

# **Лекарственные средства, влияющие на кроветворение и регенерацию**

**Средства для лечения анемий**

**Средства для стимуляции кроветворения**

**Средства, стимулирующие репаративные процессы**

**Тканевые и биогенные препараты (биогенные стимуляторы)**

# Эритропоэз

- **Эритроциты образуются при многократном делении стволовых клеток**
- **Ежедневно вновь образуется более 200 млрд новых клеток крови**
- **Эритропоэз может увеличиваться в 5 раз в ответ на анемию и гипоксию.**

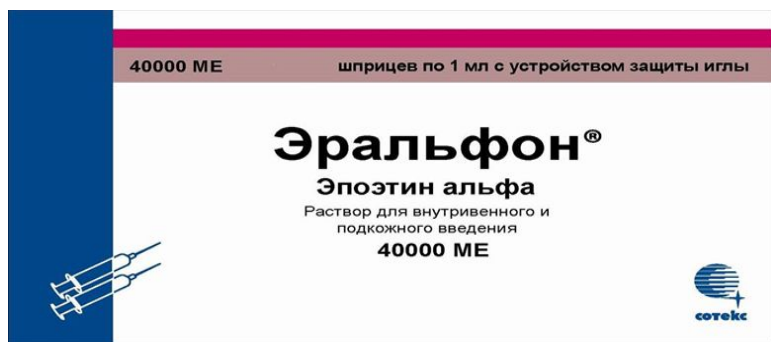
# Эритропоэз

□ стимулируется *эритропоэтином* — гормоном (гликопротеин)

- вырабатывается перитубулярными интерстициальными клетками почек (90%) и в печени (10%) при снижении парциального давления кислорода
- При анемии и гипоксемии его синтез может увеличиваться в 100 раз.

# Препараты эритропоэтина

- Рекомбинантный человеческий эритропоэтин **эпоэтин α** (эпрекс, эритростим и др.) **эпоэтин бета** (рекормон) получен из клеток яичника китайского хомячка
  - выпускается в ампулах для в/в или п/к введения
  - терапевтический эффект наступает через 1-2 недели
  - эритропоэз полностью восстанавливается спустя 8-12 недель.



- Гипергликозилированный эритропоэтин с более длительным периодом полураспада — **дарбепоэтин**

# Показания к применению эритропоэтина

- **анемия при ХПН (нефрогенная анемия)**
- **анемия у ВИЧ-инфицированных,**
- **анемия при злокачественных новообразованиях,**
- **предоперационная подготовка с целью экономии донорской крови,**
- **недоношенные дети**
- **больные с миелодиспластическим синдромом.**

**В спорте запрещен - считается допингом!**

# Побочные эффекты эритропоэтина

- головная боль, артралгия, гиперкалиемия
- повышение гематокрита,
- увеличивает риск тромбозов (инфаркт миокарда),
- повышение АД
- Самый частый побочный эффект – усугубление артериальной гипертензии (у 20-30% больных связан с быстрым ростом гематокрита).

# Анемии –

- результат недостаточности в организме гемопоэтических факторов —
  - в периферической крови уменьшено количество эритроцитов (ниже  $3,7 \times 10^{12}/\text{л}$  у женщин и  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$  у мужчин) и/или гемоглобина (ниже 110 г/л для любого возраста и пола)
- Причины развития анемий:
  - массивная острая или хроническая кровопотеря (постгеморрагические анемии)
  - повышенное разрушение эритроцитов в периферической крови (гемолитические анемии)
  - нарушения кроветворения.

## **Анемии –**

- Цветной показатель - классификационный признак: отражает степень насыщения эритроцитов гемоглобином**
- В норме цветной показатель равен 0,85-1 (насыщение эритроцитов гемоглобином около 100%).**
- В зависимости от его величины различают:**
  - 1. Гипохромные (железодефицитные или, возникающие вследствие недостатка ряда других факторов – витаминов E, B2, B6, меди, магния) — нарушен синтез гемоглобина**
  - 2. Гиперхромные анемии – недостаток в организме фолиевой кислоты (Bc) и цианокобаламина (B12), - когда нарушен синтез**



# Железодефицитные анемии

## Историческая справка:

- Железо – символ греческого бога войны Ареса
- Римский врач Авл Корнелий Цельс (I век) рекомендовал пациентам с увеличенной селезенкой пить **воду, в которой кузнецы остужали раскаленное железо**
- Современные подходы использования препаратов железа:
  - С 1746 г. английский врач Томас Сиденхем назначал больным анемией **стальные опилки в красном вине**
  - В 1832 г. французский врач Пьер Бло предложил для лечения хлороза использовать пилюли, содержащие **железа закисного сульфат и калия карбонат**
  - В течение 100 лет были известны как «пилюли Бло».

