

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ, АНТИАНЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ



Лекция №

Для студентов специальности «**ФАРМАЦИЯ**»
Позднякова Светлана Васильевна

Лекарственные препараты, регулирующие кроветворение (основные группы лекарственных препаратов)

Лекарственные препараты, влияющие

1. на эритропоэз:

1.1. стимулирующие эритропоэз, антианемические:

1.1.1. при ГИПОхромных анемиях:

1.1.1.1. при железодефицитных анемиях:

□ препараты железа (нормализующие образование гемоглобина)

□ препараты кобальта: коамид.

1.1.1.2. при анемиях, возникающих при некоторых хронических заболеваниях: гемопоэза стимуляторы - эритропоэтинов

рекомбинантные препараты

1.1.2. при ГИПЕРхромных анемиях: цианокобаламин, кислота фолиевая.

1.2. угнетающие эритропоэз: раствор Na_3PO_4 радиоактивного ^{32}P , азиридирилметилтиазолидинилфосфиноксид (имифос)

2. на лейкопоэз:

2.1. стимулирующие лейкопоэз.

2.2. угнетающие лейкопоэз.

Лекарственные препараты, влияющие на ЭРИТРОПОЭЗ

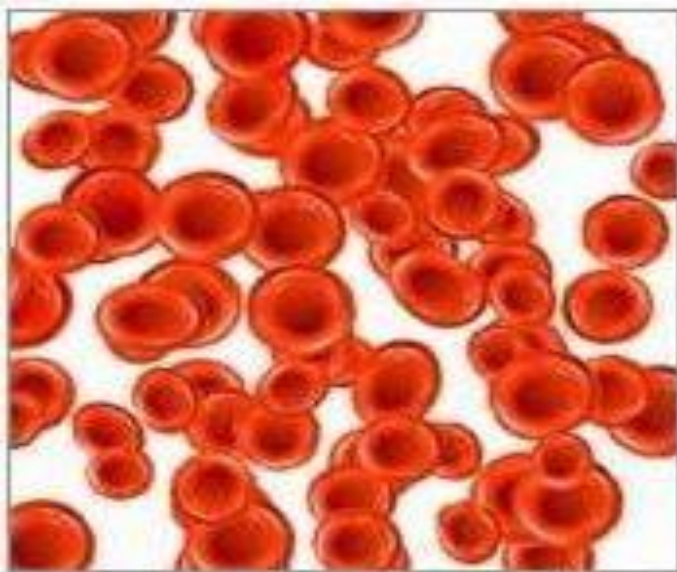
Основная функция эритроцитов состоит в переносе кислорода от легких к органам и тканям, что обеспечивается наличием в них гемоглобина.

↓ в крови эритроцитов и (или) гемоглобина приводит к развитию анемии,

а резкое ↑ их — к эритремии (полицитемии).

стимулирующие эритропоэз - антианемические препараты

Норма



Анемия



ЛП, применяемые при железодефицитных анемиях:

АНЕМИИ - это состояния, характеризующиеся ↓ количества эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови

Частота железодефицитной анемии:

Согласно данным ВОЗ, **700 млн. жителей Земли** страдают от железодефицитной анемии (ЖДА)

Каждый пятый имеет латентный дефицит железа

95% всех пациентов с железодефицитной анемией составляют **женщины**, обычно в возрасте 15-50 лет.

После 50 лет у обоих полов дефицит железа бывает редко – до 1% (т.к. после наступления менопаузы потери железа резко сокращаются).

Частота железодефицитной анемии у беременных – **23-38%**

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ (ГИПОХРОМНЫХ) АНЕМИЙ:

