

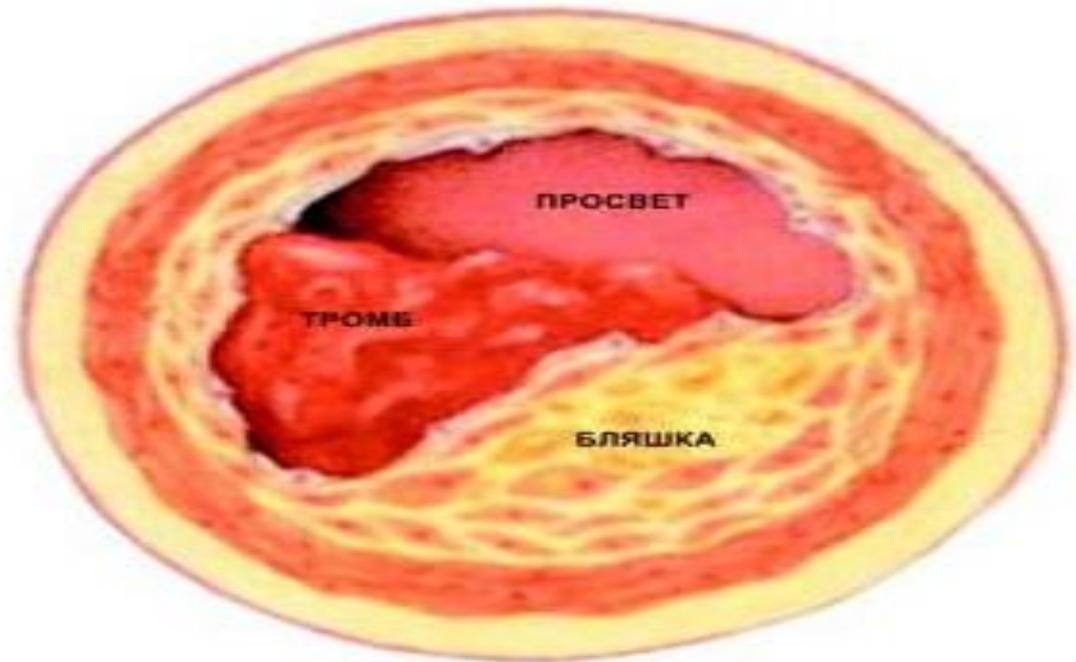


Средства, влияющие на систему крови

Лекция для студентов
стоматологического факультета

Лектор доцент Болотская Надежда
Витальевна

- Свертывающая = противосвертывающая = фибринолитическая системы.
-



-
- **Система свертывания:** тромбоциты и тромбоцитарные факторы (АДФ, ТХА₂, серотонин, тромбопластин, Са⁺⁺ и др.); плазменные факторы (протромбин, проконвертин, фибриноген и др.), тканевой тромбопластин.
 - **Противосвертывающая система:** эндотелиальные факторы (простациклин, тромбомодулин, оксид азота и др.); белки плазмы крови (антитромбины II и III, последний образует естественный антикоагуляционный комплекс - гепарин+ антитромбин III).
 - **Фибринолитическая система** представлена фибринолизином (плазмином), который образуется из профибринолизина (плазминогена).

Физиология свертывания крови

I. этап -Тромбоцитарный гемостаз - формирование тромбоцитарного «белого» тромба в сосудах мелкого и среднего калибра.

Спазм сосудов → скопление тромбоцитов и их адгезия.

Выделение из тромбоцитов АДФ, Са, серотонина, ТХА₂, ФАТ, эти активаторы взаимодействуют с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами на поверхности тромбоцитов, эти рецепторы чувствительны и к фибриногену → тромбоциты соединяются нитями фибрина → агрегация тромбоцитов.

В более крупных сосудах образуется фибринный тромб «красный»

- **II. этап -Плазменный гемостаз** состоит из 3 стадий:
-

- **1 стадия** – образование протромбиназы или активного тромбoplastина при участии плазменных факторов и ионов Ca.

- **2 стадия-** протромбиназа стимулирует образование тромбина из протромбина.

- **3 стадия-** тромбин стимулирует образование фибрина из фибриногена

- **III. этап -Ретракция сгустка**

- **IV этап – Лизис (рассасывание) тромба** при участии фибринолизина

Препараты при нарушении гемостаза:

I. Антитромботические (при тромбозах):

1. Антиагреганты
2. Антикоагулянты
3. Фибринолитики

II. Гемостатики (при кровотечениях):

1. Проагреганты
2. Прокоагулянты
3. Антифибринолитики (ингибиторы фибринолиза)

Антиагреганты -

- Уменьшают адгезию, агрегацию и дегрануляцию (разрушение) тромбоцитов → замедляется образование тромбоцитарного тромба, а в дальнейшем и фибринового тромба.

Агрегация во многом зависит от тромбоксан – простаглицлиновой системы.

Способствуют агрегации: ТХА, АДФ, серотонин, Са, ФАТ.

Угнетают агрегацию: ПЦ, ПГЕ, гепарин, АМФ, аденозин, NO(оксид азота).

