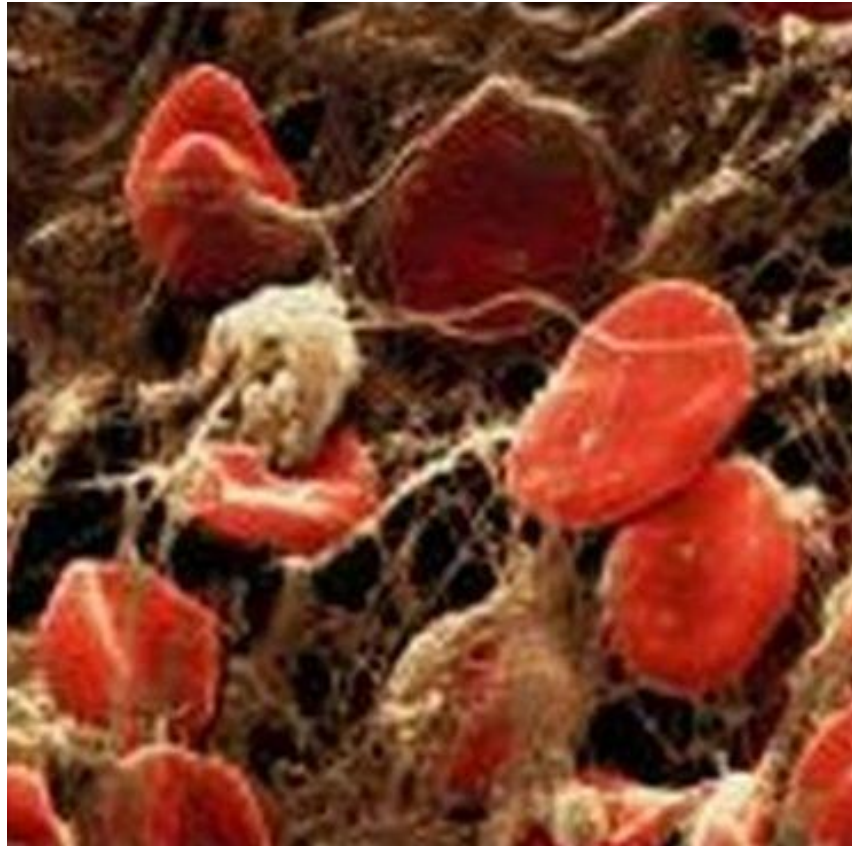


Farmacologia sângelui și a sistemului hematopoetic

Antitrombotice

(anticoagulante, fibrinolitice, antiagregante)

**Conferențiar universitar
Ecaterina Stratu**



Remedii cu acțiune asupra sistemului sanguin

I. Remedii utilizate în dereglări de coagulare

Hemoragia și tromboza apare în urma dereglării sistemului de hemostază. Inhibarea hemostazei duce la apariția hemoragiilor spontane, iar stimularea - la formarea trombilor. Procesul de hemostază este îndeplinit de sistemul de trombogeneză (agregarea trombocitelor, coagularea sângelui), care este legată funcțional cu sistemul trombolitic (fibrinolitic). În organism aceste 2 sisteme se găsesc într-un echilibru dinamic și în dependență de condiții concrete prevalează una sau alta.

La dereglarea echilibrului între sistemul coagulant și anticoagulant poate să apară dereglări de tipul: Hemoragii masive sau tromboză generalizată. Ambele sisteme necesită tratament medicamentos în dependență de ce fel de dereglări apar.

Trombogeneza:

Hemostaza – este oprirea hemoragiei spontan din vasele lezate. Celulele endoteliale vasculare în normă nu au proprietăți hemostatice și atât trombocitele cât și factorii de coagulare nu aderă (aghezează) pe ele. Răspunsul hemostatic în urma lezării vasului este vasospasmul (vasoconstricție). Timp de câteva secunde trombocitele se lipesc de fibrele de colagen al vasului lezat (adghezia trombocitelor) apoi ele se alipesc una de alta (agregarea trombocitelor). Apoi trombocitele își pierd membrana și formează o masă gelatinoasă.

Această masă de trombocite rapid oprește hemoragia, dar pentru asigurarea unei eficacități mai mari și îndelungate a hemostazei trebuie întărită cu fibrină. Întărirea rupturii vasului cu filamente de fibrină apare în rezultatul acțiunii stimulilor locali ai cuagabilității sîngelui, spre exemplu: dezgolirea fibrelor de colagen din vasul traumat, din membrană cu eliberarea conținutului de trombocite. Formarea trombinii locale are loc din ADN-ul trombocitelor, ce este un puternic inductor de agregatie, de asemenea este stimulată sinteza prostaglandinelor din acidul arahidonic. Aceste substanțe active se alătură eicosanoidelor și se împart în două grupe ce dau efecte inverse (opuse) asupra trombogenezei.

1) Tromboxanul A_2 (TXA_2) se sintetizează în trombocite și provoacă vasoconstricție cu formarea trombogenezei.

2) Prostaciclina (PGI_2) se sintetizează în peretelui vaselor și inhibă trombogeneza.

Serotonina (5-HT) de asemenea se elimină din trombocite, stimulând în continuare agregarea și vasoconstricția .

Trombocitul joacă un rol important în hemostaza și în bolile tromembolice.

Trombul alb- se formează în arterii unde este presiune înaltă, datorită adeziunii trombocitelor circulante către endoteliul lezat. Trombusul crescând, împiedică circulația. Această stază locală include formarea fibrinei și în jurul trombusului alb se formează trombul roșu.

Trombul roșu- poate să se formeze după mecanismul expus mai sus sau poate să se formeze primar în venele cu presiune joasă pe calea adgheziei trombocitelor. Trombul constă din fibre de fibrină în care sînt împletite în ele și eritrocite avînd o formă alungită (coadă). Deși trombii pot fi mixști, în arterii mai des se întîlnesc trombii cu nucleu alb, iar în vene- cu penduncul din fibrină.

Coagularea sângelui (de repetat Fiziologia)

Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine activate secvențial în cadrul unor reacții înlănțuite în cascadă.