↓ ПОСТУПЛЕНИЕ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМ

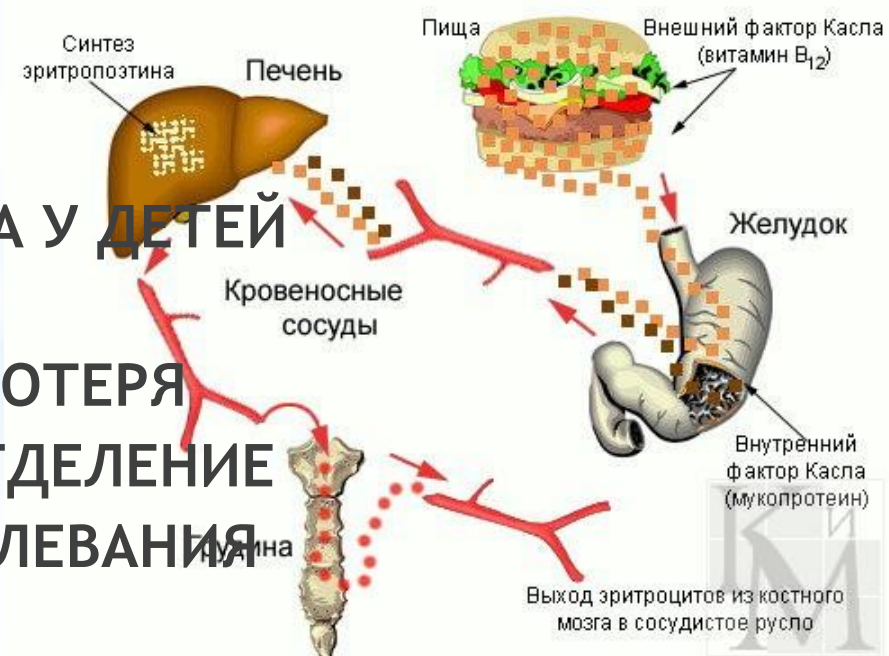
- НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ
- НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ
 - ЭНТЕРИТЫ,
 - МАССИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА,
 - СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ
 - АХИЛИЯ
 - АВИТАМИНОЗ С ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ

↑ ПОТРЕБНОСТЬ

- БЕРЕМЕННОСТЬ
- ЛАКТАЦИЯ
- ПЕРИОД БУРНОГО РОСТА У ДЕТЕЙ

↑ ПОТЕРИ ЖЕЛЕЗА

- ХРОНИЧЕСКАЯ КРОВОПОТЕРЯ
- ПОВЫШЕННОЕ ПОТООТДЕЛЕНИЕ
- ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ



Антианемические средства

При гипохромных анемиях		нормохромная	гиперхромные
Железодефицитные анемии		АХБ (D63.8)	гипопластическая
<i>препараты железа</i>	<i>препараты кобальта</i>	<i>гемопоэза стимуляторы</i>	
<p>пероральные препараты:</p> <ul style="list-style-type: none"> □ солевые препараты железа (II) □ пролонгированного действия <p>для парентерального введения</p>	КОАМИД	<p>Рекомбинантные эритропоэтины человека:</p> <p>дарбэпоэтин альфа* (аранесп);</p> <p>эпоэтин альфа* (эпоген, эпрекс,);</p> <p>эпоэтин бета* (рекормон);</p> <p>эпоэтин омега (эпомакс)</p>	<p>Препараты ГКС андрогенные препараты, анаболические стероиды, Аскорбиновая к-та* (С)</p> <p>Пиридоксин* (В6)</p> <p>Рибофлавин (В2)</p>
			Цианокобаламин* (В ₁₂), фолиевая кислота*

Гемосидероз ДЕФЕРОКСАМИН* (десдесферал),
ТЕТАЦИН-КАЛЬЦИЙ

ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА

Для приема внутрь		Для парентерального введения
<i>Короткого действия</i> (солевые препараты железа (II) – ферроцены)	<i>Пролонгированного действия</i>	<i>Неионизируемые комплексы, содержащие железо</i>
<p>Fe закисного сульфат (феррокаль., гемофер); + диоктилсульфосукцинат Na (конферон) + аскорбиновая к-та (ферроплекс, Сорбифер Дурулес) + аскорбиновая к-та + мукопротеаза (тардиферрон) + никотинамид (ферамид) + В₁, В₂, В₆ + фолиевая к-та + никотинамид (фефол-вит) + фолиевая к-та + В₁₂ + аскорбиновая к-та (ферро-фольгамма) лактат (гемостимулин); хлорид (ферамид, сироп алоэ с Fe) фумарат (ферронат, хеферол); +Mg +Cu глюконаты (тотема);</p>	<p>сульфата железа (II) (ферро-градумент) Fe (III) гидроксид полимальтозат* (мальтофер, феррум лек) Fe декстрановый комплекс (декстрафер, космофер)</p>	<p>1. Полинуклеарные гидроксильные комплексы Fe: <i>Полимальтозный - Fe (III) гидроксида сахарозный комплекс*</i> (феррум лек в/в, в/м, мальтофер в/в, венофер в/в) <u>+ Fe + Co + углеводы</u> (Ферковен в/в)</p> <p>2. Хелатные соединения (Фербитол, ферлецин)</p>

