезе
- Если не прошло более 6 месяцев от предыдущей тромболитической терапии
- Стрептококковые инфекции (больше относится к стрептокиназе)



Средства, повышающие свертываемость крови

- **Ингибиторы фибринолиза:** аминокaproновая кислота, транексамовая кислота, аминoметилбензойная кислота (амбен)
- **Ингибиторы протеолитических ферментов:** апротинин (контрикал)
- **Средства, повышающие свертываемость крови (т.е. способствующие образованию тромба):** препараты крови, включая рекомбинантные факторы свертывания (антигемофильный фактор VIII, фактор VIIa), тромбин, фибриноген и др.; этамзилат, фитоменадион (витамин K)



Ингибиторы фибринолиза

Аминокапроновая кислота

- **Фармакодинамика:** аминокапроновая кислота, сходная по своей химической структуре с аминокислотой лизином, являясь синтетическим ингибитором фибринолиза, способна конкурентно угнетать лизин и препятствовать его взаимодействию с профибринолизином; угнетать эффекты высвободившегося фибринолизина; повышать адгезию тромбоцитов, а также ингибировать кинины.
- **Фармакокинетика:** при приеме внутрь быстро всасывается в ЖКТ, достигая максимальной концентрации в плазме крови через 2-3 часа и выводится на 80% после внутривенного введения за 12 часов.
- **Побочные эффекты:** головокружение, тошнота, ортостат гипотензия, а при быстром в/в введении - гипотензия, брадикардия и экстрасистолия.



Ингибиторы фибринолиза

Амбен

- **Фармакодинамика:** оказывает тормозное влияние на активацию плазминогена, вследствие чего угнетается образование плазмина.
- **Фармакокинетика:** хорошо всасывается из ЖКТ, обнаруживается в крови через 8 часов (после приема внутрь) и 4 часа (после внутривенного введения), после в/в введения быстро приводит к наступлению непродолжительного (3 часа) эффекта, выводится из организма почками.
- **Побочные эффекты** сходны с таковыми у аминокaproновой кислоты



Ингибиторы протеолитических ферментов

Апротинин, лизинсодержащий пептид из легких крупного рогатого скота, подавляет фибринолиз на уровне свободного плазмина, тормозит действие трипсина, химотрипсина, калликрейна (поэтому применяется при остром панкреатите). Он снижает кровоточивость при многих оперативных вмешательствах, особенно полезен при экстракорпоральной циркуляции крови во время операций на сердце и пересадке печени. Апротинин часто вызывает аллергические реакции.



Средства, повышающие свертываемость крови

- **Фибриноген**, естественный белок организма (фактор свертывания I), который под действием тромбина образует нити фибрина. Применяют в/в при врожденной или приобретенной гипофибриногенемии (послеродовые крово-течения, биопсия печени, ДВС-синдром и т.д.). В ряде случаев может вызывать аллергические реакции.
- **Тромбин**, компонент крови образующийся из протромбина при активации его тромбопластином, применяется местно в виде губки для остановки кровотечений из ран и язв



Средства, повышающие свертываемость крови

- **Этамзилат**, вероятнее всего, увеличивает выделение тромбопластина из тромбоцитов, количество тромбоцитов, и главное, уменьшает проницаемость сосудистой стенки. Применяется при различных заболеваниях с симптомами кровоточивости, например, при капиллярных кровотечениях, обильных менструациях, во время хирургических операций. Может вызывать аллергические реакции, тошноту, головную боль и изредка гипотензию.
- **Фитоменадион (витамин К)** применяется на фоне кровоточивости на фоне заболеваний печени и нарушения всасывания витамина К из ЖКТ



Средства, применяемые при анемиях

- Анемия – клинико-гематологический синдром (заболевание), характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще с одновременным уменьшением количества эритроцитов, что ведет к развитию гипоксии тканей.
- Различают гипохромные и гиперхромные анемии. Первые могут быть следствием недостаточности железа в организме (железодефицитные анемии) или недостаточности других факторов (витаминов E, C, B₉, B₁₂ и пр.), необходимых для нормального кроветворения. Гиперхромные анемии — следствие недостатка в организме фолиевой кислоты или цианокобаламина (витаминов B₉ и B₁₂ соответственно).
- Различают и лекарственные вещества, применяемые для профилактики и лечения того или иного вида анемии



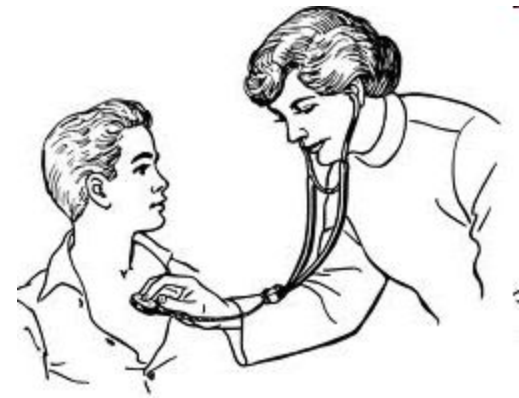
Классификация препаратов, применяемых при железодефицитной анемии

- Препараты железа
- пероральные: феррокаль, ферроплекс, ферроградумент
- парентеральные: эктофер, феррумЛек, ферковен
- Препараты кобальта: коамид
- Препараты эритропоэтина: эпоэтин альфа (рекомбинантный эритропоэтин)



Лечение железодефицитных анемий

- Обычно препараты железа назначаются внутрь в дозе 100-300 мг элементарного двухвалентного железа, назначение более 300 мг в сутки не приводит к увеличению его всасывания. Препараты железа назначаются за 1 час до еды или через 2 часа после еды.
- Лечение проводится до полной нормализации содержания гемоглобина (около 2 месяцев). Клиническое улучшение наступает уже через 2-3 дня от начала лечения.