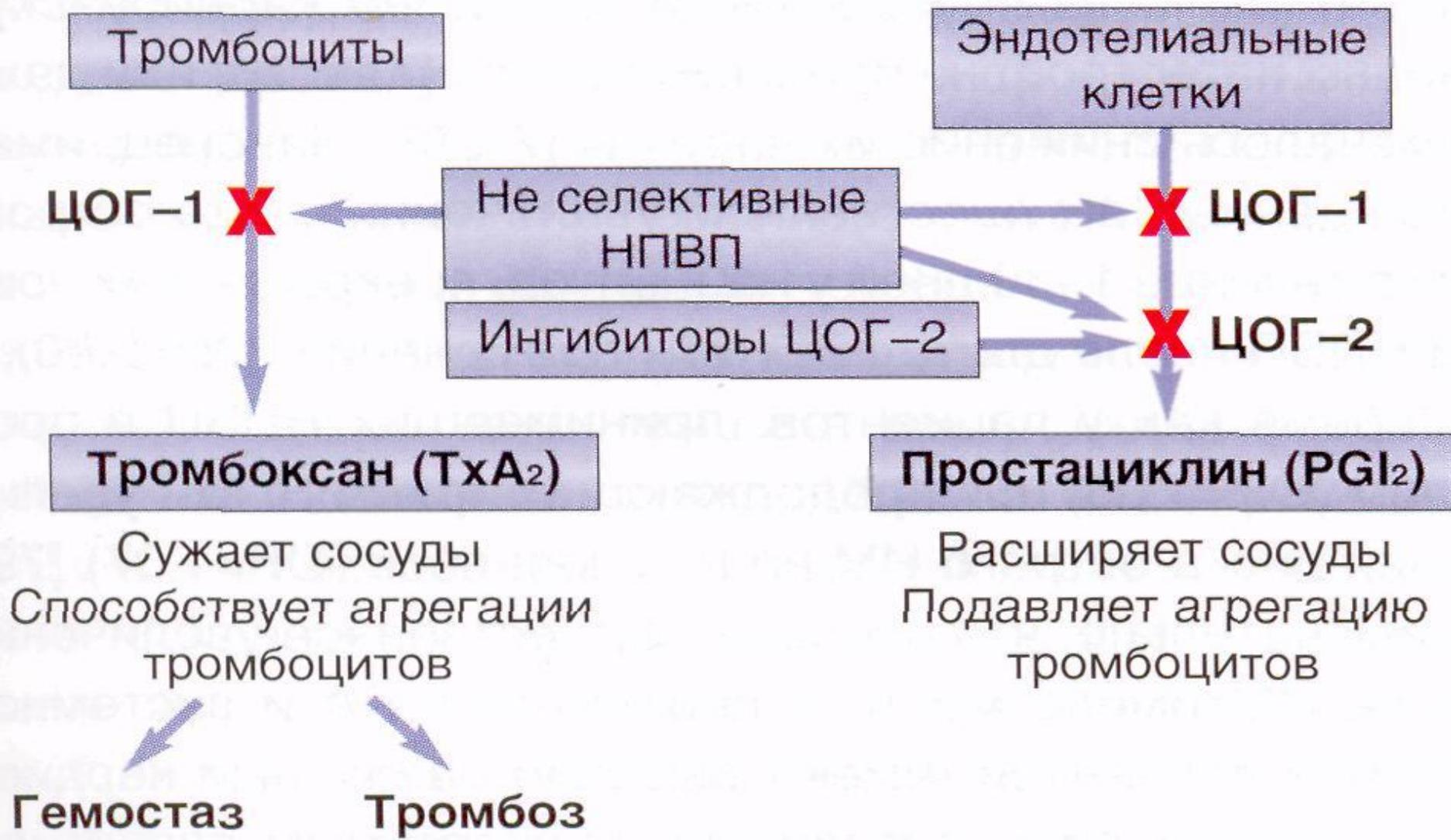


Рис. 2. Действие НПВП и ЦОГ-2 ингибиторов на синтезе ТхА₂ и PGI₂

Антиагреганты

I. Ингибиторы ЦОГ: Ацетилсалициловая кислота
(Аспирин, Аспирин-кардио, Кардиомагнил)

II. Блокаторы фосфодиэстеразы: Дипиридамол,
Пентоксифиллин (Трентал)

*III. Ср-ва, угнетающие связывание фибриногена с
гликопротеиновыми рецепторами:*

1. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов II b/III a:
Абциксимаб (Реопро)

2. Блокаторы рецепторов АДФ: Клопидогрел (Плавикс),
Тиклопидин (тиклид)

IV. Антагонисты кальция: Верапамил, Нифедипин

Ацетилсалициловая кислота

Механизм действия:

- ❑ Необратимо ингибирует ЦОГ-1 в тромбоцитах → ↓ синтез ТХА₂, активируется аденилатциклаза, ↑ уровень цАМФ, Са уходит в депо, тромбоциты теряют способность к адгезии и агрегации, понижается риск развития как белых, так и красных тромбов (возобновление синтеза ТХА₂ только через 5-7 дней).
- ❑ Снижается синтез ПЦ в эндотелии сосудов, но всего лишь на несколько часов (клетки эндотелия быстро ресинтезируют фермент).
- ❑ Таким образом преобладает подавляющее влияние на синтез тромбоксанов.
- ❑ В больших дозах уменьшает содержание в крови II, VII, IX, X факторов свёртывания.

