

# **Анемии**

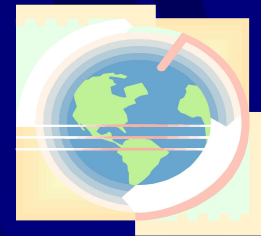
**Тюменский медицинский университет  
Кафедра клинической фармакологии  
к.м.н., доц., врач высшей категории  
Вешкурцева И.М.**

# Анемия

- **А – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества гемоглобина или эритроцитов в единице объема крови ( $< 110$  г/л)**
- **Чаще встречаются:**
  - **Fe-дефицитные (гипохромные)**
  - **B12-дефицитные (гиперхромные)**

# Fe-дефицитная анемия

- **Анемия** – патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания *Hb*, часто в сочетании со снижением количества эритроцитов в единице объема крови, причиной которой является **дефицит Fe**, вызванный нарушением его **поступления, усвоения или повышенными потерями.**



# Распространенность ЖДА

	Развитые страны	Развивающиеся страны
Дети 0 – 4 лет	20,1 %	39 %
Дети 5 – 14 лет	5,9 %	48,1 %
Беременные	22,7 %	52 %
Все женщины (15 – 59 лет)	10 %	40 %
Мужчины (15 – 59 лет)	4,3 %	30 %
Пожилые (> 60 лет)	12 %	45,2 %

# Лабораторные показатели ЖДА (ВОЗ)

- Hb – <110 г/л (Д< 6 лет); <120 г/л (Д> 6 лет);
- ✓ беременные – не менее 110 г\л
- 
- Сывороточное Fe – < 12,0 мкмоль\л
- ОЖСС – > 69 мкмоль\л
- Насыщение трансферрина Fe - < 17%
- Ретикулоциты – 0,2 - 1,2 %

# Этапы обеднения организма Fe

Латентный дефицит Fe:

Ia. снижение запасов Fe

Ib. железодефицитный эритропоэз  
(*< уровня Fe в сыворотке*)

Железодефицитная анемия

(*+изменения ОАК: << уровня Hb*)

# Группы риска развития ЖДА

- Подростки: Менструальные кровопотери и ЮМК у девочек; интенсивный рост органов и тканей в сочетании с алиментарной недостаточностью
- Женщины: Хр. маточные кровотечения; меноррагии без очевидной патологии; повышенные потребности в Fe при беременности, лактации

# Группы риска развития ЖДА

- Социально неблагополучные: плохое питание
- Доноры: если потери железа не компенсируются.
- Пожилые люди: хр. гастроинтестинальные кровотечения, алиментарный фактор.

*Воробьев П.А. 2001*



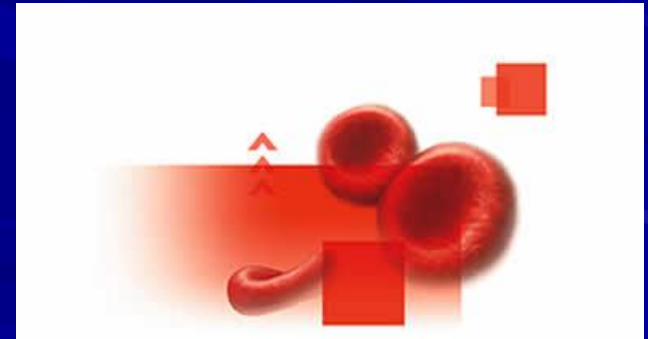
# Критерии степени тяжести анемии по уровню гемоглобина (г/л)

Степени тяжести анемии	Уровень Нв
легкая	119 - 90
средняя	89 - 70
тяжелая	69 и ниже

# Клинические проявления ЖДА

**1. Сидеропения** (гипосидероз) -  
дефицит Fe, необходимого для  
органов и тканей

**2. Анемический синдром** —  
гемическая гипоксия



# Сидеропения

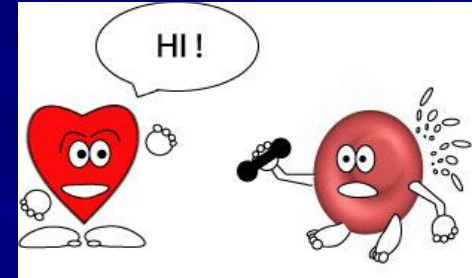


# Анемический синдром

- Слабость, утомляемость
  - Головокружение, синкопальные состояния
  - Шум в ушах
  - «Мелькание мушек» перед глазами
  - Сердцебиение
  - Одышка при физической нагрузке
- ✓ *Декомпенсация дисциркуляторной энцефалопатии у пожилых больных*

