

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

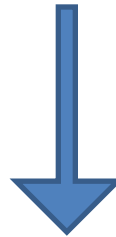
**Заведующий кафедрой  
общей и клинической фармакологии**

**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 капель 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 капель	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 <sup>2+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 34 мг в 5 мл
Железа (III) гидроксид полимальтозат <sup>1,2</sup>	Железа (III) гидроксид полимальтозат 357 мг	Таблетки жевательные. Взрослым и детям старше 12 лет по 1-3 табл. в сут.	Fe <sup>3+</sup> : 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 <sup>3+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 100 мг в 1 драже
Ферлатум	Железа протеин сукцинилат (код В03АВ09 по классификации АТХ) 800 мг в 15 мл	Раствор для приема внутрь, 15 мл во флаконе, 10 флаконов в упаковке	Fe <sup>2+</sup> : 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 <sup>2+</sup> : 45 мг в 1 капсуле
Железа (III) гидроксид полимальтозат <sup>1,2</sup>	Железа (III) гидроксид полимальтозат 400 мг	Жевательные таблетки, 10 таблеток в стрипе, 3 стрипа в упаковке	Fe <sup>3+</sup> : 100 мг в 1 таблетке
Железа (III) гидроксид полимальтозат <sup>1,2</sup>	Железа (III) гидроксид полимальтозат 200 мг	Сироп, 200 мг – 5мл. 100 мл во флаконе	Fe <sup>3+</sup> : 10 мг в 1 мл



# Клинические рекомендации

## ЖДА - 2021

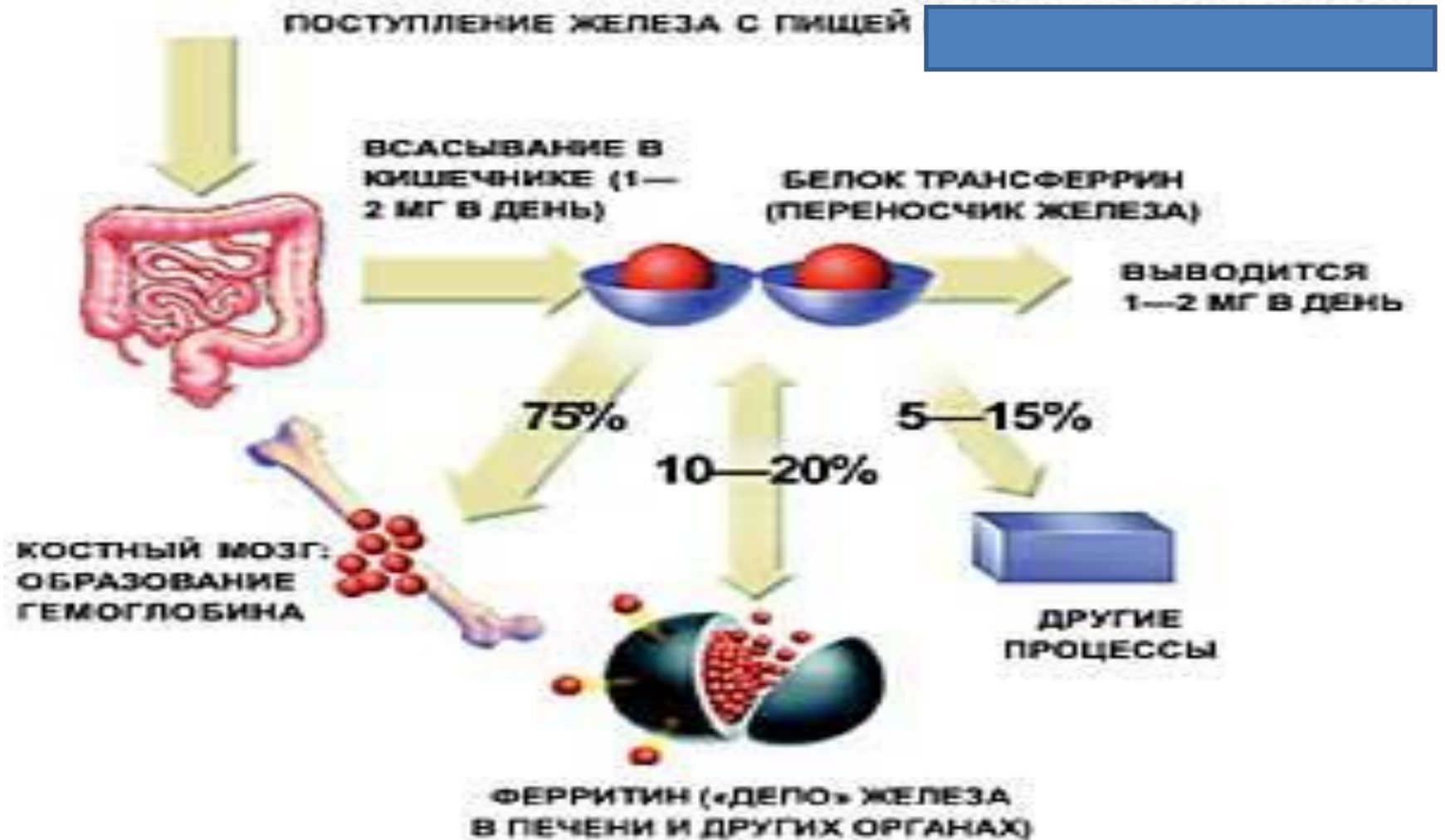
Таблица 2. Некоторые современные препараты железа для парентерального введения