-
- ❑ Применяется в дозе 75-325 мг 1 раз в 2 – 3 дня.
 - ❑ Может применяться длительное время для профилактики тромбозов при стенокардии, ИМ, ишемическом инсульте, атеросклерозе, тромбозе вен нижних конечностей, ГБ, мерцательной аритмии, АКШ, протезировании клапанов сердца, диабетических ангиопатиях.
 - ❑ **Осложнения:** аллергические реакции, ulcerogенность, кровоточивость.

Дипиридамо́л:

1. Блокирует аденозиндезаминазу, фермент, расщепляющий аденозин → аденозин накапливается, снижает агрегацию тромбоцитов и расширяет мозговые, коронарные, почечные, плацентарные сосуды.
2. Угнетает ф. ФДЭ → в тромбоцитах ↑уровень цАМФ, ↓содержание Са →снижается склонность тромбоцитов к склеиванию и выходу из них эндогенных агрегантов.

- По активности приближается к АСК и часто комбинируется с ней.
-

- В качестве а/агреганта применяется в небольших дозах (50- 75 мг), т.к. большие дозы (200 мг и выше) **могут вызвать синдром «обкрадывания» и приступ стенокардии у б-х ИБС**

- **Показания:**

- профилактика тромбозов при эндартериите, гломерулонефрите, осложнениях беременности, при нарушении мозгового и коронарного кровообращения.

Пентоксифиллин (трентал)

- Производное ксантинов. Блокирует ф. ФДЭ, препятствует агрегации тромбоцитов и эритроцитов.
- Повышает эластичность, **изгибаемость эритроцитов**, **облегчая их** прохождение через узкие капилляры, повышает устойчивость эритроцитов к гемолизу, **улучшает микроциркуляцию** при б-ни Рейно, облитерирующем эндартериите, диабетических ангиопатиях, тромбофлебитах. Препарат применяют также при нарушениях мозгового и коронарного кровообращения, нарушении трофики тканей (раны, язвы).

Клопидогрел (плавикс)

□ **Механизм действия:**

1. Необратимо блокирует пуриновые АДФ-рецепторы на тромбоцитах, в результате не активируются гликопротеиновые рецепторы.
2. Нарушает взаимодействие фибриногена и фибрина с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, снижая их агрегацию.
3. Снижает пролиферацию клеток мышечного слоя сосудов
4. Повышает эластичность эритроцитов, снижает уровень фибриногена в крови и вязкость крови.

-
- ❖ Является пролекарством, в печени образуется активный метаболит, действие развивается постепенно, достигая максимума лишь на 3-4 сутки, поэтому для экстренных ситуаций не годится. Эффект сохраняется 7 дней после отмены.
 - ❖ Назначают внутрь 1 раз в день для профилактики тромбообразования в постинфарктном периоде, при стенокардии, при атеросклерозе мозговых и периферических сосудов.

Тиклопидин (тиклид)

По фармакокинетике и фармакодинамике похож на клопидогрел, но уступает по активности (примерно в 6 раз менее активен) и часто вызывает осложнения, особенно со стороны крови (лейкопения, тромбоцитопения, иногда апластическая анемия).

Поэтому является препаратом второго выбора при неэффективности и непереносимости АСК при нарушениях мозгового кровообращения и нестабильной стенокардии.

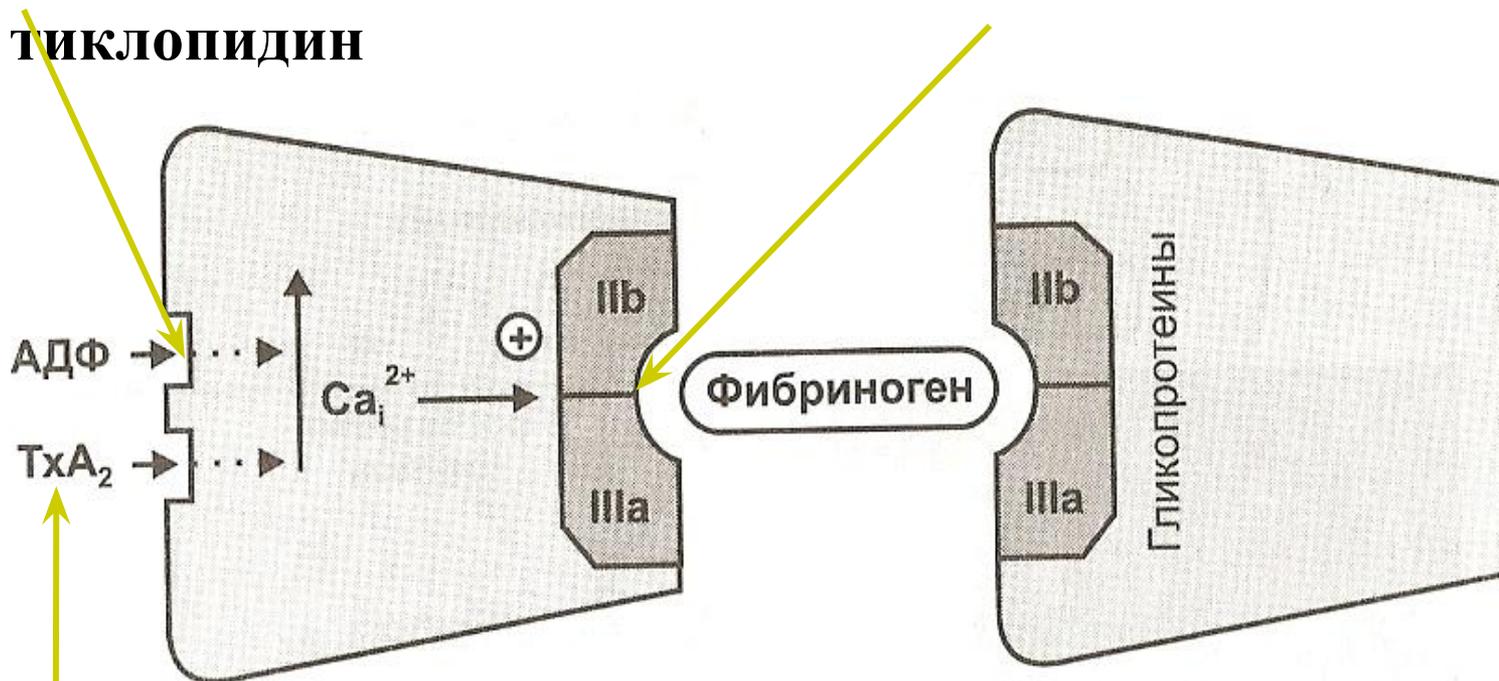
Абциксимаб (Реопро)