# «Сердечно-сосудистая составляющая» анемического синдрома

- Появление (учащение) приступов стенокардии
- >> потребности в ИЦ
- << толерантности к физ.нагрузке
- «Ишемические» изменения на ЭКГ (застывшая ЭКГ)
- << ударного и минутного объемов (анемическое сердце), развитие или усугубление СН
- Эпизоды гипотонии



# Инфекции

Fe влияет на целый ряд показателей иммунной системы (пролиферация лимфоцитов, способность лимфоцитов нейтрализовать антигены).

**Дефицит Fe может ослабить уже истощенную иммунную систему.**

*Нельзя применять Fe  
во время инфекций!  
(бактериям Fe также необходимо!)*

# Терапия железодефицита

Наиболее простым методом лечения железодефицитной анемии является :

*возмещение железа*

Тем не менее, анемия всегда **вторична по отношению к болезни**, которая ее вызвала и в первую очередь надо **вылечить эту болезнь**.

# XXI век

Fe (III) являются самым инновационным препаратами железа для лечения и профилактики ЖДА -отвечает всем требованиям идеального препарата железа

Fe(III)



# XX век

*Это было актуально для наших мам и бабушек!*



Fe(II)+Витамины

Fe(II)



**Капли Бехтерева**  
(Железные опилки, спирт,эфир)



# XIX век

*Этим лечили наших прабабушек*



**Яблоки**  
+ старые ржавые гвозди



# Принципы терапии ЖДА препаратами Fe

- **Диетой ЖДА вылечить нельзя!**
- **Гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по жизненным показаниям.**

# Принципы терапии ЖДА препаратами Fe

- Терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня Hb;
- Необходимо продолжение лечения препаратами Fe еще в течение 2-6 месяцев

# **Принципы терапии ЖДА препаратами Fe**

- **Предпочтение необходимо отдавать пероральным формам препаратов Fe**
- **Парентеральное введение препаратов Fe только в особых ситуациях**
- **Венофер, мальтофер, феррум-лек**

# Почему предпочтительно лечение пероральными препаратами

- Пероральный прием препаратов Fe повышает уровень Hb на 2-4 дня позже, чем при парентеральном введении.
- Пероральный прием препаратов Fe, в отличие от парентерального, крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам.

## **Почему предпочтительно лечение пероральными препаратами**

- **Пероральный прием препаратов Fe, даже при неправильно установленном диагнозе - при ошибочной трактовке анемии, как железодефицитной, - не приводит к развитию гемосидероза.**

# **Показания к парентеральному введению препаратов железа**

- **Если пероральные формы противопоказаны (воспалительные заболевания ЖКТ, ЯБ)**
- **Необходимость быстро восполнить запасы Fe (хир.вмешательства, диагностические инвазивные манипуляции)**
- **Нарушения кишечного всасывания**
- **Ярко выраженные ПЭ от пероральных форм**

# Препараты Fe

<b>ИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (Fe<sup>2+</sup>)</b>		<b>НЕИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ (Fe<sup>3+</sup>)</b>	
<b>СОЛИ ЖЕЛЕЗА</b>	<b>ПРЕПАРАТЫ</b>	<b>ЖЕЛЕЗО СОДЕРЖАЩИЕ КОМПЛЕКСЫ</b>	<b>ПРЕПАРАТЫ</b>
Сульфат железа	<b>Сорбифер</b> <b>Фенюльс</b> <b>Ферроплекс</b>	Железо-протеин Сукцинилат	<b>Ферлатум</b>
Фумарат железа	<b>Ферретаб</b>	Железо- полимальтозный комплекс	<b>Мальтофер</b> <b>Феррум Лек</b>
Хлорид железа	<b>Гемофер</b>		
Глюконат железа	<b>Тотема</b>		