СУЛЬФАТ железа+аскорбинова кислота



Мальтофер (Fe³⁺-гидроксид полимальтозный комплекс)



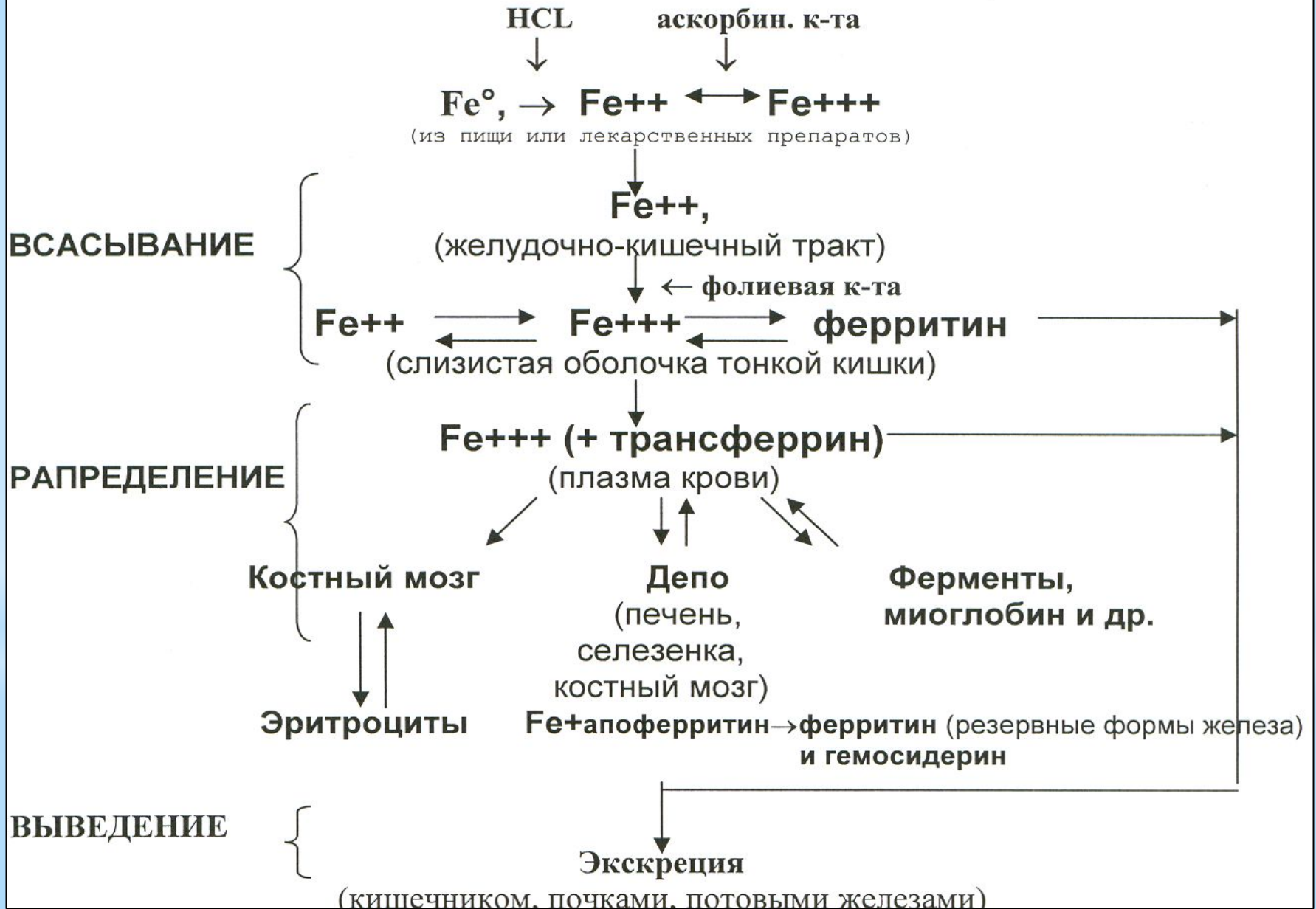
Железа фумарат



Полинуклеарные гидроксильные комплексы железа (полиизомальтозат железа)