- Антиагрегант нового поколения- препарат моноклональных антител к **гликопротеинам IIb/IIIa**.
- **Блокирует рецепторы гликопротеинов IIb/IIIa**. При этом невозможно объединение тромбоцитов с помощью фибриногена на последнем этапе агрегации.
- Действует коротко, вводится в/венно в неотложных случаях как дополнение к АСК и гепарину (АКШ, ангиопластика, тромболизис).

Механизм действия антиагрегантов

Клопидогрел,
тиклопидин

Абциксимаб



Ацетилсалициловая кислота

Блокаторы ф.ФДЭ –
дипиридамол, пентоксифиллин

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

1. Прямые

1. Гепарин, Надропарин кальций
(низкомолекулярный гепарин)

2. *Блокаторы Ха-фактора:*

Фондапаринукс (Арикстра),

Ривароксабан (Ксарелто)

Апиксабан (Эликвис)

3. Гирудин, Лепирудин

4. Натрия гидроцитрат

2. Непрямые

Варфарин

Прямые антикоагулянты инактивируют готовые факторы свертывания крови, действуют и *in vivo* и *in vitro*

- **Гепарин (Г.)** – естественный компонент противосвертывающей системы, образуется в тучных клетках (в основном в тканях печени и легких). Препарат получают из слизистой кишок свиней и легких крупного рогатого скота.
- **Г.** – кислый мукополисахарид с молекулярной массой 15-20 тыс. Д. Содержит остаток серной кислоты, что придает молекуле **Г.** отрицательный электрический заряд, который способствует взаимодействию **Г.** с положительно заряженными факторами свертывания

Механизм действия Г. (вмешивается во все фазы образования фибринного тромба)

- 1) Анионным «-» центром Г. связывается с катионным «+» центром антитромбина III, повышая его активность в 1000 раз, в результате снижается активность IIa, IX-XIII факторов свёртывания и угнетается переход протромбина в тромбин. Активированный антитромбин III связывается с тромбином → метатромбин → угнетается переход фибриногена в фибрин.

- 
- 2) Связывается с гепариновыми рецепторами эндотелия сосудов и тромбоцитов, придаёт им «-» заряд. Они отталкиваются друг от друга, сни↓ агрегация и адгезия тромбоцитов, из них умень↓ выход тромбопластина и его активация.
 - 3) Г. в больших дозах может активировать фибринолиз (ингибирует антиплазмин), способствуя растворению тромба.

Т. обр., Г. выступает в качестве антикоагулянта, антиагреганта и фибринолитика.

Критерии эффективности гепарина:

- *время свёртывания крови, которое может увеличиться в 2-2,5 раза (11-14 мин).*
- *АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время – $N = 28-45$ сек.). При лечении должно удлиниться в 1,5-2 раза.*

Дозируют в ЕД. 1 ЕД – кол-во Г., кот. необходимо для удержания 1 мл крови в жидком состоянии в течении суток. В 1 мг гепарина = 130 ЕД.

Вводят в/в, эффект сразу, длится до 4 – 5 часов.

В/м, п/к (эффект через 30 мин, сохраняется до 8 – 12 часов).

Используется наружно (мазь, гель) при тромбофлебитах.

Показания к применению гепарина как антикоагулянта

- Применяют Г. для профилактики и лечения тромбозов и тромбоемболий различной локализации, как венозных, так и артериальных:
- 1.ТЭЛА (тромбоемболия легочной артерии)
- 2. ОИМ
- 3.Тромбоз глубоких вен нижних конечностей
- 4. Ангиопластика и протезирование клапанов сердца
- 5. Нарушения мозгового кровообращения
- 6. ДВС- синдром
- 7. Тромбоемболические заболевания у беременных
- 8. Местно при тромбофлебите (мазь, гель «Лиотон», «Тромблесс» и др.).