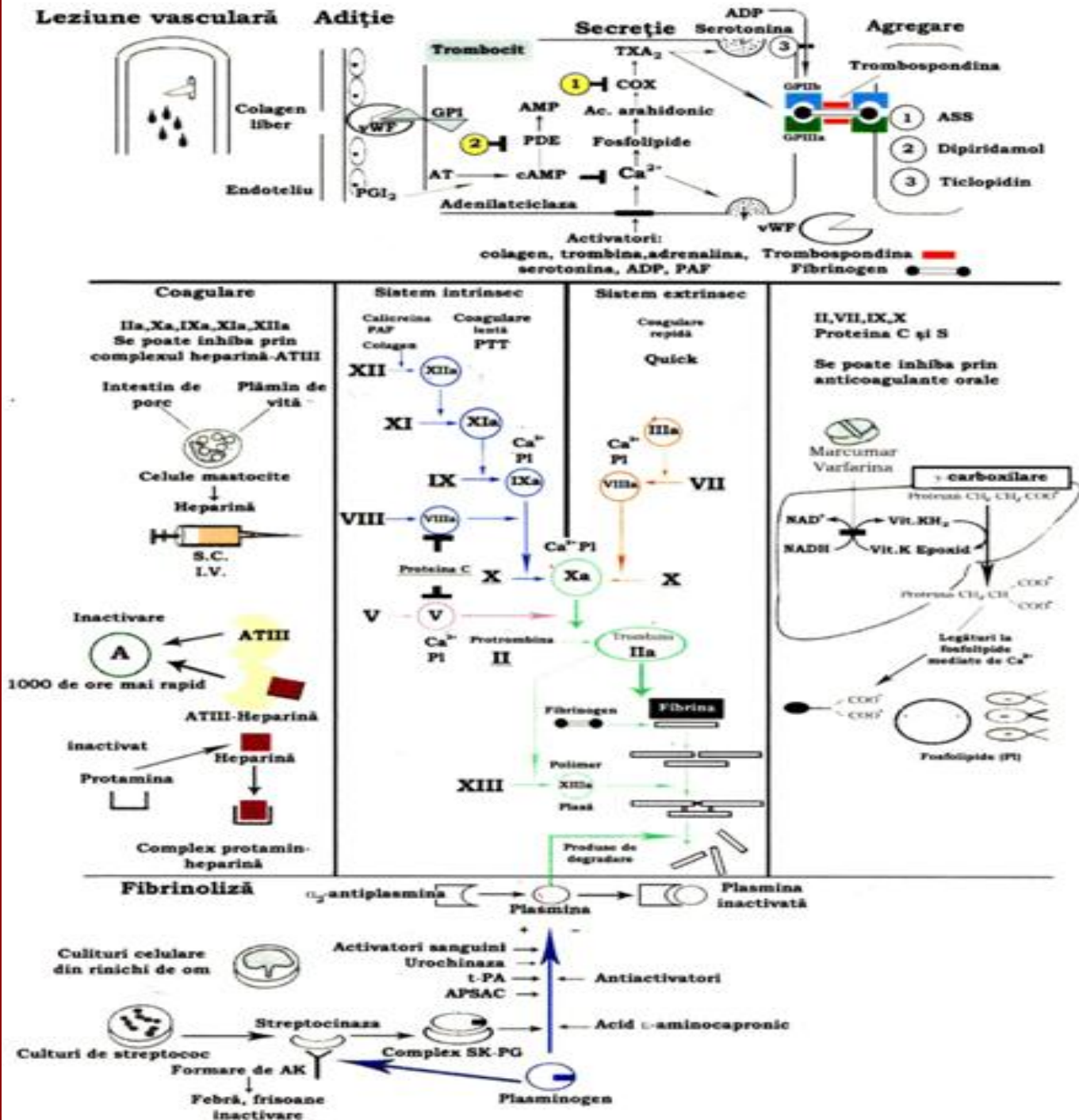
Coagularea constă într-o cascadă de reacții proteolitice, în care un zimogen activat transformă un alt zimogen într-o protează activă.

Zimogenii proteazici sunt reprezentați de: protrombina (factorul II), factorii VII, IX, X, XI, XII, prekalicreina. Factorii II, VII, IX, X, sintetizați în ficat suferă aici și un proces de carboxilare, dependent de vitamina K, care îi face apti de acțiune. În anumite situații intervin de asemenea, cofactorii neenzimatici- factorii V, VIII, factorul tisular, kininogenul, ionii de Ca.

În I etapă a coagulării se formează un complex protombinazic, avînd drept element central factorul X activat.

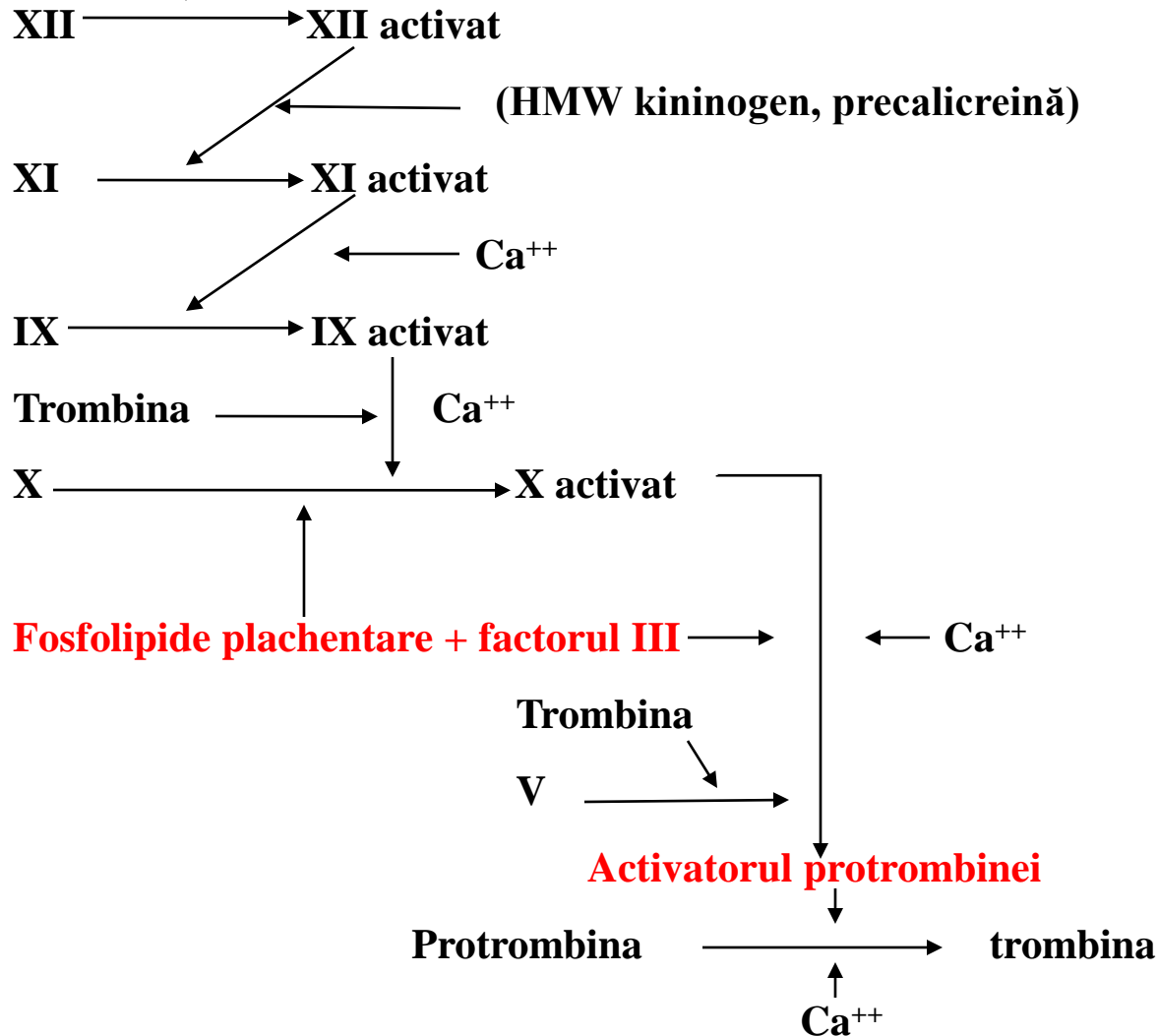
- Reacțiile implicate pot fi realizate pe 2 căi:
 - 1) Exclusiv în plasmă- calea intrinsecă.
 - 2) Cu participarea unor factori tisulari- calea extrinsecă.