Всасывание, распределение и выведение железа



Соли железа

Ферритин

Хранение



Диссоциация

Окисление

Окисление

Трансферрин

Распределение

Включение в гемоглобин

Пассивная диффузия

Нерастворимые осадки

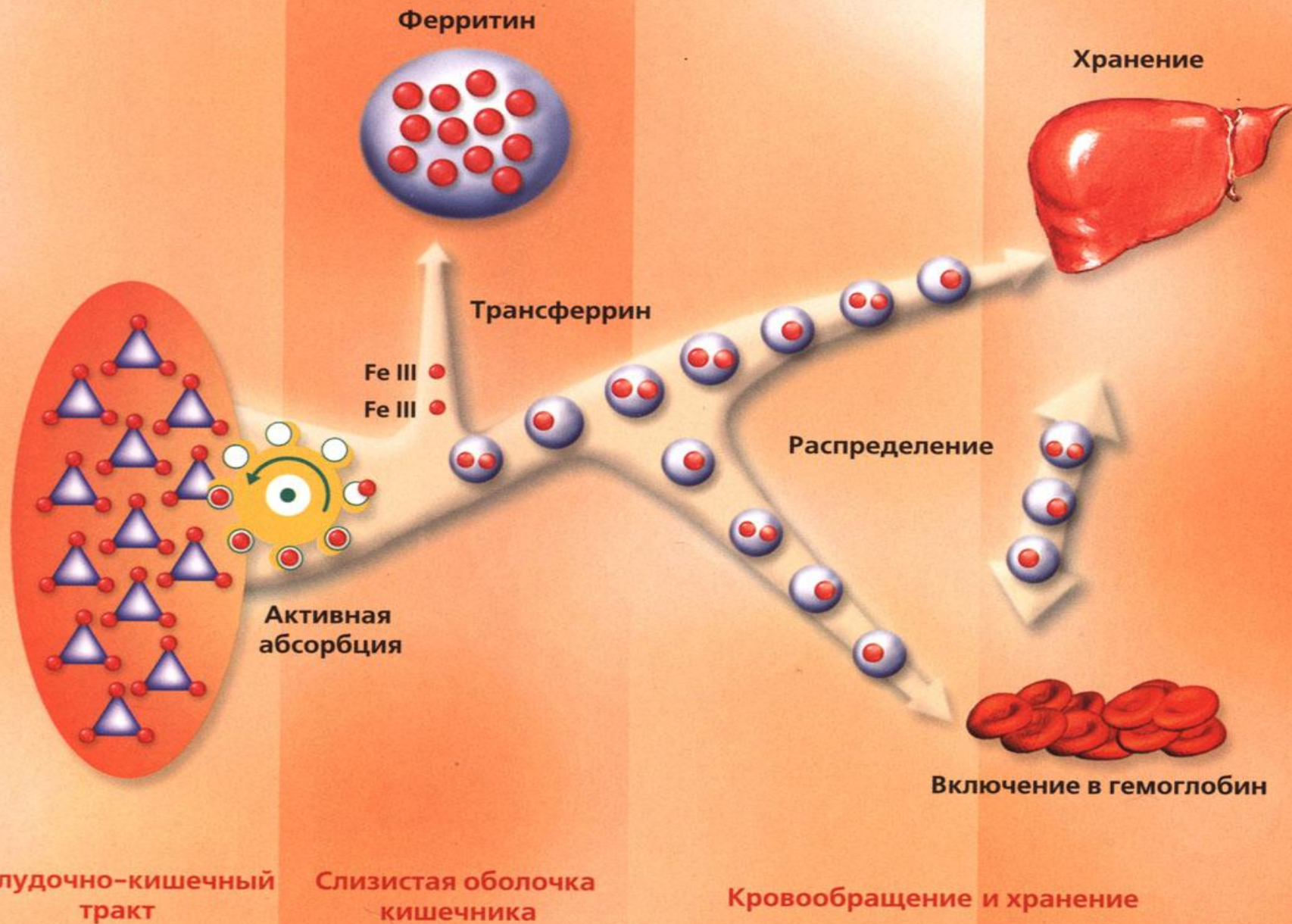
Желудочно-кишечный тракт

Слизистая оболочка кишечника

Кровообращение и хранение

Механизм действия солей железа.