	<b>ИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>	<b>НЕИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>
<b>Валентность Fe</b>	<b>Fe 2+</b>	<b>Fe 3+</b>
<b>Всасывание</b>	<b>Путем пассивной диффузии</b>	<b>Путем активной абсорбции</b>
<b>Скорость всасывания</b>	<b>Быстрая</b>	<b>Медленная</b>
<b>Влияние пищи и медикаментов</b>	<b>Влияет</b>	<b>Не влияет</b>
<b>Метаболизм</b>	<b>В крови Fe<sup>2+</sup> окисляется феррооксидазой-1 в Fe<sup>3+</sup>, которое соединяется с трансферрином и ферритином, образуя пул депонированного железа</b>	<b>Fe<sup>3+</sup> переносится на трансферрин и ферритин непосредственно из препарата, и затем депонируется</b>
<b>Элиминация из сыворотки</b>	<b>Медленная</b>	<b>Быстрая</b>
<b>Прирост уровня Hg</b>	<b>3-4 недели</b>	<b>3-4 недели</b>
<b>Возможные осложнения</b>	<b>- металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, -диспепсия (тошнота, рвота, запор, диарея) - некроз слизистой оболочки желудка</b>	<b>в отдельных случаях возможны диспепсические реакции</b>
<b>Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ</b>	<b>Возможны; у детей может приводить к летальным исходам. Основной механизм – прямое цитотоксическое повреждение железом клеток мозга и печени</b>	<b>Сравнительно редко</b>



# Препараты железа

Актиферрин	Капсулы	34,5 мг Fe <sup>2</sup> /капс
Актиферрин	Капли	9,48 мг Fe <sup>2</sup> /мл
Актиферрин	Сироп	34 мг Fe <sup>2</sup> /5мл
Мальтофер	Капли	<b>50 мг Fe<sup>3</sup>/мл (20 кап)</b>
Мальтофер Фол	Жевательные таб.	<b>100 мг Fe<sup>3</sup>/таб + фол.к-та</b>
Мальтофер	Жевательные таб.	<b>100 мг Fe<sup>3</sup>/таб</b>
Мальтофер	Сироп	10 мг Fe <sup>3</sup> /мл
Сорбифер Дурулес	таблетки	<b>100 мг Fe<sup>3</sup>/таб + vit C</b>
Тотема	Раствор д/приема внутрь	5 мг Fe <sup>2</sup> /мл
Ферроплекс	Драже	10 мг Fe <sup>2</sup> /др
Феррум лек	Жевательные таб.	<b>100 мг Fe<sup>2</sup>/таб</b>
Феррум лек	Сироп	10 мг Fe <sup>3</sup> /мл
Ферлатум	Раствор д/приема внутрь	<b>40 мг Fe<sup>3</sup>/15 мл</b>

# Препараты солей $Fe^{++}$ : основные проблемы

- *Неудобный режим дозирования*
- *Взаимодействие с пищей и лекарствами*
- *Частые ПЭ*
- *Металлический привкус во рту*
- *Окрашивание эмали зубов и слизистой десен*
- *Возможность отравления при передозировке*

- 
- *Частый отказ от лечения*



# Желудок животных после введения Fe III – ГПК и сульфата железа






После введения полимальтозного комплекса гидроокиси железа (III) (ГПК): видимые изменения отсутствуют.



После введения сульфата железа наличие глубоких язв и распространенных эрозий на стенках желудка.

# КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ лечения ЖДА препаратами Fe

- Ретикулоцитарная реакция на *10 – 12 день*. 
- Достоверное повышение уровня Hb на *3 – 4 неделе*.
- Исчезновение клинических проявлений заболевания через *1 – 2 месяца*. 
- Преодоление тканевой сидеропении через *2 – 3 месяца* (ферритин). 

# Острое отравление



- В токсикологическом реестре **отравления препаратами Fe** рассматриваются как **самые опасные** в США, Англии, Канаде и России
- Являясь относительно нечастыми, **имеют высокую летальность**
- Наиболее часто отравления ПЖ встречаются у детей **до 6 лет**
- Наиболее опасны отравления ПЖ у детей **первых двух лет жизни**