# Железо

- является компонентом геминовой и негеминовой систем:
  - Геминовые ферменты: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе цитохром P450), пероксидазы, каталазы
  - Негеминовые ферменты: сукциндегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, НАДН-дегидрогеназа и др.
- При дефиците железа в организме
  - уменьшается не только содержание гемоглобина в эритроцитах (снижается цветной показатель),
  - но и активность дыхательных ферментов различных органов и тканей,
  - нарушается их функция, развивается гипотрофия
  - У детей отмечаются отклонения в поведении и умственном развитии.

- дефицит железа имеется у каждого четвертого жителя планеты;
- в РФ – недостаток железа установлен у 30% детей до двух лет и женщин детородного периода, у 60% беременных женщин.
- В организме взрослого человека в норме содержится около 5 г. железа (70% в эритроцитах). Один литр крови содержит 500 мг железа.

# Распределение железа у взрослого здорового человека, мг

Железосодержащие белки	Мужчины	Женщины
Гемоглобин	<b>3050</b>	<b>1700</b>
Миоглобин	<b>430</b>	<b>300</b>
Ферменты	<b>10</b>	<b>8</b>
Транспорт (трансферритин)	<b>8</b>	<b>6</b>
Хранение (ферритин и гемосидерин)	<b>750</b>	<b>300</b>
Всего:	<b>4248</b>	<b>2314</b>

## □ Потребность в железе

- У взрослых мужчин суточная потребность в железе около 1 мг;
- у женщин – 1,4 мг в сутки

### □ Причины дефицита Fe<sup>++</sup> :

- кровопотери (хронические кровотечения – желудочные, кишечные, глистные инвазии, маточные, почечные, носовые и др.);
- нарушения всасывания (резекция желудка, кишечника, синдром мальабсорбции, воспалительные заболевания кишечника),
- пищевая недостаточность железа.

## ИСТОЧНИКИ ЖЕЛЕЗА (мг/100 г продукта)

- Печень свиная – 8,97
- Печень говяжья – 9,0
- Говядина – 2,8
- Морская капуста – 16,0
- Крупа овсяная – 4,3
- Яйцо куриное – 2,5,
- Желток -5,8
- Шпинат – 3,0
- Морковь – 0,8
- Яблоки – 2,5
- Гранаты – 0,78
- Клубника – 0,7
- Виноград – 0,6
- Апельсин – 0,4
- Молоко, сливки,  
масло коровье – 0,1

# Фармакокинетика железа

## □ Абсорбция

- Обычная суточная диета содержит 10-15 мг железа.
- Здоровый человек абсорбирует 5-10% от этого количества (0,5-1 мг).
- Лучше всего всасывается геминное железо (мясо, печень).
- Улучшают всасывание железа в тонком кишечнике HCL и аскорбиновая кислота.
- Хорошо всасывается двухвалентное (закисное) железо при участии белка – апотрансферина.

## □ Распределение

- Транспортная форма — форма белка-переносчика в крови – трансферритин.
- Далее – эритроидные клетки, имеющие рецептор к трансферрину.

