

Лекарственные средства, влияющие на кроветворение, агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз

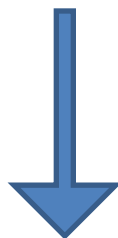
**Заведующий кафедрой
общей и клинической фармакологии**

Любовь Валерьевна Ловцова

Учебная цель:

разобрать классификацию, механизм действия, фармакологические эффекты, показания к применению, побочные эффекты и противопоказания к применению лекарственных средств, влияющих на кроветворение, агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз

Лекарственные средства, влияющие на систему крови



1. Лекарственные средства, влияющие на гемопозэз
2. Лекарственные средства, влияющие на гемостаэз

Учебные вопросы

1. **Лекарственные средства, влияющие на кроветворение.**
Классификация. Механизм действия. Фармакологические эффекты. Показания к применению. Побочные эффекты. Противопоказания к применению.

2. **Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз.** Классификация. Механизм действия. Фармакологические эффекты. Показания к применению. Побочные эффекты. Противопоказания к применению.
 - 2.1. **Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов:**
 - Антикоагулянты
 - Антиагреганты
 - Фибринолитические средства
 - 2.2. **Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики):**
 - Средства, повышающие свертывание крови

1. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

```
graph TD; A[1. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение] --> B[Лекарственные средства, влияющие на эритропоэз]; A --> C[Лекарственные средства, влияющие на лейкопоэз];
```

Лекарственные средства, влияющие на эритропоэз

Лекарственные средства, влияющие на лейкопоэз

Лекарственные средства (ЛС), влияющие на эритропоэз

ЛС,
стимулирующие эритропоэз

1. Применяемые при гипохромной анемии:
 - препараты **железа**
 - препараты **кобальта**
 - препараты **цитокинов** (эритропоэтинов)
2. Применяемые при гиперхромной анемии:
 - препараты **витаминов**

ЛС, тормозящие эритропоэз

противоопухолевые средства



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Железодефицитная анемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **D50, D50.0, D50.1, D50.8, D50.9, E61.1, O99.0**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Возрастная категория: **Взрослые, Дети**

Пересмотр не позднее: **2023**

ID: **669**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное гематологическое общество**
- **Национальное общество детских гематологов, онкологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Препараты железа

```
graph TD; A[Препараты железа] --> B[Препараты железа для перорального применения]; A --> C[Препараты железа для парентерального введения];
```

**Препараты
железа для
перорального
применения**

**Препараты
железа для
парентеральног
о введения**

Препараты железа для перорального применения

1. Пероральные препараты двухвалентного железа

(ионные, солевые):

- односоставные:

железа сульфат, железа фумарат, железа глюконат,

- комбинированные: железа сульфат/кислота

аскорбиновая,

железа сульфат/аминокислота серин

2. Пероральные препараты трехвалентного железа

(неионные)

- односоставные: железа (III)

гидроксидполимальтозный комплекс,

- комбинированные: железа (III)

гидроксидполимальтозный комплекс/кислота

фолиевая

Препараты железа для парентерального введения

1. Парентеральные препараты трехвалентного железа (железа (III) гидроксид сахарозный комплекс)



Таблица 1. Основные пероральные препараты, применяемые для лечения железодефицитной анемии, и содержание в них элементарного железа