Название препарата	Состав препарата	Количество препарата в ампуле
Для внутривенного введения		
Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс <sup>†*</sup>	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 <sup>†*</sup>	Железа (III)-карбоксимальтозат	500 мг в 10 мл
Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат <sup>†*</sup>	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

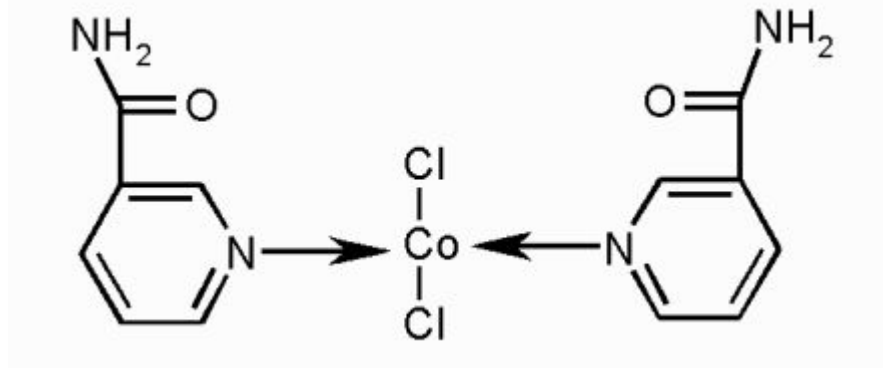
Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	-	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмии	-	+
Артралгии	-	+
Гематурия	-	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	-	+
Абсцесс в месте введения	-	+
Металлический привкус во рту	+	+
Потемнение зубов, десен	+	-
Тошнота, рвота	+	+
Снижение 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 $\alpha$ и $\beta$ )	Сиалогликопротеидный фактор массой 30,4 кДа	Внутрив. введ. – 8,5 часов Подк. веден. – 24 часа В среднем 3 раза в неделю.
II поколение (Дарбэпоэтин $\alpha$ «Аранесп»)	Увеличенное гликозилирование эритропоэтина $\alpha$ . 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 $\beta$ 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 В<sub>12</sub>)

## 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 В<sub>12</sub>)

**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
<b>Химическая принадлежность</b>	Естественный противосвертывающий фактор, вырабатываемый тучными клетками (кислый мукополисахарид с высоким отрицательным зарядом)	Производные 4-оксикумарина		Производное индандиона
<b>Способ введения</b>	В вену, в мышцы, под кожу, местно, ингаляционно	внутри	внутри	внутри
<b>Начало действия</b>	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
<b>Длительность действия</b>	4-6 ч (в/в)	Максимум эффекта		
	6-8 ч (в/м)	На 5-7 день от начала		24
	12 ч (п/к)			-3
	2 недели (ингаляционно)	применения		6 ч