Железо (III)-ГПК



Механизм действия железо (III)-гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК).

Механизм действия препаратов железа

Механизм действия препаратов железа заместительный - они пополняют дефицит Fe в организме, что необходимо для синтеза железосодержащих соединений

Показания к применению препаратов железа

1. С ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ целью для предупреждения дефицита Fe:

- при низком уровне железа в депо (недоношенные дети; дети, долго находящиеся на грудном вскармливании)
- беременным (15-30 мг/сут, главным образом во второй половине беременности)
- при хронической потере крови (женщины в менструальном периоде, доноры, которые систематически сдают кровь и т.п.)
- в стоматологии: для комплексного лечения множественного кариеса и его профилактики

2. С ЛЕЧЕБНОЙ целью

- больным железодефицитной анемией
- при лечении больных пернициозной анемией - ↑ потребностью в синтезе эритроцитов

Правила назначения железосодержащих средств:



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- гиперчувствительность к препаратам железа
- гемохроматоз — это наследственное, генетически обусловленное заболевание, которое характеризуется нарушением обмена железосодержащих пигментов в организме, повышенным всасыванием железа в кишечнике и накоплением его в органах и тканях.
- гемосидероз — это избыточное отложение гемосидерина (белка, содержащего железо) в тканях организма.
- апластическая и гемолитическая анемии
- лейкозы
- коронарная недостаточность, АГ II – III стадий,
- болезни печени,
- острый нефрит.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

солевые препараты железа	комплексное соединение
<ul style="list-style-type: none"> ▪ тошнота, рвота, диарея (раздражение слизистых) ▪ запоры (образование FeS) ▪ мелена («чернуха», дегтеобразный стул) ▪ металлический привкус ▪ окрашивают эмаль зубов и слизистую оболочку десен 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ имеют приятный вкус, ▪ выпускается в удобных для педиатрической практики, формах (капли, сироп, таблетки).
взаимодействуют с пищей и другими лекарствами	
реагируют	не реагируют
их всасывание является пассивным (по градиенту концентрации), неконтролируемым процессом;	активным транспортом → ↓ вероятность передозировки
передозировка и отравления, заканчивающиеся в 30-50% случаев летально	
свободно-радикальные процессы → дерматиты	
Активация	не стимулируют

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

- флебиты, после инъекционный абсцесс
- болезненность и окрашивание кожи на месте введения (до 2х лет)
- артралгии
- гиперемия лица, шеи, чувство давления за грудиной, боль в спине, стенокардия (снимаются анальгетиками+0,5 мл атропина сульфата);
- головная боль, головокружение
- лихорадка
- аллергические реакции - анафилактический шок (редко), крапивница, бронхоспазм

Клиника отравления препаратами железа :

- рвота (коричневый или кровенистый цвет), боль в животе, понос;
- бледность или цианоз;
- апатия, сонливость;
- ↓ АД, появляется тахикардия;
- гипервентиляция, развивается ацидоз → промывание желудка (3% раствором соды).
- шок, гипоксия, гастроэнтероколит, поражение печени.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ЖЕЛЕЗОМ, ГЕМОСИДЕРОЗА И ГЕМОХРОМАТОЗА

❖ дефероксамин (десферал),

□ внутрь 5-10 грамм,

□ в/м или в/в капельно по 60 мг/кг в сутки.

❖ динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (комплексон-III, трилон Б, хелатон III, ЭДТА),

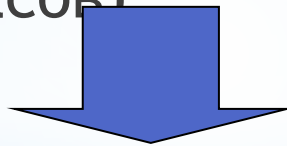
❖ тетацин-кальций

- образуют комплексные соединения с Fe и удаляют Fe из Fe-содержащих белков (ферритина, гемосидерина), но не из гемоглобина и Fe-содержащих ферментов.

ПРЕПАРАТЫ КОБАЛЬТА

КОАМИД - комплексное соединение кобальта и никотинамида → стимулятор кроветворения → участвует в

- синтезе V_{12} микрофлорой к-ка;
- стимуляции синтеза эритропоэтина;
- всасывании Fe из кишечника;
- переходе депонированного Fe в состав Hb (образование белковых комплексов)



ведет к ликвидации анемии.