Препарат	Состав препарата (в 1 драже, 1 таблетке, в 1 мл капле или сиропа)	Форма выпуска и дозировка	Содержание элементарного железа
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 47,2 мг, D, L-серин 35,6 мг, глюкоза и фруктоза 151,8 мг, калия сорбат 1 мг в 1 мл капле	Капли для приема внутрь. Грудные дети-10-15 капель 3 раза в сутки; дети дошкольного возраста-25-35 капель 3 раза в сутки; дети школьного возраста-50 капель 3 раза в сутки	Fe ²⁺ : 9,48 мг в 1 мл
Железа сульфат + серин	Железа сульфат 171 мг, D, L-серин 129 мг, глюкоза, фруктоза в 5 мл сиропа	Сироп, 100 мл во флаконе. Для детей старше 2 лет и взрослых -5 мл на 12 кг массы тела; дети школьного возраста-3 мл 1-2 раза в сутки	Fe ²⁺ : 34 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат ^{1,2}	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет по 1-3 табл. в сут.	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат + Фолиевая кислота	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг, фолиевая кислота 0,35 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в блистере, по 3 блистера в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа сульфат	Железа сульфат 256,3 мг, мукопротеоза 80 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые оболочкой, 10 таблеток в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 80 мг
Железа глюконат + Марганца глюконат + Меди глюконат	В 10 мл раствора содержится: 50 мг глюконата железа, 1,33 мг глюконата марганца, 0,7 мг глюконата меди, глицерол, глюкоза, сахароза, лимонная кислота, цитрат натрия и др.	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл, по 20 шт. в упаковке	Fe ²⁺ : 5 мг в 1 мл
Железа фумарат + Фолиевая кислота	Фумарат железа 154 мг, фолиевая кислота 0,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 3 блистера в упаковке	Fe ²⁺ : 50 мг в 1 капсуле
Железа сульфат + Аскорбиновая кислота	Железа сульфат 50 мг, аскорбиновая кислота 30 мг	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в упаковке 30-50 шт.	Fe ²⁺ : 100 мг в 1 драже
Ферлатум	Железа протеин сукциниллат (код В03АВ09 по классификации АТХ) 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe ²⁺ : 40 мг в 15 мл
Поливитамины минералы +	Железа препараты, в комбинации с поливитаминами (код В03АЕ03 по классификации АТХ), включающие железа сульфат 150 мг, аскорбиновую кислоту 50 мг, рибофлавин 2 мг, тиамин 2 мг, никотинамид 15 мг, пиридоксин 1 мг, кальция пантотенат 2,5 мг	Капсулы, 10 капсул в блистере, 1 блистер в упаковке	Fe ²⁺ : 45 мг в 1 капсуле
Железа (III) гидроксид полимальтозат ^{1,2}	Железа (III) гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe ³⁺ : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат ^{1,2}	Железа (III) гидроксид полимальтозат 200 мг	Сироп, 200 мг – 5мл. 100 мл во флаконе	Fe ³⁺ : 10 мг в 1 мл