Schema sistemului de coagulare a sângelui.



Calea intrinsecă- este activată prin contactul sîngelui cu materiale încărcate negativ. Începe prin traumatizarea sîngelui însuși sau expunerea sîngelui la colagenul din peretele vascular lizat. Apoi procesul continuă printr-o serie de reacții în cascadă.

Afecțiune sanguină sau contact cu colagenul



Mecanismul extrinsec de inițiere a formării activatorului protrombinei începe cu peretele vascular traumatizat sau din țesuturile extravasculare și se desfășoară în trei etape fundamentale.

Trauma tisulară



**1) Tromboplastina tisulară
(lipoproteina+ fosfolipid)**



2) X → X activat

Ca⁺⁺

← Ca⁺⁺

V

3) Activatorul protrombinei



Protrombină → Trombină

Ca⁺⁺

Etapele caili intrinseci.

- 1) Țesutul traumatizat eliberează un complex de mai mulți factorii denumiți tromboplastina tisulară. Aceasta include în special fosfolipide din membranele tisulare și un complex lipoproteic care conține o glicoproteină importantă ce funcționează ca o enzimă proteolitică.
- 2) Complexul lipoproteic al tromboplastinei tisulare se combină în continuare cu factorul VII și în prezența fosfolipidelor tisulare și a ionilor de Ca acționează enzimatic asupra factorului X, transformându-l în factorul X activ.
- 3) Factorul X activat formează un complex cu fosfolipidele tisulare și de asemenea cu factorul V, pentru a forma un complex numit activatorul protrombinei. În câteva secunde acesta desface protrombina în trombină după care procesul coagulării continuă așa cum a fost deja explicat. Astfel, factorul X activat este proteaza propriu-zisă care determină scindarea protrombinei în trombină.

Etapele caili extrinseci.

- 1) O afecțiune sanguină sau contactul sîngelui cu colagenul din peretele vascular modifică doi factori de coagulare- factorul XII și trombocitele. Cînd factorul XII este afectat, el capătă o nouă configurație care-l convertește într-o enzimă proteolitică, numită „ factorul XII activat „. Alterarea sîngelui simultan este urmată de distrugerea trombocitelor fie din cauza aderației la colagen, fie de o suprafață umectabilă, ceea ce duce la eliberarea de către această de fosfolipidele plachetare care conțin o lipoproteină, numită factorul III plachetar, care joacă un rol important în celelalte reacții ale cascadei coagulării.
- 2) Factorul XII activat acționează enzimatic asupra factorul XI pe care îl activează.
- 3) Factorul XI activat acționează enzimatic asupra factorului IX; pe care de asemenea îl activează.

4) Factorul IX activat, acționează împreună cu factorul VIII, cu fosfolipidele plachetare și cu factorul III eliberat din trombocitele lezate, activează factorul X. Deficitul factorului VIII, fie în trombocite va duce la dereglarea acestei trepte. Factorul VIII lipsește la persoanele cu hemofilie. Lipsa trombocitelor- dezvoltă trombocitopenia- boala hemoragică.

5) Astfel factorul X activat se combină cu factorul V și fosfolipide tisulare sau plachetare pentru a forma complexul numit activatorul protrombinei. Activatorul protrombinei inițiază activarea protrombinei cu formarea trombinei, în felul acesta punând în mișcare procesul final de coagulare.

Ionii de Ca sunt necesari pentru promovarea tuturor reacțiilor cu excepția primelor două trepte a căii intrinseci. De aceea, în absența ionilor de Ca, coagularea sîngelui nu se produce.

A. Cu acțiune directă

1) Preparatele heparinei

a) heparina standard (natriu ,kaliu)

b) HMMM (heparinele cu masă moleculară mică):

- **nadroparină (fraxiparină), dalteparină**
- **Reviparină, enoxaparina**

NB! Antagonistul heparinei este protamina sulfat

2) Heparinoizii

- **Sulodexid**

3) Antagoniști direcți ai trombinei

a) Hirudina și analogi

- **hirudină (secret bucal al lipitorii)**
- **Lepirudin, bivaluridină**
- **Desulfatohirudină**

b) Preparate semisintetice și sintetice (*anticoagulate directe perorale*)

- **argatroban, rivaroxoban (inh. fact. Xa , util.p/o)**
- **melagatran, ximelagatran, dabigatran (util. p/o; inhibă trombina)**

- 4) Preparatele At III
- antitrombină III

- 5) Remedii care fixează ionii de Ca⁺⁺ în sânge
- hidrocitratul de sodiu
- 6) Diverse
- Inhibitorii FXa
- Antistazina
- r –FVIIa

Cu acțiune indirectă

- 1) Derivați cumarinici
- biscumacetatul de etil (neodicumarin)
- acenocumarol (sincumar)
- warfarina
- fepromarona
- 2) Derivații indandionici
- fenindionă (fenilină)
- difenadionă

NB! Antagoniștii anticoagulantelor cu acțiune indirectă

- vitamina K1

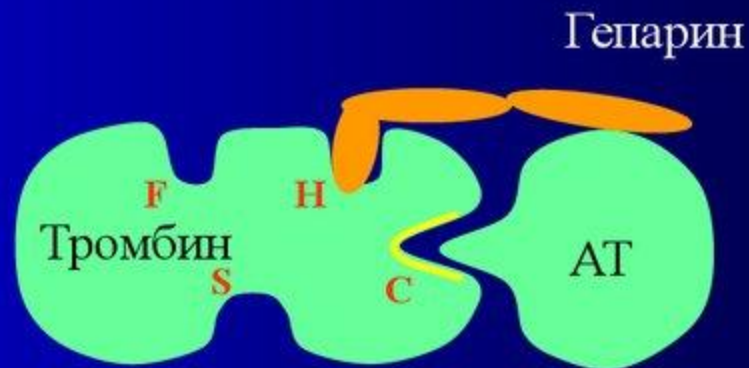
Anticuagulatele directe(Heparinele).