Другие эффекты гепарина.

Противоатеросклеротическое д-ие

(↓ содержание холестерина и ЛПНП, активирует липопротеинлипазу, препятствует отложению липидов в сосудистой стенке).

- **Противовоспалительное действие** (угнетает гиалуронидазу в сосудистой стенке, по↑ ее прочность, ↓проницаемость и экссудацию).
- **Расширяет** коронарные, почечные сосуды, умеренно ↓ АД, улучшает микроциркуляцию в тканях.
- **Антагонист альдостерона** (↓ его синтез) → повышает диурез.
- **Противоаллергическое д-ие** (связывает гистамин и удерживает его в тучных клетках, угнетает систему комплемента и нарушает процесс кооперации Т- и В-лимфоцитов).

-
- Таким образом, Г. можно также применять при:
БА, коллагенозах, нефритах, пневмониях,
гиперальдостеронизме, гнойном менингите.

 - При острых тромбозах – в/в по 15-20 тыс. ЕД
каждые 4 часа

 - В составе схемы лечения – п/к по 5 тыс. ЕД
2 раза в день

Побочные эффекты Гепарина

- Геморрагический синдром, возможны кровотечения. **Антидот при передозировке гепарина – Протамина сульфат** (белок из молок осетровых рыб, имеющий **большой положительный заряд**). Вводят в/в, 1 мг препарата нейтрализует примерно 100 ЕД гепарина.
- Тромбоцитопения.
- Синдром отмены (**рикошетный тромбоз**). Поэтому отменяют Г. постепенно снижая дозу с одновременным назначением **НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ за 2-3 дня до отмены гепарина.**
- Аллергия.
- Остеопорозы (Г. является кофактором паратгормона).

Низкомолекулярные гепарины

Надропарин Са (фраксипарин)

- Имеют мол. массу в среднем 4-5 тыс. Д., получают ферментативной деполимеризацией высокомолекулярного гепарина.
- Блокируют Ха ф., ↓ образование тромбина, но не инактивируют уже образовавшийся тромбин (IIa ф.), поэтому практически не влияют на время свертывания и реже вызывают кровотечения и тромбоцитопению. Действует в комплексе с АТ-3.



ФРАКСИПАРИН® 0,3 мл

2 850 IU АХа/0,3 мл

Кальция надропарин



Раствор для инъекций - подкожно
интраваскулярное применение при гемодиализе

10 предварительно наполненных однодозовых шприцев

Низкомолекулярные гепарины

Показания:

- Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий, особенно в хирургической и ортопедической практике.
- Профилактика гемокоагуляции при гемодиализе.
- Вводят п/к в складку живота 1-2 раза в день (д-ют 12-24 часа). Биодоступность 90% (а у Г. при п/к – 30%)

- **Фондапаринукс** — синтетический пентасахарид, ингибитор фактора Ха. Вводится п/к 1 раз в день.
- **Ривароксабан, апиксабан** - селективные прямые ингибиторы фактора Ха для приема внутрь 1-2 раза в день. Для их действия антитромбин Ш не нужен.



Натрия гидроцитрат

- Применяется для консервирования донорской крови в виде 4-5% р-ра.
- В крови связывает Ca^{++} → Са цитрат → Са исключается из процессов образования тромба.
- Нельзя применять *in vivo* → цитратный шок (↓АД, ↓ССС, угнетение дыхания)
- При переливании >500 мл цитратной крови, на каждые последующие 250 мл добавляют 5 мл 10% р-ра CaCl_2

Гирудин – содержится в слюнных железах медицинских пиявок.

Образует стабильный комплекс с активным центром тромбина, инактивирует его.

Тормозит переход фибриногена в фибрин.

Уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Лепирудин - рекомбинантный препарат гирудина.

Вводят в/в при нестабильной стенокардии, тромбозах глубоких вен н/конечностей, как дополнительное средство при ОИМ.



Непрямые антикоагулянты – синтетические препараты. Не влияют на готовые факторы свертывания, а угнетают их образование в печени, действуют только *in vivo*.

- **Механизм действия:**
- Имеют структурное сходство с витамином К и действуют как его антагонисты.
- Блокируют фермент эпоксидредуктазу, *препятствуя переходу неактивной (эпоксидной) формы вит. К в активную (хиноновую).*
- ***В результате:*** в печени угнетается синтез 4-х профакторов свертывания : II (протромбин), VII (проконвертин), IX (антигемофильный глобулин) и X (тромботропин).

Производное монокумарина

✓ Варфарин

- Применяется внутрь в табл., всасывание - 95%, латентный период – 1-3 дня, действует до 3-5 дней (действие не начнется, пока не израсходуются готовые факторы в крови).

На 90% связывается с белками плазмы, медленно выводится, кумулирует.

□ Критерии эффективности терапии:

- **Протромбиновый индекс** должен быть в пределах 40-50% (МНО- международное нормализованное отношение протромбинового времени больного к таковому донора – в норме 100%)
- **Протромбиновое время** (время перехода протромбина в тромбин, в N-18 сек.) может удлиниться в 2-2,5 раза.
- **Исследование мочи на гематурию.**

Показания к применению

- Профилактика и длительное лечение венозных тромбозов и тромбофлебитов.
- Профилактика тромбозов в послеоперационном периоде, при ИМ, митральном стенозе с мерцательной аритмией.
- Профилактика «рикошетного» тромбоза при отмене гепарина.