Клинические рекомендации

ЖДА - 2021

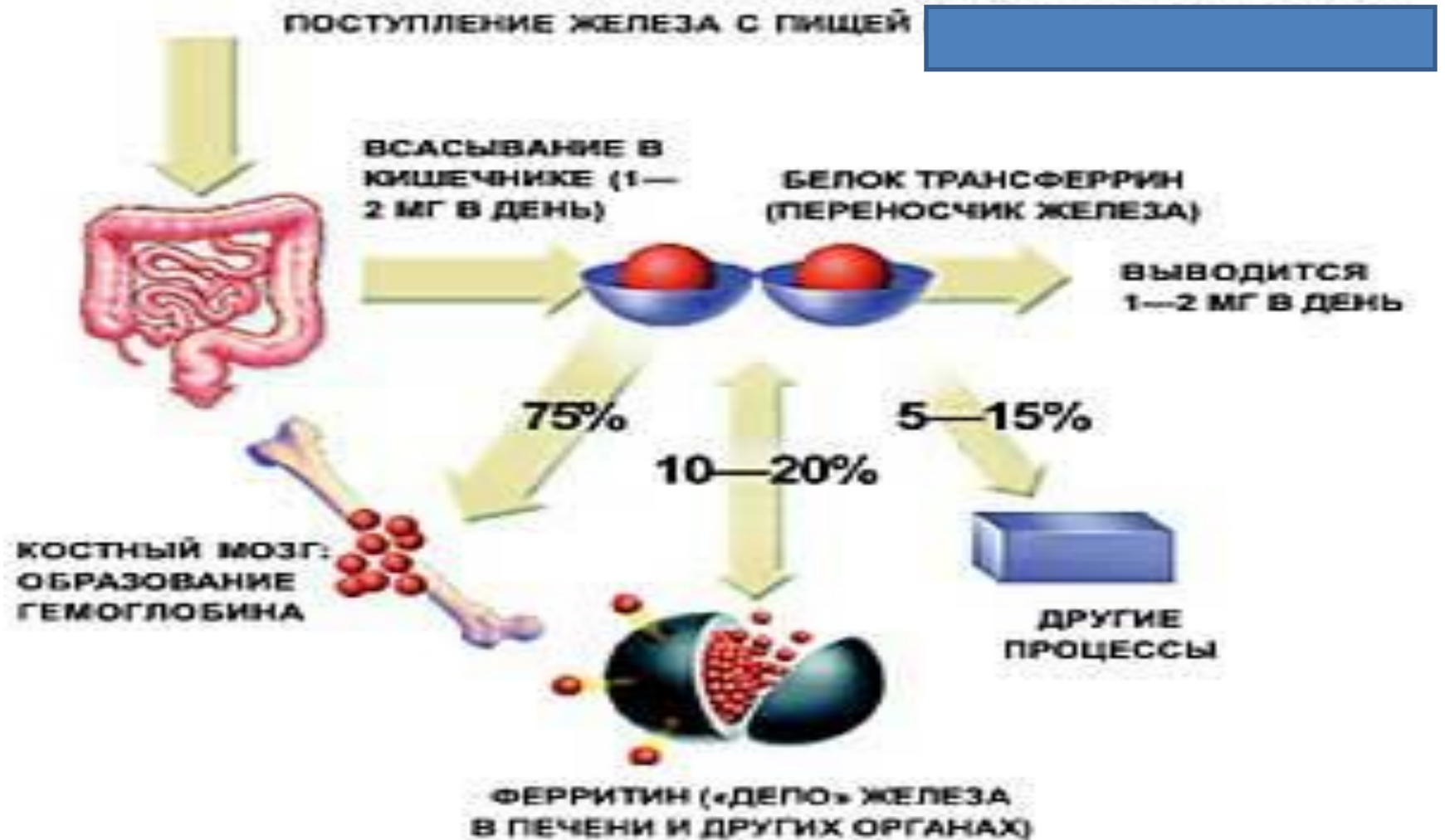
Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутривенного введения		
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс ^{†*}	Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс	100 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид декстран	Железа (III)-гидроксид декстран (низкомолекулярный)	100 мг в 2 мл
Железа карбоксимальтозат ^{†*}	Железа (III)-карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат ^{†*}	Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат	500 мг в 5 мл

Механизм действия ↔ роль железа

- Железо – эссенциальный микроэлемент,
- Структурный компонент гемоглобина и миоглобина,
- Участвует в функционировании ферментов дыхательной цепи митохондрий и антиоксидантных ферментов,
- процессах детоксикации (в составе цитохрома P-450),
- иммунитете (фагоцитоз, активность естественных киллеров, синтез иммуноглобулинов, комплемента, пропердина, лизоцима, интерферонов),
- Регулирует активность ферментов ЦНС.

ВСАСЫВАНИЕ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ ЖЕЛЕЗА



Фармакокинетика препаратов железа

- **Солевые препараты железа (II) обладают большей биодоступностью**, чем препараты, содержащие железо(III), так как апоферритин, чем препараты, содержащие железо(III), так как апоферритин в энтероцитах может связываться только с ионами Fe^{2+} .

Фармакокинетика препаратов железа

- **Биодоступность** солей железа(II) **может снижаться** при взаимодействии с различными компонентами пищи и другими лекарственными препаратами (фитинами, оксалатами, танинами, антацидами и др.).

Препараты трехвалентного железа

Железа (III) гидроксидполимальтозный комплекс (ГПК) -

- **Структура комплекса:** состоит из многоядерных центров гидроксида – Fe (III), окруженных нековалентно связанными молекулами полимальтозы.
- **Химическая структура комплекса** максимально приближена к **структуре естественных соединений железа с ферритином.**

Препараты трехвалентного железа

- ГПК имеет **большую молекулярную массу** - **пассивная диффузия** через мембрану слизистой кишечника **затруднена** (в 40 раз меньше, чем у ионов железа II),
- ГПК обеспечивает поступление железа из кишечника в кровь **только путем активной абсорбции**,
- **невозможность передозировки ГПК** в отличие от **солевых препаратов железа** (всасывание которых происходит по градиенту концентрации).