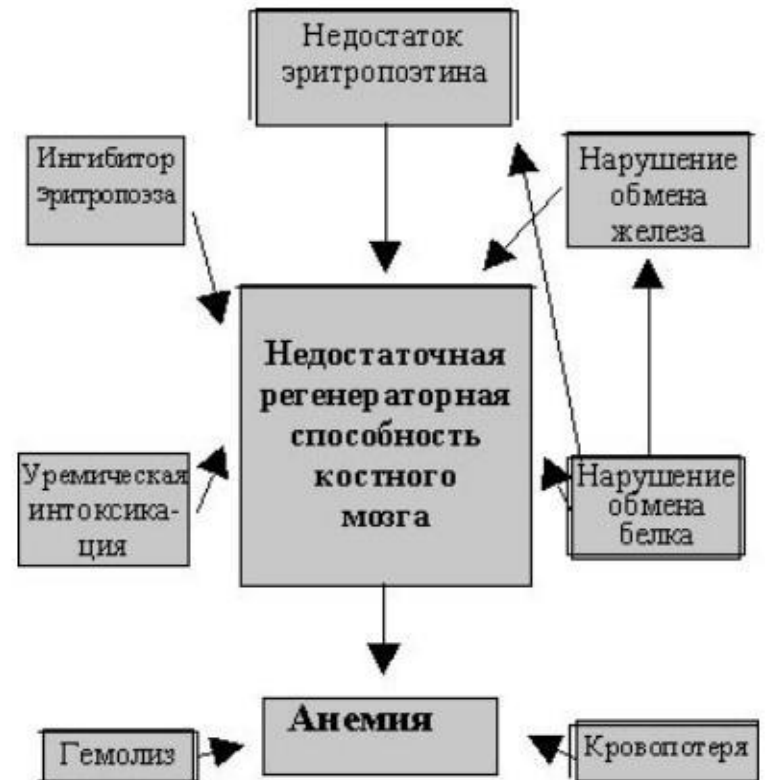
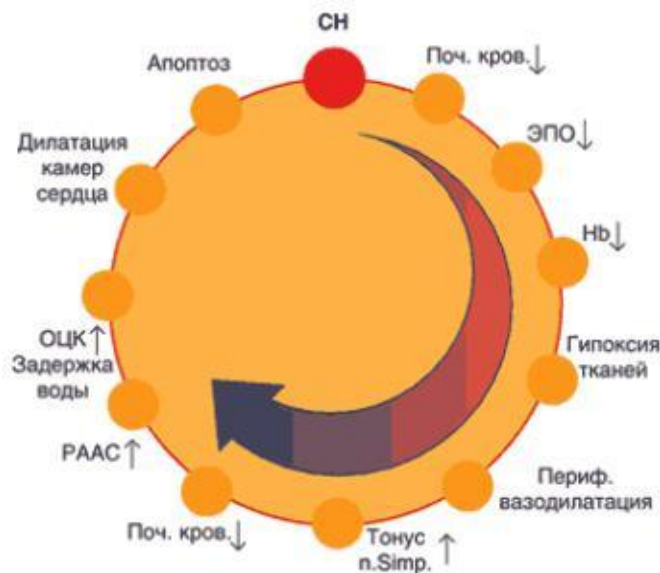
ПРИМЕНЯЮТ

- при гипер- и гипохромных анемиях в том числе резистентных к препаратам Fe
- анемия при ХПН

- * **дарбэпоэтин альфа*** (аранесп);
- * **эпоэтин альфа*** (эпоген, эпрекс);
- * **эпоэтин бета*** (рекормон);
- * **эпоэтин омега** (эпомакс)



Анемия при ХПН



эритропоэтины

Эритропоэтин – фактор роста → ↑ пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ростка через специфические **рецепторы эритропоэтина на предшественниках эритроцитов** в костном мозге.

Показания: анемии при ХПН, злокачественных опухолях, СПИДе, РА, у недоношенных детей - вводят парентерально в условиях стационара.

Побочные эффекты: ↑ АД, ↑ ЧСС, тромбозы, иммунопатологические реакции.

Противопоказания к применению: неконтролируемая АГ, беременность, лактация.