Лечение железодефицитных анемий

Показания к назначению препаратов железа парентерально

- патология ЖКТ, нарушающая всасывание железа
- гастродуоденальные язвы
- непереносимость перорального приема
- необходимость быстрого насыщения организма железом перед операциями



Формула расчета количества парентерального железа:

$$\text{Железо (мг)} = (\text{Нв норма} - \text{Нв пациента}) \times \text{масса (кг)} \\ \times 0,221 + 1000$$

Это количество железа способно восстановить уровень гемоглобина и создать запас железа в 1000 мг.



Лечение железодефицитных анемий

Побочные эффекты при применении препаратов железа

- тошнота, рвота
- понос или запор
- боли в животе
- при парентеральном введении - флебиты и анафилактическая реакция (поэтому вначале вводится пробная доза 0,5 мл).



Отравление препаратами железа

При отравлении препаратами железа развивается

- некротическое поражение слизистой ЖКТ
- рвота,
- диарея с кровью,
- ацидоз,
- резкое ↓ АД , иногда кома.

В качестве антидота используется препарат дефероксамин (десферал).



Лечение железодефицитных анемий

- Препараты кобальта используются в случаях недостаточного эффекта от применения препаратов железа (при злокачественных опухолях, тяжелых инфекциях).
- Эритропоэтин применяется при анемии на фоне хронической почечной недостаточности и нарушении костномозгового кровообращения.



Лечение витамин В₁₂ и фолиеводефицитной анемии

- препараты витамина В₁₂ –
цианокобаламин, оксикобаламин
- препараты фолиевой кислоты –
кислота фолиевая



Средства, стимулирующие лейкопоз

- При легких формах лейкопений применяют производные пириимидина — **метилурацил (метацин)** и **пентоксил**. Оба препарата стимулируют синтез нуклеиновых кислот, белков, деление клеток, лейкопоз, регенерацию тканей (у больных с ожогами, переломами костей, длительно не заживающими ранами, язвами желудка и двенадцатиперстной кишки), повышают неспецифическую и специфическую резистентность организма к инфекции (но во время инфекции их нельзя применять, так как они могут быть утилизированы микроорганизмами, что будет способствовать их делению и дальнейшему развитию инфекционного заболевания).
- Прием этих препаратов может сопровождаться возникновением аллергических реакций в виде сыпей, головными болями, головокружением.



Средства, стимулирующие лейкопоз

- При более тяжелых формах лейкопений, возникающих, например, при лечении больных цитостатиками и лучевой терапией, применяют синтетический препарат лейкоген и рекомбинантные или очищенные человеческие колониестимулирующие факторы.
- Лейкоген — производное тиазолидин-декарбоновой кислоты. Он стимулирует лейкопоз при тяжелых его нарушениях, при агранулоцитозе, возникшем по разным причинам.
- Препарат противопоказан при лимфогранулематозе и лейкозах.



Средства, стимулирующие лейкопоз

- **Граноцит (ленограстим)** — рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, участвующий в продукции гранулоцитов, макрофагов, мегакариоцитов. Он индуцирует освобождение гранулоцитов из костного мозга, повышая их число в периферической крови, активирует фагоцитоз и цитотоксичность зрелых гранулоцитов.
- Граноцит устраняет миелосупрессию у больных, получающих цитостатики, укорачивает длительность лейкопении. В результате у больного повышается неспецифическая резистентность, реже возникают (или не возникают совсем) вторичные инфекции.
- Начинают его вводить на следующий день после окончания курса химиотерапии, до нее и во время этой терапии граноцит назначать нельзя. Вводят его подкожно или внутривенно 1 раз в сутки, продолжительность терапии до 28 дней. Необходим контроль числа лейкоцитов в крови.
- Нежелательные эффекты: лейкоцитоз, тромбоцитопения, иногда боли в мышцах и костях, боли на месте инфекции.



Средства, стимулирующие лейкопоз

- **Нейпоген (филграстим)** гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека. Высокоочищенный препарат. По механизму действия, показаниям к применению и нежелательным эффектам очень похож на граноцит. Его не рекомендуют при тяжелых заболеваниях почек и печени.



Средства, стимулирующие лейкопоз

- **Лейкомакс (молграмостим)** — рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Он увеличивает образование колоний и пролиферацию гранулоцитов, моноцитов, макрофагов. Он стимулирует фагоцитарную и цитотоксическую функцию зрелых гранулоцитов в отношении бактерий и клеток злокачественных опухолей.
- Применяют его при различных нейтропениях, апластической анемии, пересадке костного мозга, лейкопениях, связанных с инфекцией (в частности со СПИДом).
- Вводят лейкомакс под кожу или внутривенно, начиная через 24 ч после окончания курса химиотерапии. Дозы и режим применения зависят от характера заболевания.
- Препарат вызывает большое число различных нежелательных эффектов: нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, диарея, боли в животе), судороги, миалгия, головные боли, головокружения, парезы, спутанность сознания из-за повышения внутричерепного давления, нарушений мозгового кровообращения. Могут быть осложнения в функции сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, сердечная аритмия, сердечная недостаточность, отек легких, повышение капиллярной проницаемости, отеки, экссудативный перикардит. Могут быть аллергические реакции в виде сыпей, зуд;