Показания к применению препаратов железа

- ✓ **Лечение железодефицитной анемии,**
- ✓ **Профилактика железодефицитных состояний в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей**

Побочные эффекты препаратов железа при разных путях введения

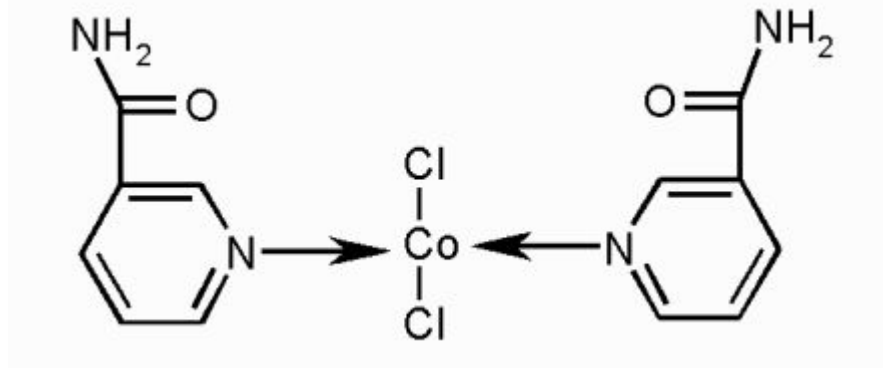
Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	-	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмии	-	+
Артралгии	-	+
Гематурия	-	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	-	+
Абсцесс в месте введения	-	+
Металлический привкус во рту	+	+
Потемнение зубов, десен	+	-
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	-
Диарея или запор	+	+
Боли в поясничной области	-	+
Гемосидероз	-	+



Противопоказания к применению препаратов железа

- **гиперчувствительность** к компонентам препарата,
- **повышенное содержание железа в организме** (талассемия, рефрактерная анемия, апластическая анемия),
- **детский возраст** до 6 лет (железа сульфат)

ЛС, стимулирующие эритропоэз
Препараты кобальта
Коамид



Дихлорникотинамид-кобальт
(комплексное соединение кобальта с амидом кислоты никотиновой).

Механизм действия: кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина.

Препараты эритропоэтина

Поколения	Химические отличия	Период $\frac{1}{2}$ и кратность введения
I поколение (препараты эритропоэтинов α и β)	Сиалогликопротеидный фактор массой 30,4 кДа	Внутрив. введ. – 8,5 часов Подк. веден. – 24 часа В среднем 3 раза в неделю.
II поколение (Дарбэпоэтин α «Аранесп»)	Увеличенное гликозилирование эритропоэтина α . Масса выросла до 37,1 кДа.	Внутрив. введ. – 25,3 часа Подк. веден. – 48 часов. Вводят 1 раз в 1 или 2 недели.
III поколение (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета «Мирцера»)	К эритропоэтину β присоединен метоксиполиэтиленгликоль. Масса \approx 60 кДа	Внутрив. введ. = Подк. веден. – 130 часов. Вводят 1 раз в 2 недели или в 1 месяц.

!!! Чем дольше продолжительность действия эритропоэтина, тем стабильнее его эффект

Показания к применению

- ✓ **Тяжелая анемия, возникающая на фоне хронической почечной недостаточности.**
- ✓ **Анемия при поражениях костного мозга и некоторых хронических заболеваниях (в т.ч. апластическая анемия, анемия при миелодиспластических заболеваниях, при хронических воспалительных заболеваниях, СПИД, раке).**

Показания к применению

- ✓ **Профилактика анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г до 34-й недели беременности.**
- ✓ **Для увеличения объема донорской крови, предназначенной для последующей аутоотрансфузии.**

Побочные эффекты

- ✓ **Гриппоподобные симптомы** (головокружение, сонливость, лихорадочное состояние, головная боль, миалгия, артралгия),
- ✓ **Крапивница, зуд, ангионевротический отек, сыпь,**
- ✓ **Дозозависимое увеличение АД,** ухудшение течения артериальной гипертензии,
- ✓ **Тромбоцитоз;** в отдельных случаях – тромбозы.