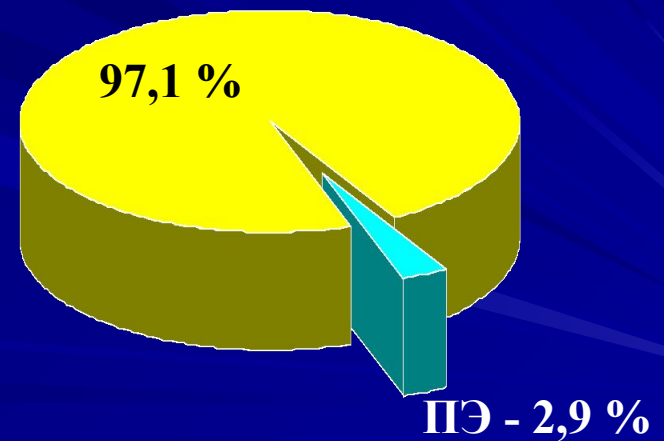
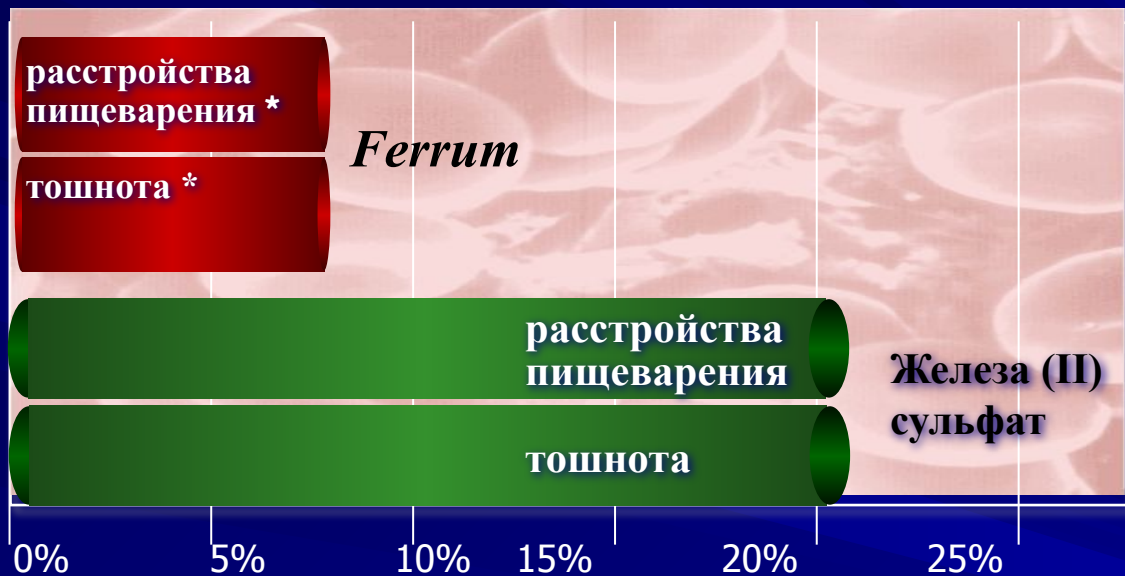
# Острое отравление препаратами железа

- Угнетение ЦНС
- Коллапс, шок
- ч/з 2 – 4 дня – некроз печени
- ***Гепатотоксичность Fe намного опаснее других типов интоксикаций, т.к. поражается преимущественно перипортальная часть печеночной дольки, с которой начинается регенерация гепатоцитов***
- М.б. летальный исход
- ***Антидот - Дефероксамин (десферал)***

# **Железо (II) - гидроксид полимальтозный комплекс и железо (III) протеин сукциниллат**

- **Fe (III) центры** снаружи окружены нековалентно связанными **молекулами полимальтозы**
- сходны со структурой ферритина – естественного соединения железа.
- Не образуются свободные радикалы - исключается раздражающее действие Fe на ЖКТ
- **Fe (III) на белковом носителе**
- В желудке вокруг ионов железа образуется защитная белковая оболочка
- исключается раздражающее действие Fe на ЖКТ

# Переносимость железа (II) - гидроксид полимальтозный комплекс и железо (II) протеин сукциниллат




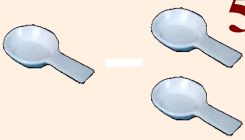

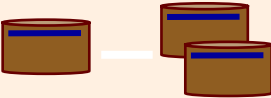


**FERLATUM**

железо  
протеин  
сукциниллат



# СД Феррум Лек® для лечения ЖДА

		
<b>Возраст</b> <b>Дети до 1</b> <b>года</b>	<b>2,5 – 5 мл</b> $\frac{1}{2}$ -1 	
<b>Дети 1 – 12</b> <b>лет</b>	<b>5 – 10 мл</b> 	
<b>Дети старше 12</b> <b>лет, взрослые</b>	<b>10 – 30 мл</b> 2-6 	

1 жевательная таблетка содержит 100 мг железа

1 мл сиропа содержит 10 мг железа

Таблетки можно жевать или глотать целиком

Сироп можно смешивать с соками, мол. смесями, чаем и т.д.