Побочные эффекты

- Геморрагический синдром с повышенной
кровоточивостью (десневые, носовые, маточные,
желудочные кровотечения).
- **Капилляротоксическое действие** - по↑
ломкость и проницаемость сосудов (гематурия,
синяки, петехии).
- Антидоты: препараты **витамина К**:
Фитоменадион (К1)
Менадиона натрия бисульфит (К3)
Вместе с ними применяют витам. С и Р (аскорутин),
препараты Са.

-
- **Тератогенное действие.** Геморрагические нарушения и нарушения формирования лицевого скелета у плода. П/п – **беременность.**
 - Лейкопения.
 - Нарушение функции печени.
 - Аллергия
 - «Рикошетный» тромбоз при резкой отмене.

Противопоказания для антикоагулянтов

**Состояния и заболевания, кот. могут
осложниться кровотечениями:**

ЯБЖ, почечно-каменная болезнь, гепатиты,
цирроз печени, злокачественные
новообразования, гемофилия,
беременность (по жизненным показаниям
можно гепарин).

Фибринолитики

- Это препараты, лизирующие уже образовавшиеся тромбы, действуют на свежие тромбы до момента их организации.
- Различают фибринолитики прямого и непрямого действия.
- Прямой ф/литик Фибринолизин является протеолитическим ферментом, который прямо лизирует фибринный тромб. Однако он недостаточно активен, т.к действует только на поверхности тромба, часто вызывает кровотечения и в настоящее время не применяется.

Непрямые фибринолитики

- Эти препараты стимулируют превращение профибринолизина в фибринолизин, и действуют как на поверхности тромба, так и внутри его.

-Стрептокиназа

-Урокиназа

-Алтеплаза

Стрептокиназа - продукт жизнедеятельности гемолитического стрептококка

Механизм действия:

- Стимулирует активатор перехода профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин).
- В плазме разрушает фибриноген → ↓ агрегация тромбоцитов.
- Продукты распада фибриногена и фибрина угнетают свертывание крови, вызывают умеренное сосудорасширяющее и бронхолитическое действие, улучшают перфузию миокарда.

Вводят Стрептокиназу в/в капельно в течение 16-18 часов при свежих артериальных и венозных тромбозах.

Применяют при

ОИМ (первые 4-6 часов), ТЭЛА, тромбозах сосудов сетчатки глаза, периферических артериальных тромбозах, тромбозах глубоких вен, тромбозах сосудистых шунтов и протезов сердечных клапанов.

Наиболее чувствительны к С. свежие венозные тромбы (применение оправдано в течение 1-3 суток), артериальные тромбы лизируются только в первые часы.

Побочное действие:

- кровотечения (антагонист - аминокaproновая кислота)
- аллергические реакции как результат наличия в крови антител к стрептококку. Поэтому повторный курс возможен не ранее 3-6 месяцев.

Алтеплаза – фибринспецифический активатор плазминогена



Алтеплаза (Актилизе) – тканевой активатор профибринолизина (ТАП)

Алтеплаза - тканевой активатор плазминогена (профибринолизина)

- Получают методом генной инженерии. После введения в кровь быстро соединяется с фибрином тромба, переводя плазминоген (профибринолизин) в плазмин (фибринолизин) внутри тромба и на его поверхности.
- Не вызывает активации системного фибринолиза, действует только в условиях тромба.
- По активности превосходит стрептокиназу. Редко вызывает кровотечения, не вызывает аллергии. Поэтому ее можно вводить повторно. Препарат значительно снижает смертность при остром инфаркте миокарда, ТЭЛА, ишемическом инсульте.

Гемостатики

▣ Прокoагулянты

А. Прямого действия – тромбин, фибриноген

Б. Непрямого действия – Менадиона натрия бисульфит (Викасол)

▣ Проагреганты: Кальция хлорид, Кальция глюконат, Этамзилат

▣ Ингибиторы фибринолиза: Аминокапроновая кислота, Апротинин (контрикал)

Прямые прокоагулянты

Тромбин – активный протеолитический фермент,

получают из крови доноров, дозируют в ЕД.

Механизм: Переводит **фибриноген в фибрин** и активирует ретракцию фибринового тромба.

Используют только местно для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений при операциях на костях, печени, черепно-мозговых операциях, при десневых кровотечениях, кровотечениях из лунки зуба (пропитывают тампон, накладывают его на кровоточащую рану).

Можно вводить внутрь при желудочных кровотечениях и кровотечениях из вен пищевода, ингаляционно – при легочных кровотечениях.

Фибриноген – белок из крови доноров.

Механизм: Под влиянием тромбина фибриноген переходит в фибрин с образованием фибринового тромба

Применяют **местно** в виде пленок для остановки капиллярных кровотечений.

В/венно для остановки кровотечений, связанных с недостатком фибриногена в крови: ДВС-синдром, отслойка плаценты, после операций (простата, легкие), при передозировке фибринолитиков.

Менадиона натрия бисульфит (викасол)– синтетический водорастворимый препарат витамина К3.