Побочные эффекты

- ✓ **Снижение содержания ферритина** в сыворотке,
- ✓ у пациентов с уремией - **гиперкалиемия и гиперфосфатемия,**
- ✓ **Местные реакции:** гиперемия, жжение, слабая или умеренная болезненность в месте введения (чаще при подкожном введении),
- ✓ в отдельных случаях (при длительном применении) - **образование нейтрализующих антител к эритропоэтину.**

Противопоказания к применению

- ✓ парциальная красноклеточная аплазия после ранее проведенной терапии каким-либо эритропоэтином;
- ✓ неконтролируемая артериальная гипертензия;
- ✓ невозможность проведения адекватной антикоагулянтной терапии;
- ✓ инфаркт миокарда в течение месяца после события;
- ✓ нестабильная стенокардия;
- ✓ повышенный риск тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии в рамках преддепозитной программы сбора крови перед хирургическими операциями;
- ✓ порфирия;
- ✓ повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Средства, применяемые при гиперхромных анемиях

Кислота фолиевая (Вс)

Цианокобаламин (витамин В₁₂)

Механизм действия

Кофактор ферментов, участвующих в:

- процессе синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований — главных компонентов нуклеиновых кислот;
- синтезе аминокислот (гистидина, серина, глицина, глютаминовой кислоты) и ускоряющих синтез белка.
- процессе метилирования дезоксиуридинфосфата в дезокситимидинфосфат (ключевая реакция в синтезе ДНК) — **ускорение процесса деления клеток** (костного мозга, слизистой оболочки ЖКТ и др.)

Активные формы - метилкобаламин (МКА) и дезоксиаденозилкобаламин (ДАКА):

- **МКА - кофермент** в реакциях **транسمетилирования**, которые протекают в процессе синтеза **нуклеотидов и нуклеиновых кислот**;
- **ДАКА:**
 - участвует в метаболизме **метилмалоновой кислоты** (способствует превращению метилмалонил-СоА в сукцинил-СоА, тогда как накопление метилмалонил-СоА провоцирует синтез *аномальных жирных кислот*, встраивающихся в **мембраны нейронов**),
 - повышает активность редуктаз (переход дегидрофолиевой в тетрагидрофолиевую кислоту - **ускорение деления клеток**),
 - повышает устойчивость глутатиона (**предупреждает гемолиз эритроцитов**).

Показания к применению

Кислота фолиевая (Вс)

Макроцитарная, мегалобластическая, гипохромная и гипопластическая анемии. Лейкопения, тромбоцитопения. агранулоцитоз. Энтериты, гастриты, глистные инвазии. Нарушение процессов регенерации тканей. Прием противоэпилептических средств, пероральных контрацептивов, изониазида. Профилактика дефектов развития нервной и сердечно сосудистой систем у плода.

Цианокобаламин (витамин В₁₂)

Мегалобластическая анемия (пернициозная или анемия Аддисона—Бирмсра). Другие виды анемий (гипохромная, гипо- и апластическая). Радикулиты, дегенеративные изменения в ЦНС. Жировое перерождение печени. Гипотрофия. Резекция желудка, подвздошной кишки. Хронический панкреатит.

ИНГИБИТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

- РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ

РАСТВОР НАТРИЯ ФОСФАТА, МЕЧЕННОГО ФОСФОРОМ-32

Показания: при патологии гематокрита – полицитемии (эритроцитозе)

Стимуляторы лейкопоэза. Колониестимулирующие факторы

Механизм действия: стимулируют пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников → образование гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, частично эозинофилов, эритроцитов, активация иммунных процессов.

Показания: при угнетении лейкопоэза (химиотерапия опухолей, трансплантация костного мозга, СПИД и др.)

Побочные эффекты: тошнота, рвота, анорексия, диарея, лихорадка, аллергические реакции, головная боль, мышечные боли и др.

Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбозов:

- Антикоагулянты**
- Антиагреганты**
- Фибринолитические средства**

Антикоагулянты

1. Антикоагулянты прямого действия:

1.1. *Препараты гепарина:*

- препараты нефракционированного гепарина (НФГ): гепарин стандартный, гепарин натрий;

- препараты низкомолекулярных (фракционированных) гепаринов (НМГ): дальтепарин натрий (фрагмин), надропарин кальций (фраксипарин), тинзапарин натрий (инногеп), цертопарин натрий (тропарин), эноксапарин натрий (клексан)

1.2. *Натрия цитрат*

1.3. *Прямые ингибиторы тромбина:* гирудин, лепирудин (рефлудан)

2. Антикоагулянты непрямого действия:

2.1. Производные *оксикумарина:* дикумарин, неодикумарин, синкумар, фенпромарон, нитрофарин, варфарин;

2.2. Производные *индандиона:* фенилин, омефин.

Показатель	Антикоагулянты прямого типа действия	Антикоагулянты непрямого типа действия		
	гепарин	варфарин	синкумар	фенилин
Химическая принадлежность	Естественный противосвертывающий фактор, вырабатываемый тучными клетками (кислый мукополисахарид с высоким отрицательным зарядом)	Производные 4-оксикумарина		Производное индандиона
Способ введения	В вену, в мышцы, под кожу, местно, ингаляционно	внутри	внутри	внутри
Начало действия	в/в – в первые минуты, в/м – 15-30 мин, п/к – 40-60 мин, ингаляционно – 12-20 ч	36-72 ч	8-12 ч	12-15 ч
Длительность действия	4-6 ч (в/в)	Максимум эффекта		
	6-8 ч (в/м)	На 5-7 день от		24-48 ч
	12 ч (п/к)	начала		24
	2 недели (ингаляционно)	применения		-3 6 ч

Показатель	Антикоагулянты прямого типа действия	Антикоагулянты непрямого типа действия
Механизм действия	<p>1. Отрицательно заряженные участки гепарина соединяются с положительно заряженными аминок группами в молекуле антитромбина III, что ↑ его способность подавлять активность IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa факторов - ↓ фибринных тромбов.</p> <p>2. Повышает отрицательный заряд на поверхности тромбоцитов, ↓ их агрегации и адгезии.</p> <p>3. Повышает фибринолитическую</p>	<p>Снижают активность эпексидредуктазы и ингибируют восстановление эпексидной формы витамина К в его активную гидрохиноновую - нарушают гамма-карбоксилирование глутаминовых остатков протромбина, VII, IX, X факторов и эндогенного антикоагулянтного белка С → блокада К-зависимых факторов свертывания крови</p>

Показатель	Антикоагулянты прямого типа действия	Антикоагулянты непрямого типа действия
Особенности действия	Действует in vitro и in vivo	Действуют только in vivo
Фармакологические эффекты	<ul style="list-style-type: none"> - антикоагулянтный - антиагрегантный - фибринолитический - образует комплексы со ↓ активности гистамина, системы комплемента, синтеза альдостерона, ↓ уровень липидов крови 	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ окислительное фосфорилирование в тканях, - ↓ тонус гладких мышц сосудов, бронхов, кишечника, - ↓ активности панкреатической липазы и амилазы, - ↓ реабсорбции мочевой кислоты в почках, - ↓ содержание в тканях K⁺ и ↑Na⁺

Антиагреганты

- Ингибиторы фосфодиэстеразы
(дипиридамол)
- Ингибиторы синтеза тромбксана
(ацетилсалициловая кислота)
- Тиенопиридины (клопидогрель)
- Блокаторы G_P рецепторов II_b/III_a
(абциксимаб)