Heparina în organism se formează în labrocite, o cantitate mare de heparină se conține în ficat și plămâni. După structura chimică este o mucopolizaharidă. Masa moleculară este egală cu 15000-20000 daltoni.

Mecanism de acțiune:

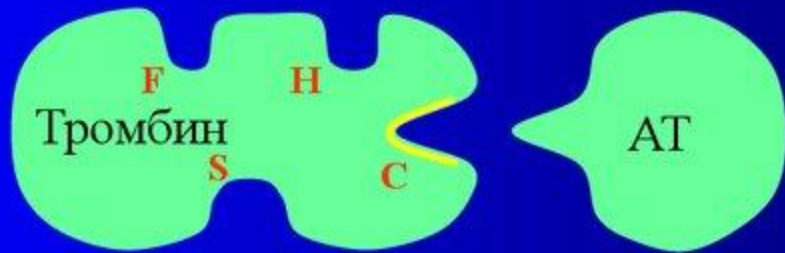
- Heparina se consideră ca cofactor a antitrombinei III. În plasma ea activează antitrombina III (posibil și antitrombina II), stimulând acțiunea ei anticuagulantă. Datorită acestui fapt ea neutralizează un șir de factori a sistemului de coagulare (XIIa, kalicreina, XIa, Xa, XIIIa).
- Dereglează trecerea protrombinei în trombină. La fel inhibă trombina (IIa). Acest mecanism duce la aceea că se dereglează trecerea fibrinogenului în fibrină.
- Heparina se depozitează în endoteliul vaselor (concentrația ei atinge de 100 ori mai mult ca în sânge) stimulând sarcina negativă, de aceea preîntâmpină agregarea trombocitelor (acțiune antiagreganta).

Инактивация тромбина гепарин-антитромбиновым комплексом.



Нейтрализация тромбина антитромбином осуществляется медленно (в течение нескольких минут). Гепарин значительно ускоряет (катализирует) этот процесс.

Взаимодействие ко-факторов гепарина с тромбином



Антитромбин (АТ) и
Ко-фактор гепарина II
(НС II).

АТ – эффективный
антитромбин
НС II – очень слабый
антитромбин

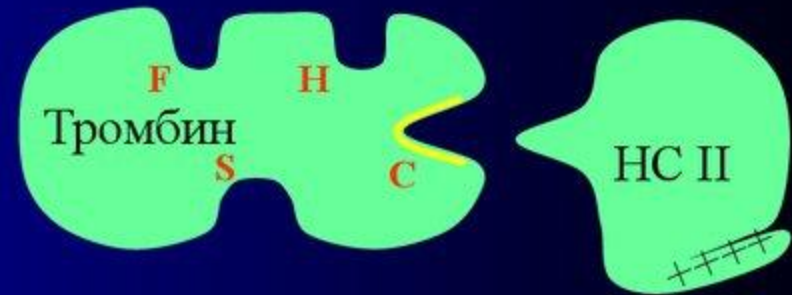
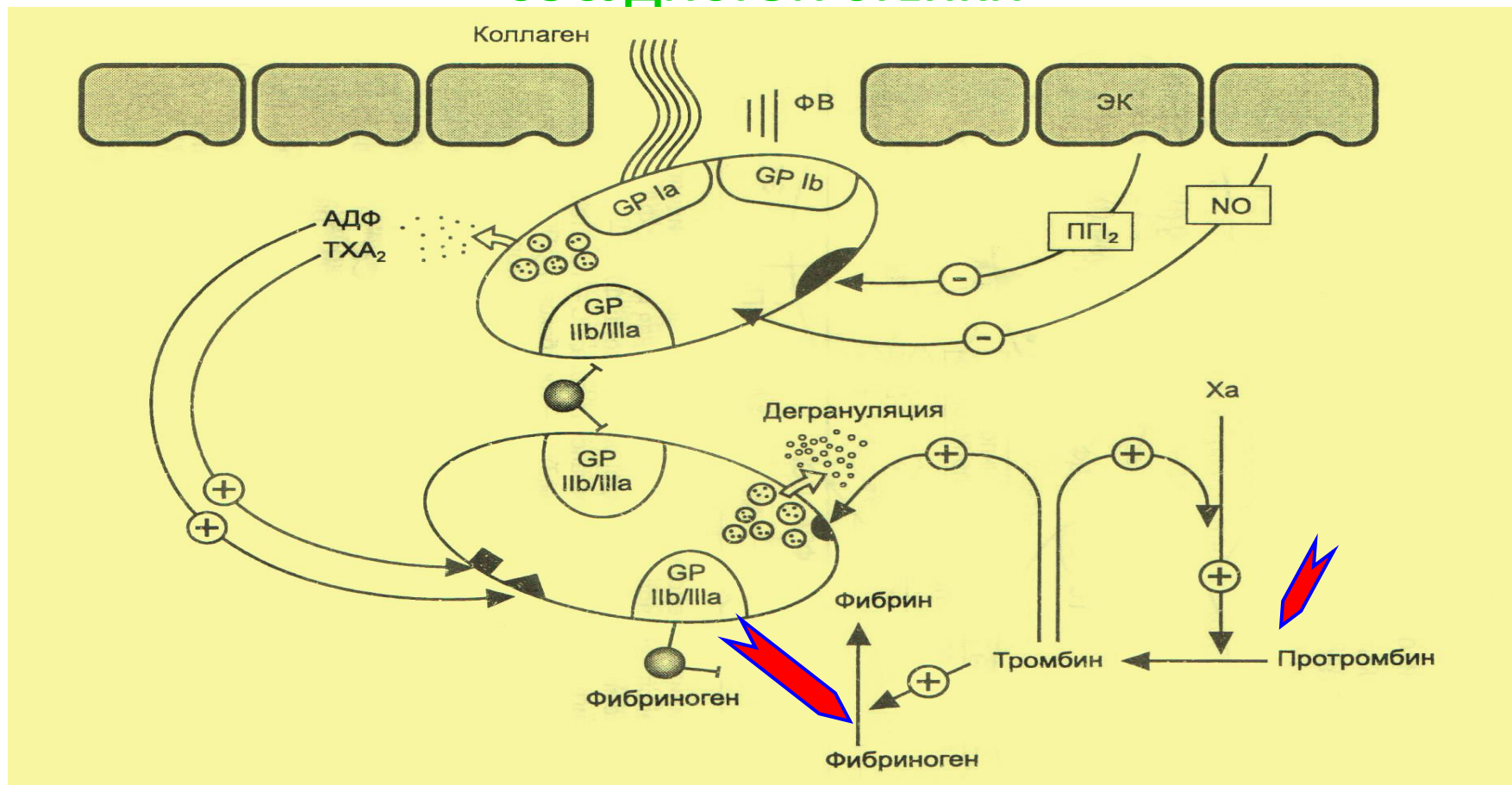


СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБА В МЕСТЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ



ЭК – эндотелиальная клетка

ФВ – фактор Виллебранда

НО – эндотелиально релаксирующий фактор

PGI_2 – простаглицлин

GP – гликопротеины

TxA_2 – тромбоксан А2

(Из: Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology – NY, 2001)

Spectrul biologic (efectele) al heparinei

1. Inhibă plazmina, tripsina, kalicreina, hialuronidaza, pepsina, ribonucleaza, fosfataza-
efect antienzimatic.
2. Fixează aminele biologice active (histamina, serotonina, adrenalina)
3. Activează macrofagii, dereglează cooperarea T și B limfocitelor, inhibă sistemul complementului -
acțiune antiinflamatoare imunodepresivă și slabă regeneratoare (cicatrizantă).
4. Efect anticuagulant (H+At III manifestă anti IIa și anti Xa în raport 1:1)

5. Efect antiagregant -Heparina se depozitează în endoteliul vaselor (concentrația ei atinge de 100 ori mai mult ca în sânge) stimulând sarcina negativă, de aceea preîntâmpină agregarea trombocitelor; micșorează eliberarea factorilor trombocitari
6. Acțiune antitoxică- reduce toxicitatea la administrarea glicozidelor cardiace, unor antibiotice, în peritonite, sepsis, traume, arsuri.
7. Efect hipolipemiant- Reduce concentrația de lipide în plasmă (această se întâmplă datorită eliberării din țesuturi a lipoproteinlipazei tisulare cu hidroliza trigliceridele lipoproteice)
8. Efect hipoglicemiant, analgezic, diuretic, vaso- și coronarodilatator

NB . Se dozează heparina în UA (1mg=130UA)

Indicații:

1. Tratatamentul curativ și profilactic al trombozei venoase profunde și al emboliei pulmonare
2. Tromboflebite
3. Tratatamentul curativ și profilactic al trombozei arteriale:
4. Tromboza vaselor coronare (infarct miocardic acut, stările anticidente a infarctului miocardic);
5. Tromboza vaselor cerebrale; ... verte !

6. Tromboza arterei centrale a retinei;
7. Tratamentul stărilor de coagulare intravenoasă desimnată.
8. Profilaxia complicațiilor trombocitare la pacienții:
 - a) după diferite intervenții chirurgicale;
 - b) în stările de imobilizare îndelungată;
 - c) profilaxia ocluziei canalelor intravasculare, a aparatelor de circulație extracorporală (în intervențiile chirurgicale pe cord deschis), a aparatelor de hemodializă, etc..



Contraindicații:

1. Hipersensibilitate (alergie)
2. Hemoragii
3. Ulcer gastric și duodenal, colita ulceroasă.
4. Afecțiuni însoțite de o cuagulabilitate sanguină diminuată:
5. Hemofilie
6. Diateze hemoragice
7. Trombocitopenie
8. Insuficiența factorilor de coagulare.
9. Hipertensiunea arterială (TA diastolică > 105 mm colHg)
10. Accidente vasculare cerebrale hemoragice.... verte !

- 11. Accidente vasculare cerebrale hemoragice**
- 12. Traume cerebrale**
- 13. Intervenții chirurgicale pe prostată, ficat, căile biliare.**
- 14. Afecțiuni maligne.**
- 15. Afecțiuni grave ale ficatului, rinichilor.**
- 16. Leucemie acută și cronică.**
- 17. Anemii aplastice și hipoplastice.**
- 18. Tuberculoza pulmonară.**
- 19. Anevrizm acut a cordului.**
- 20. Diabet zaharat.**

Reacții adverse:

- Hemoragii
- Trombocitopenii (în 2,4% cazuri)
- Reacții alergice (febră, erupții cutanate, diaree)
- Osteoporoză.
- Tahicardie
- Hipotonie
- Necroza pielii la administrarea s/c.
- Hiperaldosteronism
- Creșterea în sânge a alaninei (transaminaza)

NB! Antagonist a heparinei este protamina sulfat (obținut din sperma peștilor). Ea are proprietăți de bază (alcaline) și are pe suprafața sa sarcină pozitivă. Interacționează cu heparina, o inctivează, și o transformă într-un complex insolubil. Se administreză protamina sulfat i/v 1mg= neutralizează 100UA-heparină.

Nadroparin (fraxiparin)- heparină cu masa moliculară mică (3000- 10000 daltoni)

Posedă acțiune anticuaagulanta și antiagregantă mai mare ca heparina.

Mecanism de acțiune:

Micșorează coagulabilitatea sângelui datorită creșterii acțiunii inhibante a antitrombinei III asupra factorului Xa de cuagulare. Factorul Xa- este necesar pentru trecerea protrombinei în trombină. Spre deosebire de heparină, nandroparina nu posedă acțiune inhibitoare asupra trombinei. Preparatul slab se leagă de proteinele plazmatice, deaceea biodisponibilitatea este mai mare decât a heparinei.

Sulodexid- este heparinoid obținut din intestinul animalelor.

Efectul anticoagulant datorită stimulării antitrombinei II, și blocării factorului Xa și trombinei. Sulodexid deasemenea stimulează prostociclina ce-i redă **proprietatea antiagregantă**.

Acțiunea fibrinolică a preparatului este determinată de stimularea factorului tisular de activare a plasminogenului. Preparatul posedă și **proprietăți anigoprotectoare**, restabilește funcția epiteliului vascular, sarcinii electronegative a porilor membranei bazale, scade viscozitatea sângelui și nivelul trigliceridelor.

Verte!

Este utilizat ca anticoagulant și hipolipemiant, de asemenea în angiopatii cu risc crescut de tromboze, în micro- și macroangiopatii în diabet zaharat.

Contraindicații:

- Diateze hemoragice
- Gravitate
- Sensibilitate la preparat

Hirudina- este un anticoagulant, și se produce în organismul lipitorilor. Este un inhibitor foarte puternic al trombinei, independent de antitrombina III, cea ce poate inactiva fibrina legată de trombus. Hirudina preîntâmpină toate efectele trombinei (nu numai transformarea fibrinogenului în fibrină, dar și activarea factorilor de coagulare V, VIII, XIII).