Показатель	Антикоагулянты прямого типа действия	Антикоагулянты непрямого типа действия
Механизм действия	<p>1. Отрицательно заряженные участки гепарина соединяются с положительно заряженными аминокетильными группами в молекуле <b>антитромбина III, что ↑ его способность</b> подавлять активность <b>IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa факторов - ↓ фибринных тромбов.</b></p> <p>2. Повышает отрицательный заряд на поверхности <b>тромбоцитов, ↓ их агрегации и адгезии.</b></p> <p>3. <b>Повышает фибринолитическую активность крови</b></p>	<p><b>Снижают активность эпексидредуктазы</b> и ингибируют восстановление эпексидной формы витамина К в его активную гидрохиноновую - нарушают гамма-карбокислирование глутаминовых остатков протромбина, VII, IX, X факторов и эндогенного антикоагулянтного белка С → <b>блокада К-зависимых факторов свертывания крови</b></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"> <li>- <b>антикоагулянтный</b></li> <li>- <b>антиагрегантный</b></li> <li>- <b>фибринолитический</b></li> <li>- образует комплексы со ↓ активности гистамина, системы комплемента, синтеза альдостерона, ↓ уровень липидов крови</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ окислительное фосфорилирование в тканях,</li> <li>- ↓ тонус гладких мышц сосудов, бронхов, кишечника,</li> <li>- ↓ активности панкреатической липазы и амилазы,</li> <li>- ↓ реабсорбции мочевой кислоты в почках,</li> <li>- ↓ содержание в тканях K<sup>+</sup> и ↑Na<sup>+</sup></li> </ul>

# Антиагреганты

- Ингибиторы фосфодиэстеразы  
(дипиридамол)
- Ингибиторы синтеза тромбксана  
(ацетилсалициловая кислота)
- Тиенопиридины (клопидогрель)
- Блокаторы G<sub>P</sub> рецепторов II<sub>b</sub>/III<sub>a</sub>  
(абциксимаб)

# Ацетилсалициловая кислота



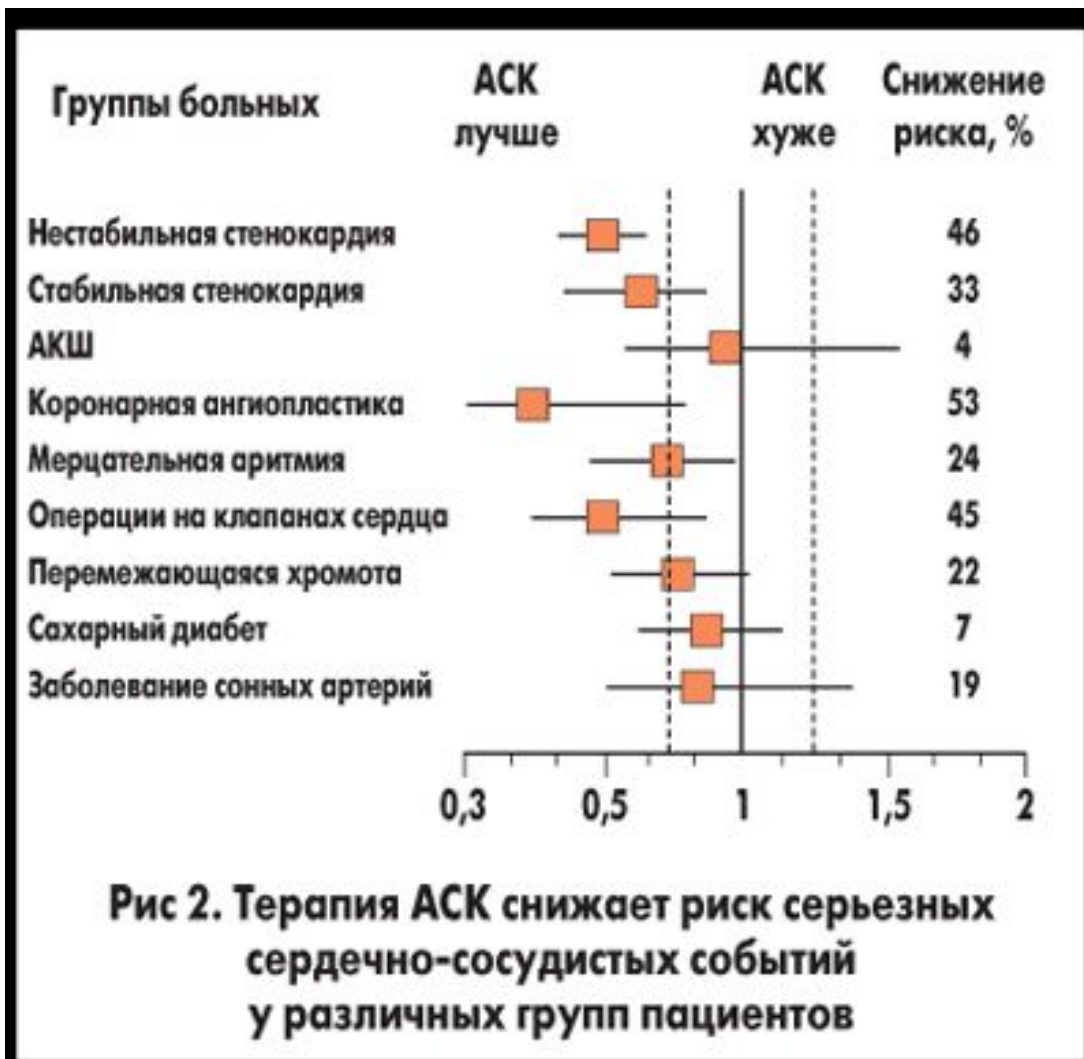
# Ацетилсалициловая кислота

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 простаглицина,
- Угнетает образование тромбоксана  $A_2$ .