Ацетилсалициловая кислота



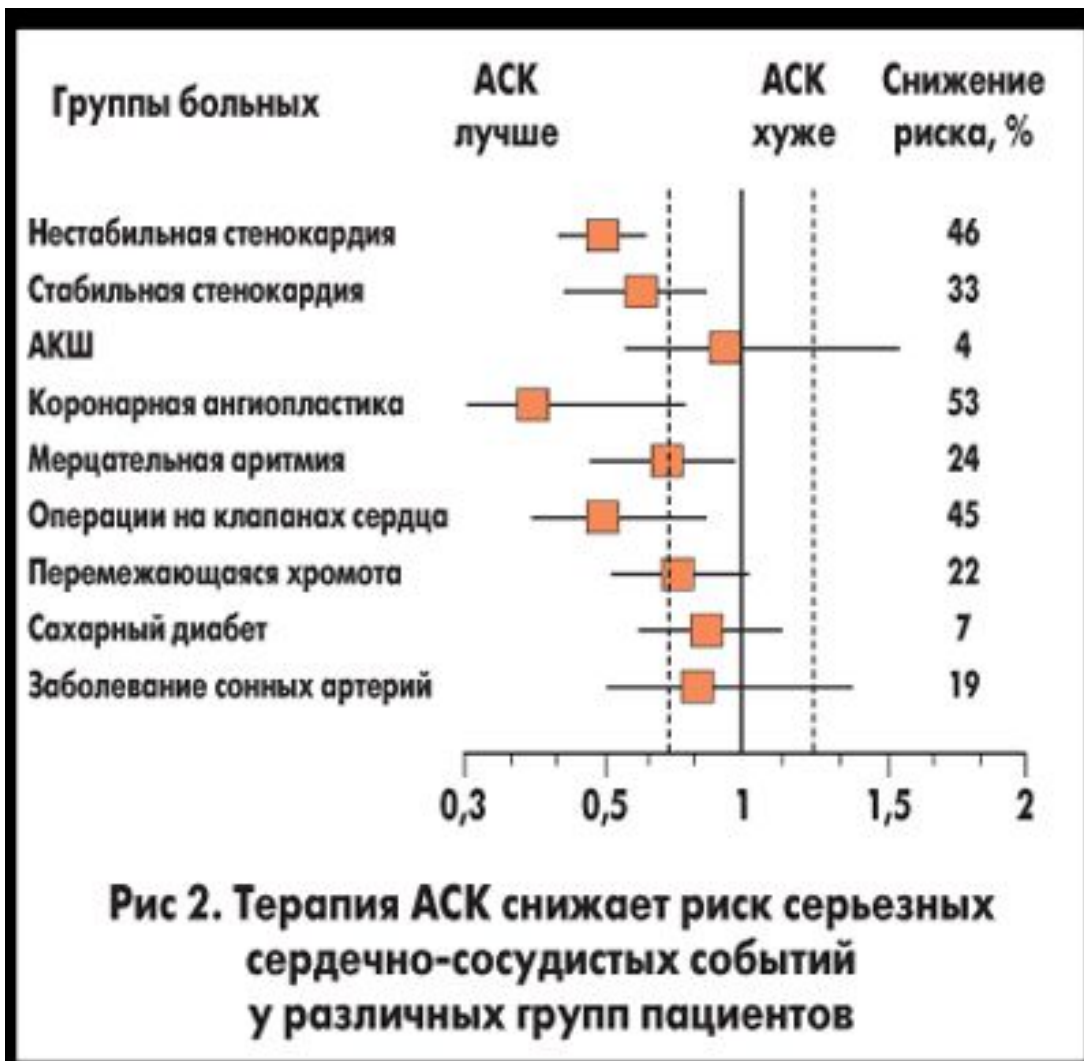
Ацетилсалициловая кислота

АСПИРИН КАРДИО®

Ацетилсалициловая кислота

100 мг

20 таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой



Дипиридамол

- Ингибирует фосфодиэстеразу - ↑ цАМФ в тромбоцитах - торможение их агрегации,
- Ингибирует аденозиназу - ↑ аденозина - ↑ активности аденилатциклазы - ↑ цАМФ,
- Аденозин:
 - сосудорасширяющее действие,
 - препятствует высвобождению катехоламинов,
 - выраженное коронарорасширяющее действие.
- Стимулирует высвобождение простаглицлина,
- Угнетает образование тромбоксана A_2 .