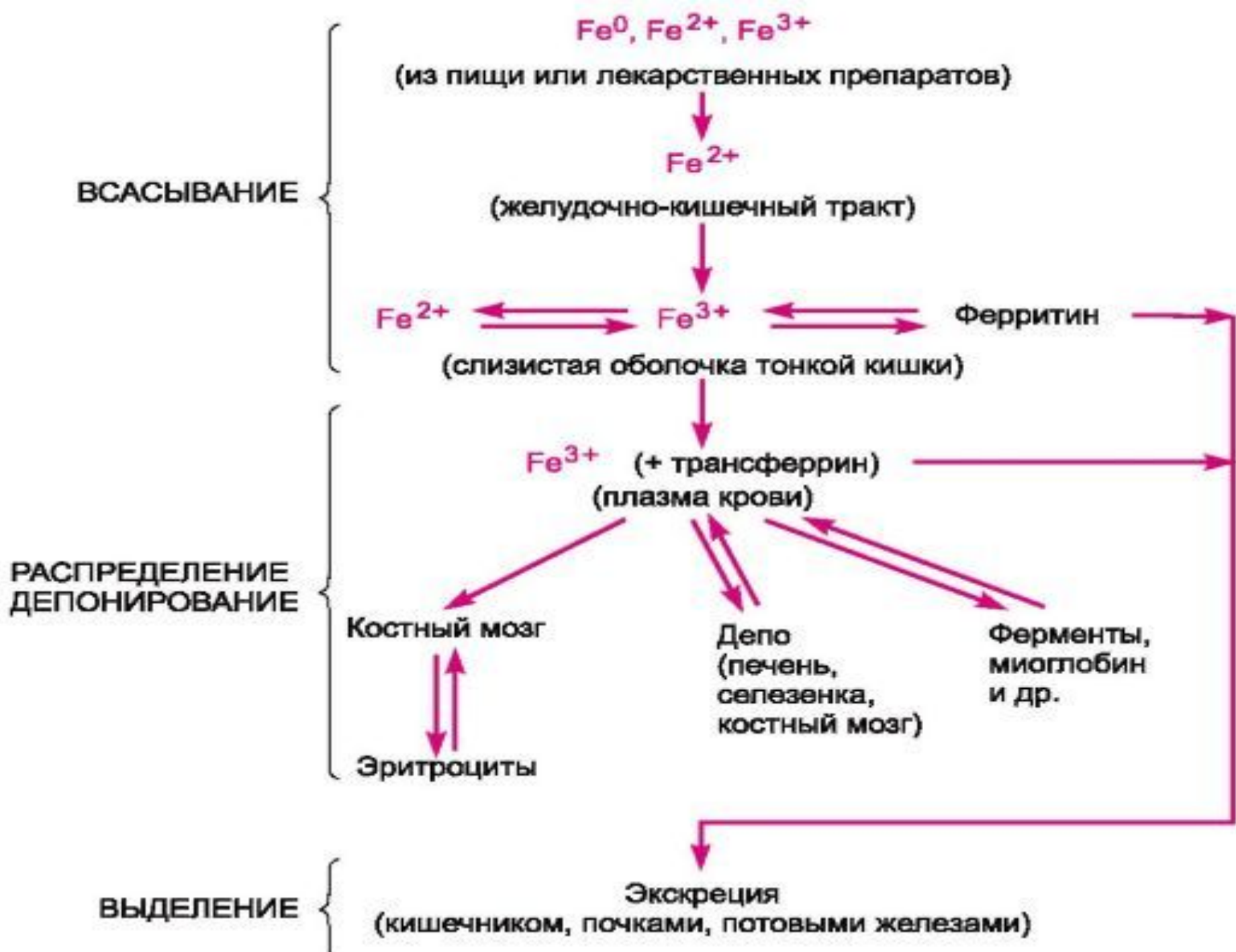
## □ Хранение

- В форме трансферритина и гемосидерина

## □ Выведение.

- С эпителием кишечника, желчью, потом и др. (1 мг/сут).





# Показания к назначению препаратов железа

- Железодефицитная анемия
- Дети - новорожденные, недоношенные, в период бурного роста
- Период лактации женщин и при беременности.
- Заболевания ЖКТ
- Дефицит алиментарного железа ( редко – плохое питание, вегетарианство)
- При хронической кровопотере вместе с витамином В12 и фолиевой кислотой.

# Терапия препаратами железа закисного для приема внутрь

Препарат железа закисного	Форма выпуска	Содержание элементарного железа	состав
Активферрин	Капсулы, сироп	<b>34,5</b> мг	<b>D,L</b> -серин
Ферроплекс	Драже	<b>10</b> мг	Кислота аскорбиновая
Сорбифер-дурулекс	Драже	<b>100</b> мг	Кислота аскорбиновая
Ферро-градумент	Таблетки	<b>105</b> мг	в специальной полимерной губкообразной массе
Ферроград фолик	Таблетки	<b>105</b> мг	Кислота фолиевая
Тардифен	Таблетки	<b>80</b> мг	Мукопротеаза, кислота аскорбиновая
Ферро-фольгамма	Капсулы	<b>37</b> мг	Кислоты фолиевая, аскорбиновая, цианокобаламин

# ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

- Для приема внутрь (таблетки, капсулы, драже) предупреждают контакт железа с эмалью зубов и ее разрушение.
- Некоторые компоненты пищи (танин чая, фосфорная кислота, фитин, соли кальция и др.) образуют в просвете ЖКТ трудно всасываемые комплексы, поэтому препараты железа следует принимать натощак (за 1 ч до еды) или через 2 ч после еды.
- При нарушении всасывания железа из пищеварительного тракта используют