# Клопидогрел



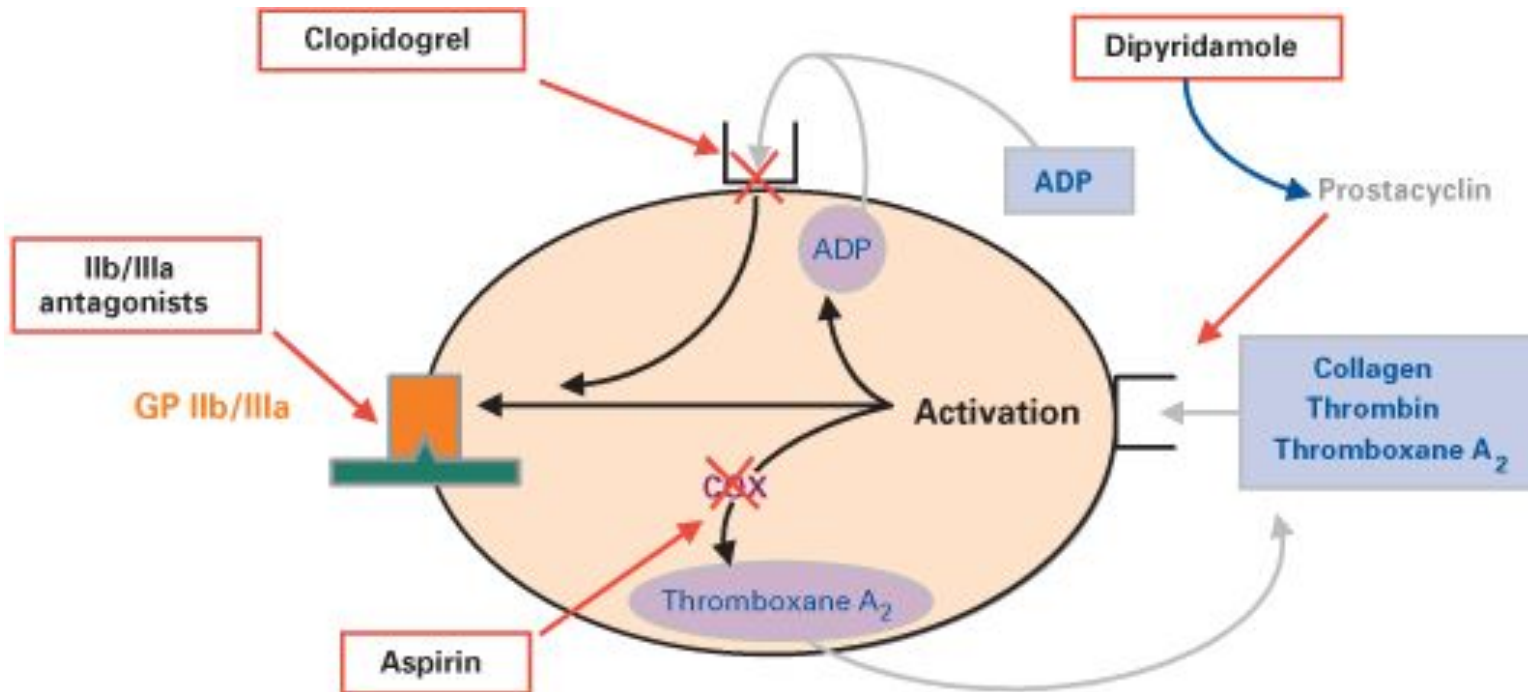
- ✓ эффективнее кислоты ацетилсалициловой,
- ✓ эффективен у пациентов с резистентностью к АСК,
- ✓ не вызывает побочных эффектов со стороны ЖКТ,
- ✓ но более высокая цена,
- ✓ комбинация клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты обладает ещё более высокой антиагрегантной активностью.

# 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!**