- Непрямой антикоагулянт, кот. способствует синтезу в печени II (протромбин), VII(проконвертин), IX и X факторов свертывания.
- Д-ие начинается через 18-24 часа при приеме внутрь, и через 2-4 часа при в/м. Эффект сохраняется 1-2 дня.
- Оказывает антиэкссудативное (противовоспалительное) действие.
- Обладает антигипоксантной активностью.
- Повышает эластичность сосудистой стенки и снижает ее проницаемость.
- Повышает тонус и сократимость матки.

Показания:

- Хронические кровотечения при ЯБЖ, геморроидальные, носовые, маточные кровотечения.
- Профилактика кровотечения при родах.
- Передозировка непрямым антикоагулянтам
- Повышенная кровоточивость при гипопротейнемии: гепатиты, цирроз печени.
- Гемморагический диатез (вместе с вит. С и Р)
- **Осложнение**: гемолиз эритроцитов при в/в введении.

Антифибринолитики (ингибиторы фибринолиза)

Непрямые:

- ✓ К-та аминокaproновая

Прямые:

- ✓ Апротинин (Контрикал)

Аминокапроновая кислота (АКК)

- Синтетический препарат. Вводят **в/в капельно** или **внутрь** в порошках, запивая сладкой водой.
- **Механизм:** 1) **ингибирует активатор профибринолизина**, нарушая его переход в фибринолизин (плазмин).
- 2) **инактивирует плазмин**, поэтому распада фибрина не происходит и тромб сохраняется, что приводит к остановке кровотечения.
- Стимулирует тромбопоэз.
- Обладает противовоспалительной, десенсибилизирующей и иммуносупрессивной активностью.
- Повышает обезвреживающую функцию печени

Показания:

- Передозировка фибринолитиков

- Кровотечения при повышении фибринолиза: операции на желудке, предстательной, щитовидной, поджелудочной железах, легких.
- Отслойка плаценты.
- Массивные переливания крови
- Цирроз печени. Острый панкреатит.

Осложнения: аллергия, диарея, тошнота, головокружение

Апротинин

- **Апротинин (Контрикал)** – прямой антифибринолитик, получаемый из легких убойного скота. Вводится только в/венно. Непосредственно ингибирует фибринолизин, а так же и другие протеолитические ферменты (трипсин, калликреин)
- Показания как и у АКК.
- **Побочное д-е:** аллергические реакции (чужеродный белок).

Проагреганты

- **Кальция хлорид**- стимулирует адгезию и агрегацию тромбоцитов, активирует протромбин и фибриноген, участвует в образовании тромбоцитарных и фибриновых тромбов.
- Снижает проницаемость сосудов и экссудацию. Вводится внутрь и в/в (медленно!). Показан при кровотечениях (легочных, желудочных, носовых), а также после переливания больших количеств цитратной крови.
- **Раздражает ткани** - при попадании под кожу может вызвать некроз, при приеме на голодный желудок возможна рвота.

Этамзилат (дицинон)

- Стимулирует агрегацию тромбоцитов, угнетая синтез простациклина в стенке сосудов, ускоряет образование тканевого тромбопластина, снижает проницаемость сосудов.
- Показан при капиллярных и паренхиматозных кровотечениях, тромбоцитопении и диабетических ангиопатиях.
- В/в – эффект ч/з 5-15 мин., макс.- 1-2 часа, сохраняется до 6 часов. Внутрь – ч/з 3 часа.
- Редко вызывает осложнения, но м.б. головная боль, головокружения, понижение АД.

Препараты, влияющие на кроветворение

□ Препараты, стимулирующие эритропоэз

I. Для лечения гипохромных анемий:

Препараты железа:

- Ферроплекс и Сорбифер дурулес (железа сульфат + аскорбиновая кислота) – драже для приема внутрь;
- Ферковен (сахарат железа + глюконат кобальта) – раствор для в/в введения;
- Феррум Лек (железа гидроксид+мальтоза) – в/в и в/м.

II. Для лечения гиперхромных анемий:

- Цианокобаламин (витамин В12) – п/к, в/м, в/в;
- Фолиевая кислота (витамин Вс) – табл. внутрь.

III. Для лечения анемий любого генеза

- Эпоэтин – альфа – п/к и в/в.
- **Препараты, стимулирующие лейкопоз**
 - Метилурацил – табл., суппозитории, мазь.
 - Натрия нуклеинат – порошок для приема внутрь.
 - Молграмостим – в/в.

Гипохромные анемии развиваются при недостатке железа

□ **Причины:**

- нарушение всасывания;
- повышенная потребность (беременность, лактация, детский возраст, инфекции);
- массивные или хронические длительные кровотечения.

Проявляется: число эритроцитов, ретикулоцитов, содержание гемоглобина снижаются, цветной показатель ниже нормы.

- Препараты для приема внутрь содержат в основном Fe^{++} , а для парентерального введения Fe^{+++} . В ЖКТ всасывается Fe^{++} , переводит Fe^{+++} в Fe^{++} аскорбиновая кислота. Молекулярное железо в ионизированную форму переводит соляная кислота. *Значит, обе эти кислоты необходимы для нормального всасывания железа.*
- При недостатке железа в организме всасывание увеличивается, при избытке — уменьшается.