# Препараты железа окисного для парентерального введения

Препарат	Форма выпуска	Содержание элементарного железа	Состав
Жектофер	Раствор	<b>50</b> мг в <b>1</b> мл	Железосорби-толовый комплекс с цитратом в растворе декстрина
Фербитол	Раствор	<b>50</b> мг в <b>1</b> мл	Железосорбит-оловый комплекс
Феррум Лек	Раствор	<b>50</b> мг в <b>2</b> мл	Комплекс с мальтозой
Ферковен	Раствор	<b>20</b> мг в <b>1</b> мл	Железа сахарат и кобальта глюконат
Феррлецид	Раствор	<b>62,5</b> мг в <b>5</b> мл	Натрия-железоглюконатный комплекс

# ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

- Применяют длительно до насыщения депо железа и исчезновения явлений анемии (3 - 6 мес ), поэтому необходим контроль за уровнем железа в крови
- Самочувствие больных при оптимальном лечении улучшается через 3-4 дня



# Токсическое действие препаратов железа

- При приеме внутрь:
  - Снижение аппетита, боль в животе, тошнота, колики, диарея или запор (связывание сероводорода).
  - Железо окрашивает зубы, кал, реже мочу в черный цвет, образуя сульфид железа ( $\text{FeS}$ ) при реакции с сероводородом
  - При окислении двухвалентного железа в трехвалентное образуются свободные радикалы с последующей модификацией мембранных липидов, ДНК и РНК
  - У детей длительная терапия может вызывать рахит, так как нарушается ассимиляция фосфора – **железа глицерофосфат, фитоферролактол** (железа лактат и фитин).

## Токсическое действие препаратов железа

- При парентеральном введении:
  - Введение в мышцы вызывает боль
  - Внутривенное введение — могут возникать местные (спазм вен, флебиты, абсцессы), и системные (головная боль, головокружение, тошнота, рвота, металлический вкус во рту, тахикардия, лихорадка, генерализованные лимфоаденопатии, крапивница, артралгии, боли в мышцах) реакции
  - Анафилактический шок (1 случай на 1 млн инъекций)
  - Энцефалопатия, гемолиз, лейкоцитоз.



## □ Лечение

- Введение анальгетиков и атропина сульфата
- Дефероксамин (десферал) – производное гидроаксаметовой кислоты, комплексообразователь :
  - ✓ Ампулы - 500 мг сухого препарата растворяют в 5 мл воды для инъекций и вводят в/мышечно
  - ✓ Или 5-10 г разводят водой для промывания ЖКТ и дают внутрь.

# Гипохромные анемии

- применяют препарат кобальта **коамид**
- по химической структуре представляет собой комплексное соединение кобальта с амидом никотиновой кислоты
- кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина
- **ВВОДЯТ ПОДКОЖНО**