Antitrombina III (cubernin P)- pulbere liofilizată în flacoane 500 și 1000 UA. Este un concentrat al proteinei respective din sângele uman.

Indicații:

Pentru profilaxia și tratamentul trombemboliilor în caz de deficit congenital al antitrombinei III.

Reacții adverse:

- Reacții alergice.
- Pericol în vederea infectării cu SIDA, hepatita B, C etc.

Hidrocitratul de sodiu- fixează ionii de Ca^{2+} (formând citratul de calciu)- ionii de calciu sunt necesari pentru transformarea protrombinei în trombină și este utilizat pentru stabilizarea sîngelui conservat.

Прямые ингибиторы тромбина.

Гирудин и его синтетические аналоги оказывают прямое ингибирующее действие на тромбин (эффект не зависит от АТ III).

Сайт связи с фибрином



Каталитический сайт



Anticoagulante indirecte

Anticoagulantele cumarinice posedă structura chimică asemănătoare cu vit.K de aceea condiționat sunt numite antagoniști ai vit. K.

Mecanismul de acțiune a biscumacetatului de etil.

Inhibă epoxid reductaza vit. K, și preîntâmpină formarea K_1 -epoxid în formă activă a vit. K (chinonică), aceasta duce la blocarea formării factorilor II, VII, IX, X.

În așa mod ei inhibă în ficat sinteza protrombinei care este dependentă de vit. K, deasemenea inhibă proconvertina și alți factori ai coagulării.

Inh. form. II, VII, IX, X.

Decarboxiprotrombina

Protrombina

↓ CO₂

↑ O₂

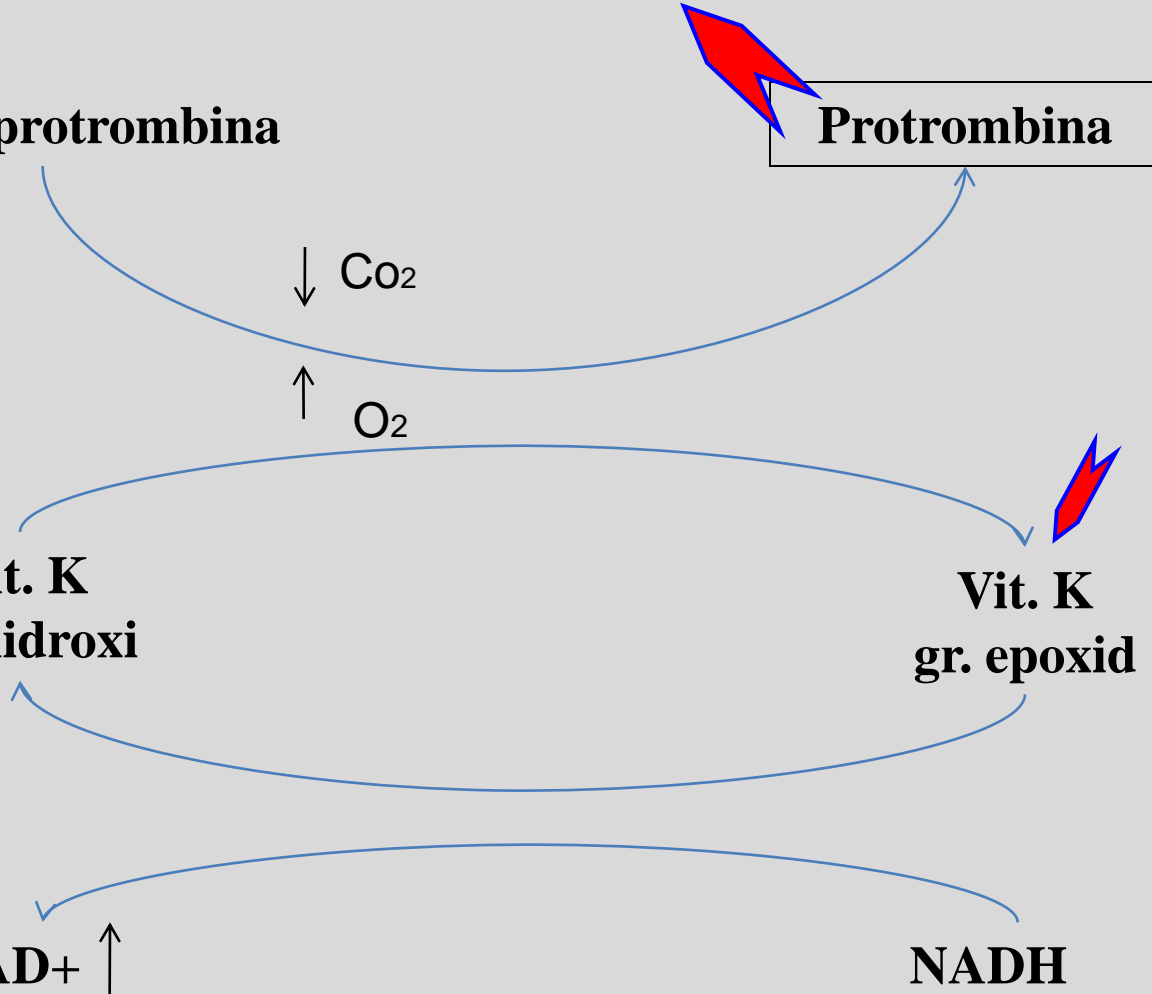
**Vit. K
gr. hidroxi**

**Vit. K
gr. epoxid**

NAD⁺ ↑

NADH

Anticuagulantele indirecte



Toate preparatele cu acțiune indirectă se caracterizează printr-o perioadă latentă cu creșterea eficacității. Micșorarea coagulabilității sângelui la administrarea lor apare peste 1- 2 zile și mai târziu, cu durata de latență de 2- 4 zile. Toate aceste remedii cumulează.

Derivații cumarinici inhibă activitatea factorului care menține elasticitatea peretelui vascular deaceea la administrarea îndelungată a preparatului sau la supradozare apare o fragilitate sporită a vaselor și creșterea permeabilității capilarelor.

Preparatul ușor trece bariera placentară spre făt. În primul trimestru el poate deregla dezvoltarea normală a fătului și produce vicii de dezvoltare a scheletului, spre sfârșitul gravidității poate duce la hemoragii masive.

Interacțiuni: acidul acetilsalicilic, sulfanilamidele, antidiabeticele orale, indometacină, piroxicamul, potențează efectele anticoagulant al cumarinelor. Anticoagulantele indirecte stimulează monooxidaza (fenobarbital, zixorin, rifampicin, teofilina) deaceea inhibă biotransformarea în ficat și scade eficacitatea lor.