Суточную дозу можно принимать целиком в 1 прием или делить

# Феррум Лек

## Сироп, таблетки жевательные



- Режим приема:
- Принимать во время или сразу после еды.
- СД препарата м.б. принята в один прием или разделена.
- Таб. можно разжевывать или глотать целиком.
- Сироп можно смешивать с соками или с искусственными питательными смесями без << активности препарата.

# Схема лечения:

**Ферлатум**  
железо-протеин сукцинилат

**1. Повышение  
уровня Нв  
3 – 4 недели**



**2. Создание депо  
железа в организме  
2 – 3 месяца**



# FERLATUM

*железо протеин  
сукцинилат*

**Ведущие специалисты рекомендуют для профилактики и  
лечения**

**ЖДА у беременных женщин препараты Fe в суточной  
дозе 40 - 120 мг**

*Ферлатум содержит 40 мг Fe 3+ в одном флаконе*

**Профилактика ЖДА  
у беременных женщин**

**1 флакон в сутки**



**Лечение**

**2 флакона в сутки**



*\*(Шехтман М.М., 1999, Дворецкий Л.И. 1998)*

## **В<sub>12</sub>-дефицитные анемии**

- **В<sub>12</sub> А** – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества эритроцитов, богатых Нв, возникающее на фоне дефицита витамина В<sub>12</sub> или фолиевой кислоты
- **Vit В<sub>12</sub>** переводит фолиевую кислоту в активную форму, которая необходима для синтеза нуклеиновых кислот (клетки крови, покровный эпителий)

# Причины В<sub>12</sub>-дефицитных анемий

- **Нарушение питания**
- **Нарушение всасывания Vit В<sub>12</sub>**
  - **ЛС: фенитоин, барбитураты, ОК, изониазид, Vit С**
  - **Алкоголизм**
  - **Удаление части желудка**
  - **Энтериты, гельминтозы**
  - **Нарушение активации фолиевой кислоты – метотрексат, ко-тримоксазол**

# Терапия В<sub>12</sub>-дефицитных анемий

- Цианкобаламин (vit В<sub>12</sub>) – 400 мкг/сут ежедневно или
- Оксикобаламин 1 мг/сут ч/з день (дольше циркулирует в крови) – до нормализации картины крови (4-6 недель) в сочетании с
- Фолиевой кислотой (1 мг/сут)
- Поддерживающая терапия – 2р/год – 2-3 недельные курсы
- ПЭ - редко: - АР

# **Противоопухолевые средства**

- **Цитотоксические средства (ЦТС)**
  - **Алкилирующие агенты**
  - **Антиметаболиты**
  - **Противоопухолевые антибиотики**
  - **Препараты растительного происхождения**
  - **Ингибиторы протеинкиназ**
  - **Гормоны и антигормоны**
  - **Другие противоопухолевые средства**



# Цитостатические средства

- Обладают не только п/опухолевой активностью, но и оказывают токсическое действие на нормальные ткани.
- Необходимо соотносить возможную пользу с риском развития НПР
- Разные группы ЦТС обладают специфичностью п/опухолевого и токсического действия, места действия
- Используются либо в виде монотерапии, либо в комбинации для потенцирования действия и снижения риска резистентности, но без перекрестной токсичности

**1. Алкилирующие агенты – **Циклофосфамид** –  
нарушают структуру ДНК делящихся клеток;  
много ПЭ, исключен из современных схем**

<b>Обратимые ПЭ</b>	<b>Необратимые ПЭ</b>
<p><b>Цитопении</b></p> <p><b>Геморрагический цистит (30%) → рак мочевого пузыря, фиброз.</b> Профилактика: месна 20% от дозы циклофосфамида до и после 4 и 8 часов после инфузии циклофосфамида</p> <p><b>ЖКТ</b></p> <p><b>Инфекции</b></p> <p><b>Аллопеция</b></p>	<p><b>Канцерогенез</b></p> <p><b>Бесплодие</b></p> <p><b>Тяжелые инфекции</b></p> <p><b>Кардиотоксические эффекты</b></p> <p><b>Фиброз легких</b></p> <p><b>Некроз печени</b></p>