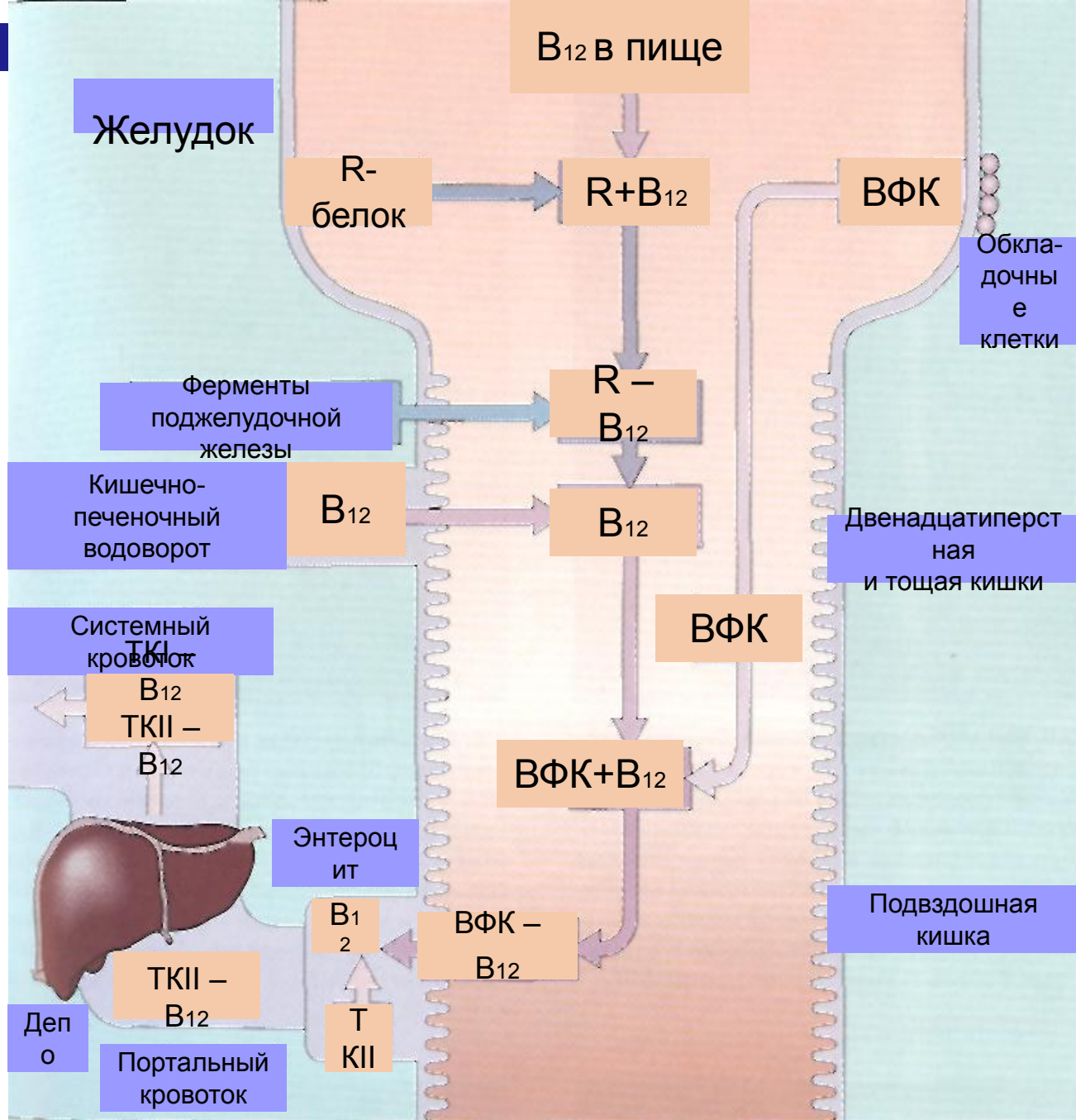
- **Гемостимулин** (сухая кровь, железа закисного лактат, меди сульфат)

# Макроцитарная (В12, фолиеводефицитная) анемия Аддисона-Бирмера

- В 1824 г. Томас Аддисон описал клинику макроцитарной анемии.
- В 1872 г. А.Бирмер предложил называть это заболевание прогрессирующей пернициозной анемией (лат. *pernicius* – гибельный).
- В 1925 г. Джордж Уипл установил, что печень животных содержит какие-то стимуляторы эритропоэза.
- 1929 г. Уильям Кастл предсказал участие внутреннего фактора в всасывании внешнего антианемического фактора.
- В 1934 г. Д.Уипл, Джордж Майнот и Уильям Мерфи были удостоены Нобелевской премии за открытие лечебного эффекта сырой печени при макроцитарной анемии (200 г. в сутки). Далее последовало создание препаратов-экстрактов из печени: **витогепата, серипара.**
- Конец сороковых годов – Риккс, Смит и Паркер идентифицировали внешний фактор Кастла как витамин В12 и выделили его в кристаллической форме.
- Биохимик Дороти Кроуфут-Ходжкин установила химическую структуру и механизм действия витамина В12. За эту работу в 1964 г. была удостоена Нобелевской премии по химии.

# Фармакокинетика витамина В12

- в желудке и тонком кишечнике витамин В12 освобождается от белков пищи
- присоединяет внутренний фактор Кастла (гликопротеин) — образуется в париетальных (обкладочных) клетках желудка
- в норме биодоступность В12 достигает 80-90%, без фактора Кастла – 0-30%.
- в тонком кишечнике комплекс витамин В12 + внутренний фактор Кастла связывается с белковым рецептором на энтероцитах и пиноцитозом доставляется в кровь
- для всасывания необходимы затраты энергии, присутствие желчи, ионы кальция, нейтральная среда ( $\text{NaHCO}_3$ ).
- транскобаламин II ( $\beta$ -глобулин) транспортирует витамин В12 в печень, костный мозг, селезенку (известен наследственный дефицит транскобаламина II)
- 90% цианокобаламина депонировано в печени (1-10 мг).  
Используется ежедневно 0,5-8 мкг.
- Нормальная концентрация в плазме составляет 200-900 пг/мл; концентрация ниже 150 пг/мл – приводит к симптомам анемии



**Всасывание витамина В12.**

# Фармакодинамика цианокобаламина

▣ В организме В-12 участвует в:

- метаболизме нуклеиновых кислот
- синтезе и регенерации миелина
- в обмене жирных кислот и
- нейтрализации токсичной метилмалоновой кислоты