Клопидогрел



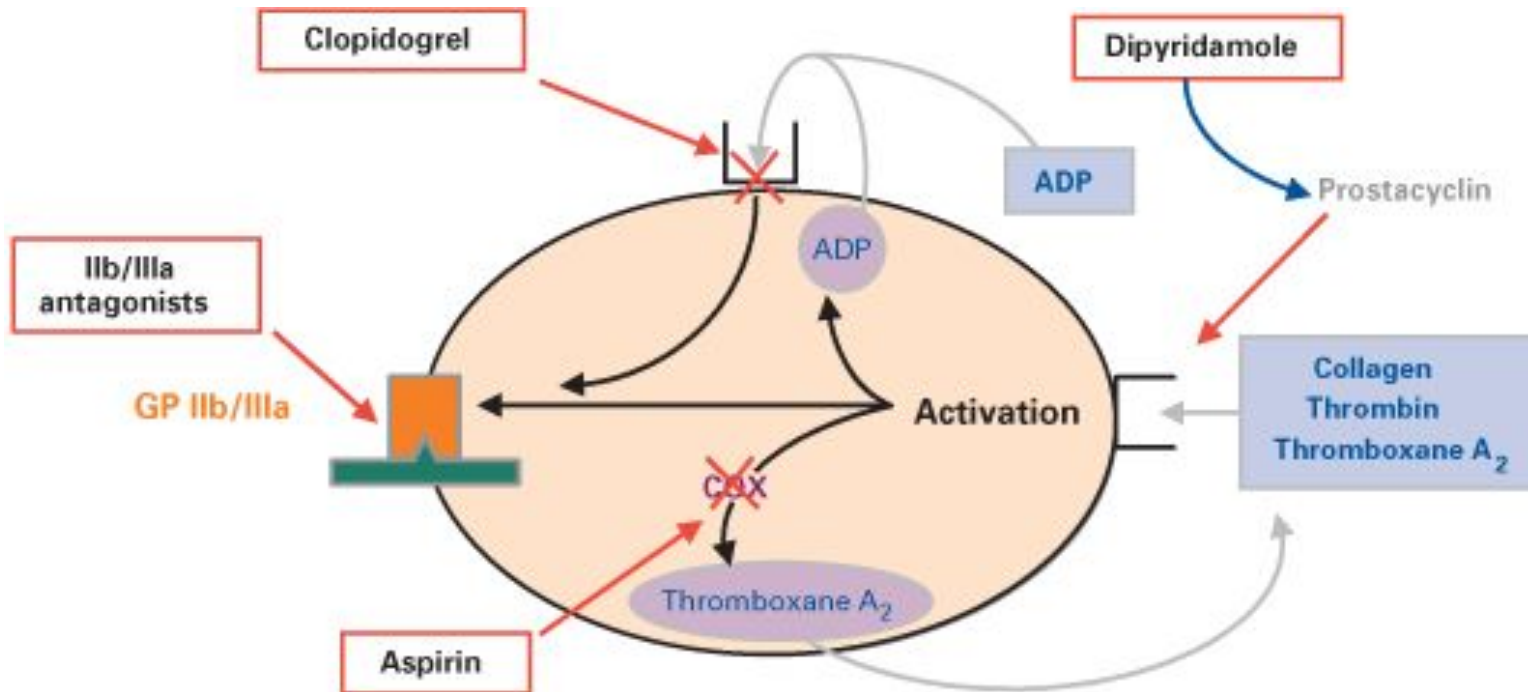
- ✓ эффективнее кислоты ацетилсалициловой,
- ✓ эффективен у пациентов с резистентностью к АСК,
- ✓ не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ,
- ✓ но более высокая цена,
- ✓ комбинация клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты обладает ещё более высокой антиагрегантной активностью.

Клопидогрел



- ✓ Селективно ингибирует связывание аденозиндифосфата аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами с рецепторами тромбоцитов и активацию комплекса GPIIb/IIIa - **угнетает агрегацию тромбоцитов**,
- ✓ Ингибирует агрегацию тромбоцитов, вызванную другими агонистами (путем блокады повышения активности тромбоцитов освобожденным аденозиндифосфатом),
- ✓ Необратимо **изменяет АДФ-рецепторы тромбоцита** (восстановление нормальной функции происходит по мере обновления тромбоцитов - через 7 дней)

Механизм действия клопидогрела



Абциксимаб



clinte.myl.ru



- химерные антитела, состоящие из *Fab*-фрагментов мышиных антител против гликопротеина IIb/IIIa в комплексе с константным участком иммуноглобулина человека *c7E3*,
- содержит последовательность аминокислот аргинин-глицин-аспарагин, которая **необратимо блокирует рецепторы IIb/IIIa на тромбоцитах**



**БЛАГОДАРЮ ЗА
ВНИМАНИЕ!**