Reacții adverse:

- 1) hemoragii
- 2) necroza țesuturilor moi (fese, obraji, glande mamare, penis)- acesta este rezultatul trombozei capilarelor și venulelor. Apare necroza la a 4-10 zi de la începutul administrării preparatelor. Apariția lor este legată de diminuarea nivelului de proteine C și S (care au perioadă de înjumătățire de 6-7 ore) decât a factorilor II, IX, X ($T_{1/2} = 24\text{ore}$)
- 3) Pentru lichidarea acestor fenomene se administrează, sânge proaspăt conservat bogat în proteine C și S.

Verte!

4. retromboze – la suspendarea bruscă a preparatului, deaceea doza se micșorează treptat.
5. dereglări dispeptice (greață, vomă, diaree)
6. reacții alergice
7. dereglări toxice a ficatului și rinichilor.
8. alopeție difuză.
9. melena
10. hematome, metroragie, hematurie, gingivite, leucopenie

Indicații:

- 1. Profilaxia și tratamentul trombozelor.**
- 2. Tromboflebite.**
- 3. Infarct de miocard**
- 4. Embolii vasculare.**
- 5. În perioada postoperatorie.**

Contraindicații:

- Sindrom hemoragic.**
- Boala ulceroasa**
- Hipertonie**
- Insuficiența hepatică și renală.**
- Reacții alergice.**

Caracteristica comparativă a anticoagulantelor directe și indirecte.

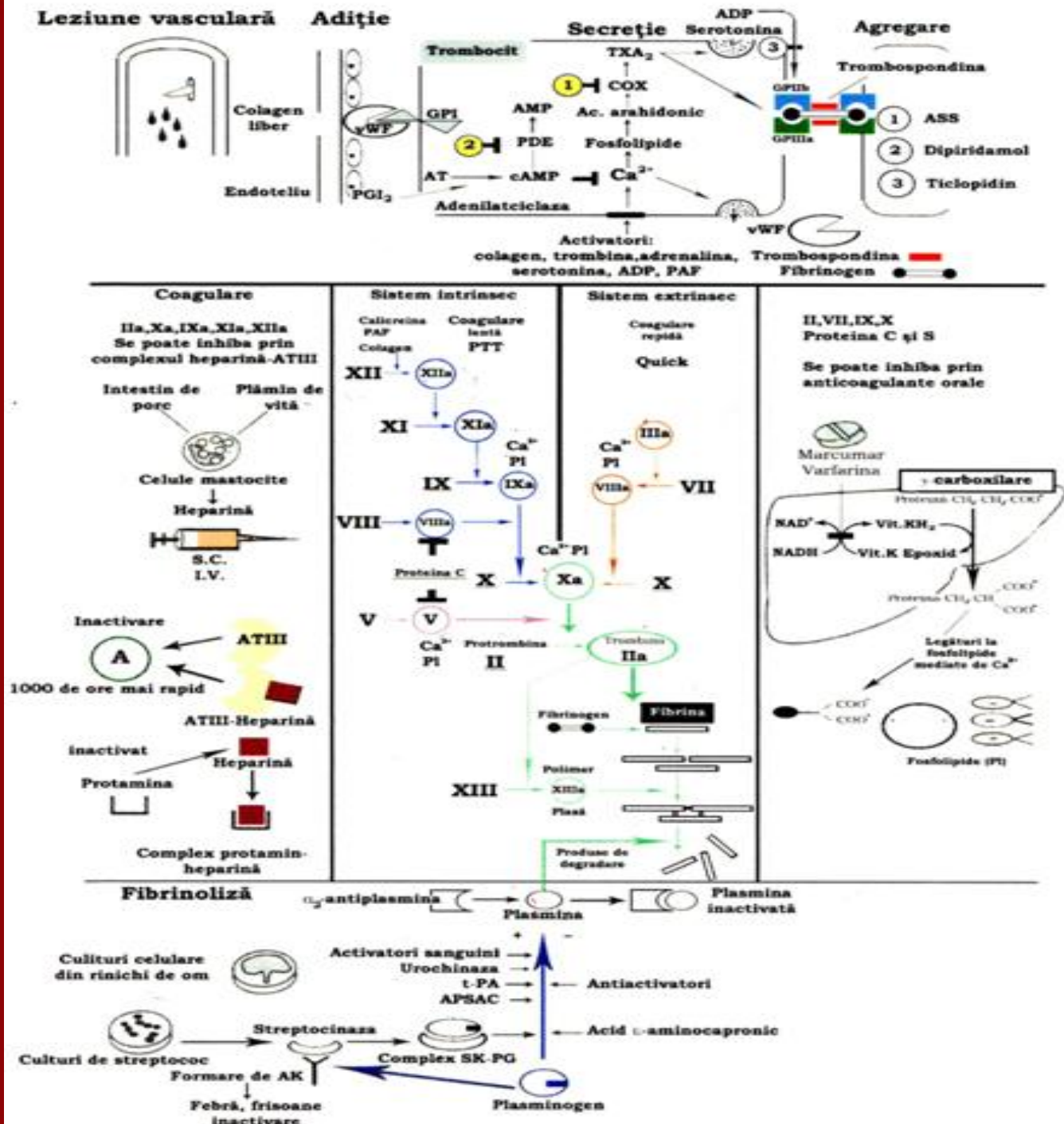
Preparat	localizare	Mec. de acțiune	Calea de administrare	Viteza dezvoltării efectului	Durata		antagonism
					acțiunii	utilizării	
Directe (heparina)	sânge	Dereglează trecerea protrombinei în trombină în sânge	parenteral	Rapid, secunde (i/v), minute	ore	Ore, zile	Protamina sulfat
Indirecte (biscumacetat de etil)	ficat	Dereglează biosinteza factorilor de coagulare (protrombina) în ficat.	p/o, enteral	Încet (ore)	zile	Săptămâni.	vit.K

Warfarina- se absoarbe ușor în TGI.

Biodisponibilitatea aproximativ 100%. Pentru atingerea efectului maximal e necesar aproximativ 4 zile. În 97% se leagă cu proteinele sângelui. Se metabolizează în ficat, restabilirea coagulării după întreruperea tratamentului apare peste 4 zile.

- **Indicații-** aceleași.
- **R. adverse-** aceleași.
- **Containdicații-** aceleași.

Sistemul de coagulare a sângelui și sistemul fibrinolitic



II.Fibrinoliticele, manualul TS p.543-545

- Această e unică grupă de remedii capabilă să scindeze cheagul de sânge sau amestecul format din fibrinogen și trombină. Principiul de acțiune constă în aceea că ele activează sistemul fiziologic de fibrinoliză, adică transformă plazminogenul (profibrinolizina) în plazmină (fibrinolizin).