ГИПЕРХРОМНЫЕ АНЕМИИ

характеризуются нарушением эритропоэза:

- ↓ количества эритроцитов
- незрелые формы с ↑ содержанием гемоглобина (гиперхромная анемия:)

□ цианокобаламин, оксикобаламин (превращаются в кобамамид)

□ кислота фолиевая



Причины возникновения гиперхромных анемий

ДЕФИЦИТ ВИТ. 12

- * ПОВЫШЕННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ (беременность, детский возраст)
- * НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ - ВЕГЕТАРИАНСТВО
- * НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ИЗ ЖКТ
- * НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА (дисбактериоз, спру, амебиаз)
- * ГЛИСТНАЯ ИНВАЗИЯ

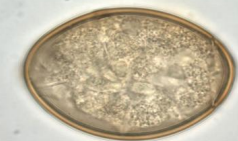
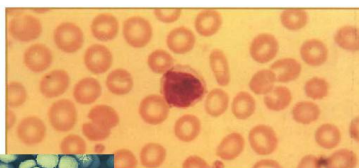
ДЕФИЦИТ ФОЛИЕВОЙ К-ТЫ

- * НАРУШЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ С ПИЩЕЙ (недостаток зелени)
- * ЗАБОЛЕВАНИЕ ТОНКОГО К-КА
- * НАРУШЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА (дисбактериоз, спру, амебиаз)

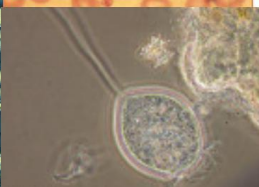
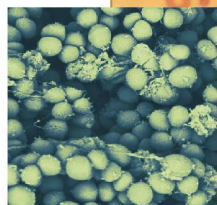
Дифилоботриоз



Анкилостомы



Яйцо лентеца широкого (Diphyllobothrium latum).
Заметна крышечка. ©



Яйца лентеца широкого (Diphyllobothrium latum). ©

РОЛЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ВИТАМИНА В₁₂ В ПРОЦЕССЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ

В₁₂ + АСКОРБИНОВАЯ К-ТА + биотин



Дегидрофолатредуктаза



ФОЛИЕВАЯ К-ТА → **ТЕТРАГИДРО-ФОЛИЕВАЯ К-ТА** → **СИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ И ПИРИМИДИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ**
(дезокситимидина)

В₁₂



→ **СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ** → **КРОВЕТВОРЕНИЕ**
(**ЭРИТРОПОЭЗ,**
ЛЕЙКОПОЭЗ)

РОЛЬ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ

	Фолиевая кислота (вит. В _с , В ₉)	ВИТАМИН В ₁₂
необходим для	<ul style="list-style-type: none"> □ деления клеток □ синтеза гемопротеидов, Нв □ ↑ эритро-, лейко- и тромбоцитопоза. □ синтеза АК-т (метионина, серина), бетаина и НК-т (удвоение ДНК, синтез РНК) 	<ul style="list-style-type: none"> □ регенеративных процессов, в том числе и кроветворении □ окислительно-восстановительных процессов
при хр. недостаточности развивается	макроцитарная анемия,	мегалобластической, железодефицитной и гипопластической анемиях разной этиологии
при острой -	агранулоцитоз и алейкия	
Водят	1-5 мг в сутки. Курс лечения составляет 20-30 дней.	парэнтерально по 50–100 мкг, при тяжелой анемии — 200–500 мкг.
Большие дозы	↓ в крови вит. В ₁₂ → к анемии, ЖКТ расстройства, ↑ нервной возбудимости, функциональные изменения в почках.	Возбуждение, боли в области сердца, тахикардия, аллергические реакции.

ИНГИБИТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА

Применяют при полицитемии, которая характеризуется **повышенным содержанием эритроцитов** → происходит сгущение крови, ↑ опасность тромбообразования и затрудняется кровообращение.

Радиоактивные изотопы: **РАСТВОР НАТРИЯ ФОСФАТА, МЕЧЕННОГО P-32** приводит к ↓ числа эритроцитов, тромбоцитов.


АЗИРИДИНИЛМЕТИЛТИАЗОЛИДИНИЛФОСФИНОКСИД (имифос) - алкилирующее соединение → нарушает обмен нуклеиновых кислот и ↓ митотическое деление клетки → Терапевтический эффект ожидается через 1.5-3 мес от начала лечения, что связано с продолжительностью жизни эритроцитов

Лейкопения - ↓ числа Лк в периферической крови ниже физиологической нормы.