# Фармакодинамика цианокобаламина

- Фолиевая кислота → метилтетрагидрофолат передает метильную группу витамину В12, замещает цианогруппу → метилкобаламин (СН3В12) - коферментная форма В12
- метилирует гомоцистеин с образованием донатора метильных групп – метионина →
- участвует в синтезе белка, фосфолипидов, бетаина и холина, необходим для синтеза миелина нервной ткани

# Фармакодинамика цианокобаламина

- СНЗВ12 регулирует синтез ДНК:
  - участвует в активации тетрагидрофолата → в синтезе дезокситимидина, который в виде монофосфата включается в синтез пиримидиновых оснований
- При дефиците В12 и фолиевой кислоты в клетках эритропоэза нарушается репликация ДНК
- Это ведет к остановке митозов на более ранних стадиях, нарушению синхронности созревания эритроцитов и гемоглобинообразования.
- В результате ядросодержащие клетки



# Фармакодинамика цианокобаламина

- При дефиците В-12 нарушается синтез жирных кислот с нечетным числом углеродных атомов,
  - которые входят в состав миелина →
  - демиелинизация нервных волокон
- Участвует в нейтрализации токсичной метилмалоновой кислоты

# Фармакодинамика цианокобаламина

- Аденозилкобаламин необходим для образования янтарной кислоты из метилмалоновой →
  - в митохондриях катализирует переход
  - токсичного метилмалонил –КоА → в сукцинил –КоА,
- При дефиците кобаламина →
  - избыток метилмалонил-КоА гидрализуется →
  - в токсичную для нервной системы метилмалоновую кислоту
  - метилмалоновая кислота может определяться в плазме и моче в повышенной концентрации.