# Другие алкилирующие агенты

- **Кармустин** – опухоли ЦНС; метастазы в ЦНС при других опухолях, меланома и др.
- **Ломустин**- опухоли ЦНС, метастазы в ЦНС при других опухолях; опухоли глотки, гортани, бронхов, легких, миеломная болезнь
- **Карбоплатин** – опухоли матки, яичников, РМЖ, мочевого пузыря и др.
- **Цисплатин** – опухоли головы и шеи, пищевода, желудка, яичников, тела матки, яичек. саркомы

# Антиметаболиты

- Являясь антагонистами естественных метаболитов (например – фолиевой кислоты) включаются во вновь синтезируемы НК и нарушают нормальное деление атипичных и типичных клеток
- **Метотрексат** – «золотой стандарт» терапии РА; Используется при РМЖ, шейки матки, желудка, пищевода, толстого кишечника
- **Меркаптопурин** – острый лимфобластный лейкоз, о. и хр.миелолейкоз
- **Фторурацил** –рак ЖКТ, ПЖЖ, печени. Надпочечников и др.

# П/опухолевые антибиотики

- Нарушают синтез ДНК
- Усиливают действие лучевой терапии (как позитивно, так и негативно)
- **Доксорубицин** – опухоли половой сферы, легких, костей, мышечной и нервной тканей
- **Блеомицин** – опухоли половой сферы, легких, пищевода ЩЖ
- **Дактиномицин** – саркома Юинга, опухоль Вильмса (нефробластома)



# Препараты растительного происхождения

- Алкалоиды барвинка розового и др. растений
- Блокируют митоз (деление) клеток
- **Винбластин, винкристин** – гл.о. при лимфомах
- **Этопозид** (повреждает ДНК) – лейкозы, рак легких, рак желудка
- **Паклитаксел** – рак яичников, РМЖ

# Ингибиторы протеинкиназы

- **Гефитиниб** – ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (ТРЕФР)

- тормозит метастазирование

 тормозит ангиогенез

 При раке легких при неэффективности терапии препаратами платины и доцетакселом

# Гормоны и антигормоны

- Гестагены – препараты II и III линии для лечения РМЖ
- Используются также при раке эндометрия и раке почек

 **Медروксипрогестерон**

 **Мегэстрол**

 ПЭ: тромбоз, дисменорея, ↑ МТ, ↑ АД, депрессия, судороги и др.



# Антиэстрогены


- **Тамоксифен** – нестероидный антагонист рецепторов к эстрогену

 Уменьшает рост метастазов при РМЖ

 Увеличивает продолжительность жизни

- **Фулвестрант** – антагонист эстрогенных рецепторов

 Блокирует действие эстрогенов

 ПЭ: тромбозэмболия, тромбозы, диарея, тромбозфлебит, гиперплазия эндометрия, АР

# Антиандрогены

- Ингибируют действие андрогенов на органы мишени путем конкуренции с ними за места связывания
- **Ципротерон** – блокирует действие андрогенов на уровне предстательной железы.
- Угнетает выработку гонадотропинов и андрогенов
- Его эффект = эффекту хирургической кастрации
- Показан при: неоперабельном раке предстательной железы
- ПЭ: гинекомастия, АР

# Моноклональные антитела

- **Ритуксимаб** – а/т к В-лимфоцитам → стимулируют лизис В-клеток
- Показан при: Лимфома, лимфолейкоз
- **Трастузумаб** – а/т к рецепторам эпидермального роста 2-го типа → подавляет пролиферацию опухолевых клеток
- Показан при: РМЖ, аденокарцинома желудка и др.
- **Бевацизумаб** – а/т к рецепторам фактора роста эндотелия сосудов, подавляет ангиогенез
- Показан при: РМЖ, рак легкого, глиобластома

# ЛС, снижающие токсическое действие п/опухолевых препаратов

- Противорвотные:
  - **Трописетрон, Ондансетрон** – селективные блокаторы серотониновых 5-HT<sub>3</sub>-R
- Колониестимулирующие факторы:
  - **Филграстим** – гемопоэтический фактор роста, увеличивает количество и качество функционирующих нейтрофилов
  - **Эпоэтин а и b** – рекомбинантный эритропоэтин → увеличивает количество эритроцитов и Hb в крови
- Кальция фолинат – антидот антагонистов фолиевой кислоты