- 
- В организме железо идет на образование эритроцитов, гемоглобина, миоглобина, и других ферментов, содержащих железо. Частично депонируется в печени, селезенке, костном мозге.
-

- *При лечении обязателен контроль за картиной крови:*

Эффект развивается медленно: через 4-6 дней увеличивается количество ретикулоцитов, через 7-10 дней – эритроцитов, полное восстановление эритроцитов, цветного показателя и гемоглобина - через месяц; насыщение депо – через 3-4 месяца.

Побочные эффекты

□ **Со стороны полости рта:**

Гингивит, стоматит, черная кайма сульфидного железа на десневом крае, металлический привкус во рту.

□ **ЖКТ:**

Боли, дискомфорт, анорексия, нарушение перистальтики, запор, т.к. сульфат железа связывается с сероводородом, а он является естественным стимулятором перистальтики кишечника.

Препараты железа для парентерального введения

- Их применяют, если:
 1. Нарушено всасывание Fe^{++} в кишечнике;
 2. Пациент не переносит препараты для приема внутрь;
 3. Необходимо быстро восполнить недостаток железа.
- *Нельзя применять одновременно препараты и внутрь и парентерально, т.к. избыток железа – это «сосудистый яд», повышается проницаемость сосудов, сосуды расширяются, АД снижается вплоть до коллапса.*

Гиперхромные анемии

- связаны с нарушением баланса витамина В12 и фолиевой кислоты – они участвуют в качестве коферментов в образовании пуриновых и пиримидиновых оснований и синтеза нуклеиновых кислот. При их дефиците нарушен синтез РНК, ДНК, процесс нормального деления и созревания клеток, в том числе эритробластов.

Эритропоэз нарушается, в периферическую кровь поступают незрелые предшественники эритроцитов – мегалобласты, которые содержат большое количество железа (цветной показатель выше нормы), но не способны к переносу кислорода.

Цианокобаламин показан при

мегалобластических анемиях (пернициозная анемия).

Причина: нарушение всасывания витамина, например, после резекции желудка, т.к. отсутствует фактор Кастла.

- **Фолиевую кислоту** применяют при макроцитарной анемии (злокачественное малокровие).

Назначают только вместе с витамином B12.

- **Причина:** недостаток поступления (алиментарная), анемия беременных, недоношенные дети, медикаментозная анемия.

- 
- При применении этих препаратов

восстанавливается нормальная картина крови, снижается до нормы цветной показатель, увеличивается продолжительность жизни эритроцитов. Устраняются сопутствующие неврологические нарушения, изменения со стороны слизистой полости рта и языка.
 - **Фолиевую кислоту** назначают также при лейкопениях, гипотрофиях, т.к. активизирует лейкопоэз и стимулирует синтез белка в организме.
 - *Является антагонистом ГАМК, в больших дозах стимулирует ЦНС, может вызвать возбуждение и судороги.*

ЭПОЭТИН альфа

- **Рекомбинантный эритропоэтин человека, созданный методом генной инженерии.**
-

Стимулирует пролиферацию и дифференцировку красных клеток крови, что влечет за собой увеличение числа эритроцитов в периферической крови, а также оптимизирует в них содержание гемоглобина.

- **Показания:**



гипо- и апластические анемии (при хронической почечной недостаточности; у недоношенных детей; при СПИДе; у онкологических больных);



гипохромные анемии совместно с препаратами железа;



гиперхромные анемии совместно с цианокобаламином и фолиевой кислотой;



подготовка пациентов с анемией к операции с ожидаемой массивной кровопотерей.

Стимуляторы лейкопоэза

- **Метилурацил, пентоксил, натрия нуклеинат** – стимулируют эритро- и особенно лейкопоэз, а также процессы клеточного и гуморального иммунитета. Обладают анаболической и противовоспалительной активностью, ускоряют процессы клеточной регенерации.
- **Механизм действия:** 1) угнетают деполимеразы нуклеиновых кислот, т.е. их распад; 2) стимулируют синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, нуклеиновых кислот, а, следовательно, белков.
- **Показания:**
 - легкая форма лейкопении;
 -  иммунодефицитные состояния (повышают выработку антител, интерферона, активность фагоцитоза);
 -  плохо заживающие раны, язвы, ожоговые поверхности.

Молграмостим- фактор роста, регулирующий лейкопоз

- **Представляет собой человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.**
 - Стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов, т.е. клеток, участвующих в иммунных реакциях, в фагоцитозе, продукции цитокинов. Они защищают организм от вирусов, бактерий, грибов, паразитов, опухолевых клеток.
 - Также препарат является кофактором эритропоэтина, значит регулирует и эритропоз.
- **Показания:** 1) лейкопении (в том числе тяжелые), возникающие при противоопухолевой терапии, СПИДе, тяжелых инфекциях, пересадке костного мозга);
2) апластическая анемия.

В стоматологии данные препараты применяются:

□ Антитромбоцитарные:

- для профилактики и лечения тромбозов лицевых вен и кавернозного синуса.
- для профилактики тромбообразования после проведения операций в ЧЛО.

Гемостатики:

- профилактика и остановка кровотечения при удалении зубов и при проведении других процедур в ЧЛО.