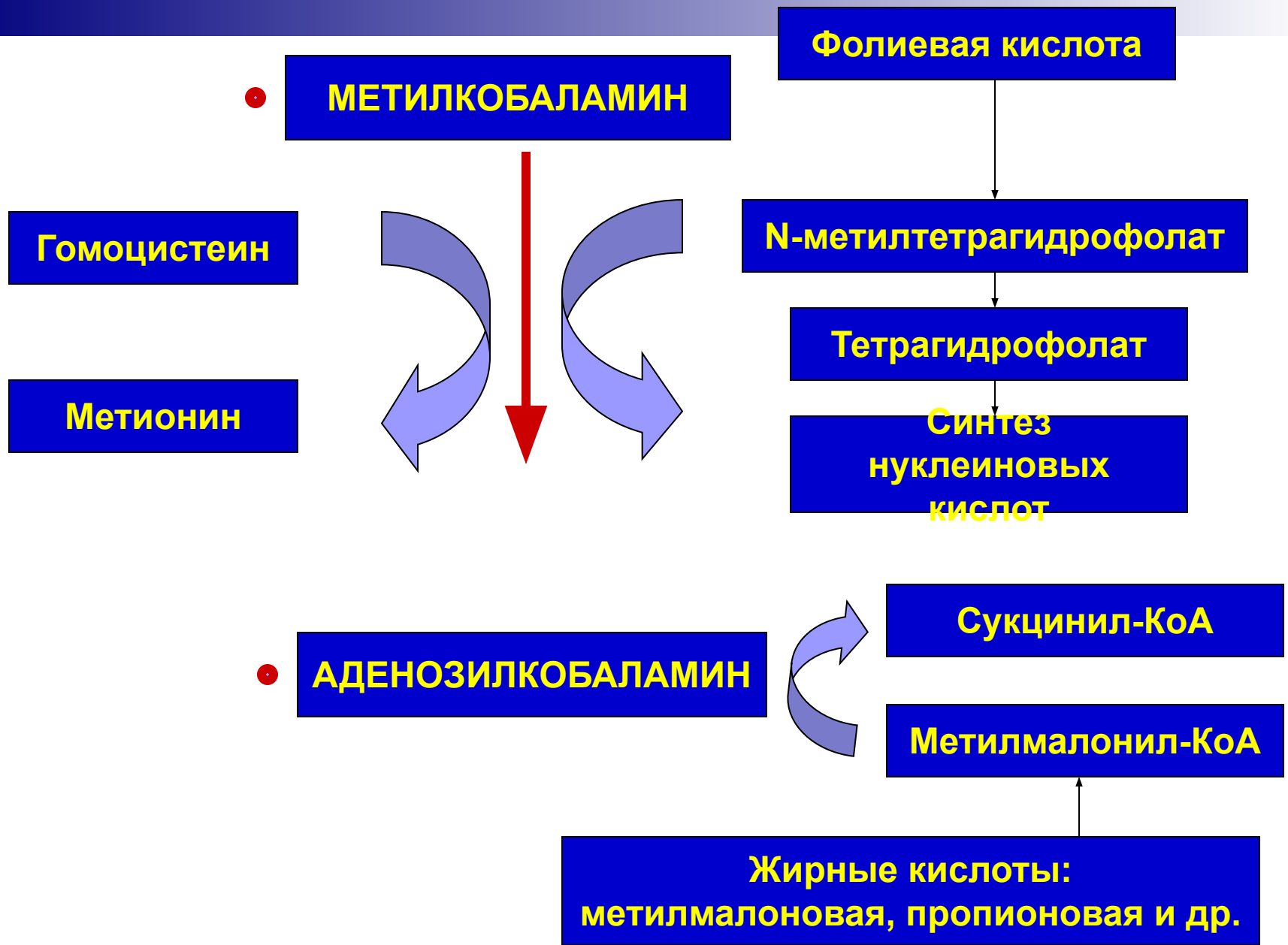


Схема биохимических реакций, протекающих в организме с участием витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты

- **Морфологические признаки макроцитарной злокачественной мегалобластической анемии**
  
- **Демиелинизация, набухание и деструкция аксонов в коре головного мозга и боковых канатиках спинного мозга (фуникулярный миелоз):**
  - **парестезии, расстройства равновесия и координации движения, снижаются сухожильные рефлексy.**
  - **При прогрессировании: параличи, парезы, амнезия, нарушение центрального зрения, деменция, галлюцинации, потери сознания.**

# Основные показания к применению В<sub>12</sub>

- — болезнь Аддисона (+фолиевая кислота) нормализует картину крови, а также устраняет или ослабляет неврологические нарушения и поражения слизистой оболочки языка
- — нарушениях роста, развития,
- — гепатиты,
- — цирроз печени,
- — инвазии широким лентецом и др.



# Препараты витамин В 12

**цианокобаламин, оксикобаламин —**

□ для п/к, в/м введения

**кобамамид (дезоксиаденозилкобаламин) —**

□ для введения внутрь, под кожу, в вену и мышцы

• применяют профилактически у вегетарианцев, при удалении желудка, синдроме мальабсорбции 1 мг один раз в три месяца.

□ Для лечения препараты применяют в течение 6-12 мес

□ критерий: восстановление нормобластических эритроцитов до 4-4,5 млн/мм<sup>3</sup>.

# Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (Вс)

## □ Историческая справка:

- В 1932 г. Виллс описал лечебный эффект гидролизата дрожжей при макроцитарной анемии.
- В 1941 г. Митчелл выделил фолиевую кислоту (Вс) из листьев шпината.

## □ Дефицит фолиевой кислоты:

- макроцитарная анемия, лейкопения,
- нарушение регенерации слизистой желудка,
- нарушение всасывания, в том числе железа

## □ Суточная потребность – 50 мкг, при беременности возрастает до 400-600 мкг, при кормлении грудным молоком – до 300-400 мкг.

# **Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (Вс)**

**Форма выпуска: таблетки 0,001**

## **Фармакодинамика**

**Восстановленная тетрагидрофолиевая кислота необходима:**

- 1. Синтеза пуриновых оснований (перенос одноуглеводных оснований –формил, формиат, метилен и др. к атому азота аминокислот).**
- 2. Обеспечивает метилирование дезоксиуридинмонофосфата.**
- 3. Для обмена гистидина, серина, глицина, глутаминовой кислоты, участвует вместе с витамином В12 в синтезе метионина.**
- 4. Как специфический восстановитель обеспечивает первые этапы синтеза катехоламинов и серотонина.**



# Фолиевая (птероилглутаминовая) кислота (Вс)

## □ Показания к применению:

- макроцитарные гиперхромные ане
- болезнь Спру
- туберкулез кишечника
- хронические гастроэнтерититы
- при применении противоэпилептических средств



## □ Побочные эффекты:

- Дискинезии
- Повышенная возбудимость ЦНС (бессоница, судороги)

# Лечение апластических анемий

- Анаболические стероиды (**метандростенолон** 1 мг/кг 10-20 мес.)
- Факторы роста миелоидных клеток:
  - **молграмостим=лейкомакс** (содержит ген гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека)
  - **филграстим=нейпоген** (содержит ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека)
- Бета2-адреномиметики (**сальбутамол**) – обладают эритропоэтическим действием
- Переливание эритроцитарной массы крови
- Пересадка костного мозга