- распад лейкоцитов в периферической крови
- торможение лейкопоэза - нарушение пролиферации

Лейкоцитоз – ↑ общего числа Лк (или их отдельных форм) в периферической крови:

- **перераспределительный** (не связан с активацией костномозгового кроветворения)
- **при патологических процессах** (адекватная активация лейкопоэза в костном мозге)
- **истинный лейкоцитоз** (неадекватная реакция системы крови на раздражитель или нарушение лейкопоэза - лейкозы)



Средства, влияющие на лейкопоэз

Классификация

Патология	Препараты
<i>Стимулятор лейкопоза</i>	
Лейкопения	<p><i>производные нуклеиновых кислот:</i> натрия нуклеинат, натрия нуклеоспермат (полидан)</p> <p><i>производное тимидина:</i> пентоксил, диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил),</p> <p><i>производное карбоновой кислоты:</i> фенилкарбэтоксиметилтиазолидинкарбоновая кислота (лейкоген),</p> <p><i>ЛП колоннестимулирующих факторов:</i></p> <p><i>гранулоцитарно-макрофагальные</i> - молграмостим (лейкомакс), сарграмостим (лейкин)</p> <p><i>гранулоцитарные:</i> филграстим* (нейпоген), ленограстим* (граноцит)</p>
<i>Средства, угнетающие лейкопоз</i>	
Лейкозы, лимфогранулематозы, миелолейкозы	<p><i>ГКС:</i> гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон</p> <p><i>Цитостатики:</i> доксорубицин, винкристин, винбластин, хлорамбуцил (лейкеран), этопозид и др.</p> <p><i>МКА:</i> ритуксимаб* (мабтера); алемтузумаб (MAb Campath);</p> <p><i>Ингибиторы тирозинкиназ:</i> иматиниб* (гливек); дазатиниб;</p>

ДИОКСОМЕТИЛТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН (метилурацил)



синтетическое производное пириимидина, входит в состав РНК и ДНК - эффективен обычно только при лечении легких форм лейкопении.

↑ синтез нуклеиновых кислот и белка →

↑ лейкопоз,

↑ процессы регенерации (заживление ран, язв, ожогов, повреждений слизистых оболочек, печени и др.),

↑ синтез антител и активность макрофагов

ФЕНИЛКАРБЭТОКСИМЕТИЛТИАЗОЛИДИНКАРБОНОВА Я КИСЛОТА (лейкоген)

НАТРИЯ НУКЛЕОСПЕРМАТ (ПОЛИДАН) -

стимулирует гемопоэз, вызывает ↑ продукции КСФ,

действуя посредством микроокружения, индуцирующего кроветворение



ЛП КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ



МЕХАНИЗМ: стимулируют рецепторы, расположенные на клеточной мембране стволовых клеток →

- ↑ дифференцировку миелоидных предшественников кровяных клеток и тем самым стимулируют образование гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, частично эозинофилов, эритроцитов.
- на процесс деления эритроцитов и тромбоцитов эти лекарственные средства существенного влияния не оказывают

ПОКАЗАНИЯ: при угнетении лейкопоза (химиотерапия опухолей, трансплантации костного мозга, СПИД и др.)

ПОБОЧНОЕ Д-Е: тошнота, рвота, анорексия, диарея, лихорадка, аллергические реакции, головная боль, мышечные боли и др.



Моноклональные антитела



запрограммированы распознавать определенные типы белков на поверхности клеток → после связывания Fc-домена инициируют иммунологические АТ-опосредованные реакции → комплементзависимый лизис и/или индуцируют апоптоз в клетках соответствующих линий.

Ритуксимаб* (Мабтера) обладающие специфичностью к **CD20 АГ** (регулирует все стадии созревания В-Лф), обнаруживаемому на поверхности нормальных (пре-В-Лф и зрелых В-Лф) и малигнизированных В-Лф

Алемтузумаб (MAb Campath) связывающиеся с **CD52** (экспрессируется на поверхности нормальных и злокачественных В- и Т-Лф, ЕК, мон/Мф и клеток ткани репродуктивной системы мужчин.

Иматиниб* - ингибитор **Bcr-Abl-тирозинкиназы** в клетках, экспрессирующих **BCR-ABL** (с фильдельфийской хромосомой) **Ph⁺ ХМЛ; Ph⁺ ОЛЛ;**