## □ Классификация

1. **Гормоны: СТГ, кальцитонин, инсулин, андрогены и анаболические стероиды**
2. **Предшественники синтеза пиримидиновых и пуриновых оснований: оротовая кислота (оротат калия), инозиновая кислота (рибоксин), метилурацил=метацил, пентоксил**
3. **Факторы роста миелоидных клеток (молграмостим=лейкомакс, филграстим=нейпоген, тромбopoэтин)**
4. **Витамины пластического обмена (А, В12, Вс, В1 и др.) и другие природные соединения: одноцепочная РНК, апилак, мумие, элеутерококк, биогенные стимуляторы и проч.**

# Предшественники синтеза ДНК, РНК

- **Калия оротат** – источник синтеза пиримидинов в организме синтезируется дефицитная
- оротовая кислота
  - Далее при участии
- фосфорибозилпирофосфата (пентозофосфатный цикл) последовательно образуются: - оротидин-5-фосфат, - уридин-5-фосфат, - уридинмонофосфат, - цитидинмонофосфат – Д-тимидинмонофосфат
- Три последних – составляют пиримидиновый фонд синтеза ДНК и РНК.

## Метилурацил (метацил), пентоксил

- Угнетают УМФ-фосфатазу
  - снижают дефосфорилирование
    - уридин-5-фосфата
  
- Сохраняют уридинмонофосфат, необходимый для обеспечения ключевой реакции в синтезе ДНК — образованию дефицитного
  - Д-тимидинмонофосфата.

# Предшественники синтеза ДНК, РНК

## Рибоксин (инозие F, рибозид гипоксантина)

□ → в инозиевую кислоту участвует в:

- синтезе адениновых и гуаниновых нуклеотидов (гуанилмонофосфат и аденилмонофосфат составляют пуриновый фонд для синтеза ДНК и РНК)
  - ряде метаболических реакций (утилизации пирувата в ЦТК, фосфорилировании АТФ, ГТФ)
- Курс терапии три недели (вместе с калия оротатом).

□ **Оротат калия** и **рибоксин** желательно назначать

# Гемопоэтические факторы

- **Эритропоэтин (ЕРО)**
- **Фактор стволовых клеток (СКФ)**
- **Интерлейкины 1-12**
- **Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)**
- **Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF)**
- **Моноцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF, CSF-I)**
- **Тромбопоэтин (ТРО)**

## Факторы роста миелоидных клеток

- **Молграмостим (лейкомакс)** – препарат рекомбинантного человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (гликопротеин – 127 аминокислотных остатков). Вводят подкожно и



- **Филграстим (нейпоген)** – (Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) - гликопротеин, состоящий из 175 аминокислотных остатков



# Факторы роста миелоидных клеток



## □ Фармакодинамика:

- Стимулируют в костном мозге пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов
- Повышают функциональную активность гранулоцитов – миграцию, фагоцитоз, продукцию антител и цитокинов
- Являются кофакторами эритропоэтина в регуляции эритропоэза

# Биогенные стимуляторы и тканевые препараты

## □ Историческая справка:

- Одесский офтальмолог В.П.Филатов обнаружил, что парентеральные введения экстракта из листьев алоэ (столетник) ускоряли заживление послеоперационных ран.
- До экстрагирования листа алоэ подвергались низкотемпературному воздействию (метод получения биогенных препаратов по Филатову).

## □ Эффекты

- флоголитическое действие (ускорять рассасывание воспалительных очагов).
- общетонизирующее действие
- репаративное действие

# Биогенные стимуляторы и тканевые препараты

- Экстракт алоэ Биосед (из очитка большого)
- ФИБС (из лиманной грязи) Полибиолин (из крови)
- Торфот Плазмол
- Пиллоидодестиллят Церуллоплазмин
- Взвесь плаценты Хонсурид
- Спленин Керакол
- Стекловидное тело Солкосерил
- Актовегин
- Руммалон (экстр. из хрящей и костного мозга).
  
- Препараты вводятся один раз в день, курс лечения 30-40 дней
- Выпускаются в ампулах, экстрактах, в таблетках.

## **Растения-анаболизаторы, содержащие урсоловую и олеаноловую кислоты**

- Айва продолговатая, боярышник однолистный,
- брусника, толокнянка, черника, гранат, лаванда,
- малина обыкновенная, облепиха крупновидная,
- репейник аптечный, рододендрон золотистый,
- рябина обыкновенная

### **□ Эффекты:**

- общеукрепляющий,
- кардиотонический,
- минералокортикоидный,
- инсулиноподобный,
- андро- и эстрогенный,
- легкий транквилизирующий