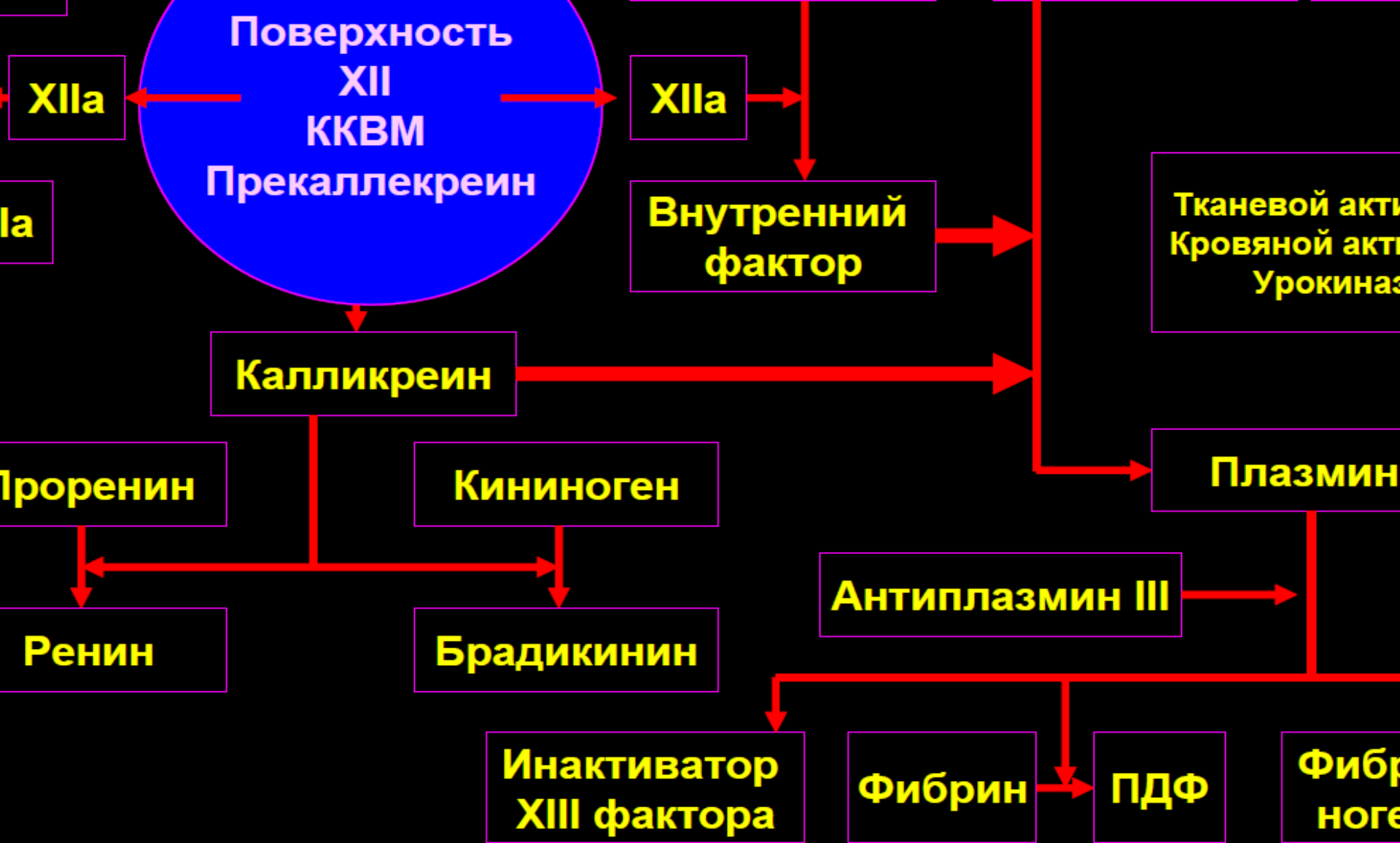
Clasificarea:

a) cu acțiune directă

- fibrinolizină (plazmina)

b) cu acțiune indirectă

- Streptokinază , streptodekaza
- Anistreplază (eminaza)
- Urokinază, prourokinaza
- t-AP (Alteplază), rt-AP (aktilize, reteplaza)
- Tenekteplaza, stafilokinaza



Fibrinolizina (plazmina) este un ferment proteolitic care este activat de profibrinolizina (plazminogen). El acționează asupra lizei trombului la suprafață. În afară de aceasta produsele de degradare a fibrinei care se formează la scindarea ei, preîntâmpină polimerizarea fibrinei și formarea tromboplastinei.

Însă, fibrinolizina poate duce la activarea sistemului de coagulare și creșterii capacităților antifibrinolitice a sîngelui, de aceea ea trebuie administrată cu heparină.

Farmacocinetica: se administrează în perfuzii cu sol. fiziologică sau glucoză 5% , cu precizie 100-160UA fibrinolizin în 1ml. La soluție se adaugă heparină 100000UA la 20000UA fibrinolizina și se administrează i/v cu viteza 10-15 picături minut apoi 20-30 picături/min.

Durata tratamentului 10-14 zile. După aceasta se continuă cu administrarea numai a heparinei timp de 2-3 zile, apoi doza se micșorează și se trece la anticoagulante indirecte.

Interacțiuni: poate fi asociată cu heparina, bismacemat, ac. acetilsalicilic, dipiridamol, ticlopidin.

Reacții adverse:

- Hemoragii
- Reacții alergice nespecifice (hiperemia feței, dureri de-a lungul venelor, frisoane, creșterea temperaturii corpului, urticarie).

Indicații:

- Tromboze arteriale a vaselor periferice (infarct de miocard, insult) numai în primele zile.
- Tromboze a venelor periferice (preparatul este efectiv timp de 5-7 zile de la momentul formării trombului).

Streptokinaza- este obținut din culturile streptococului β - hemolitic din grupa C. Este un fibrinolitic indirect.

Streptokinaza stimulează proactivatorul în activator factor care transforma plazminogenul în plazmină.

Preparatul este efectiv în trombusul proaspăt format (aproximativ în primele 3 zile). Trombii venoși se lizează mai ușor ca arteriali. Produsele de degradare a trombului circulă în sânge și duc la hipocoagularea, blochează agregarea eritrocitelor și trombocitelor, micșorează vîscozitatea sîngelui. Se dozează streptokinaza în UA, se administrează i/v, în perfuzii.

Reacții adverse:

1. Hemoragii
2. Hipotensiune
3. Creșterea temperaturii corpului
4. Reacții alergice
5. Nefrotoxicitate- datorită formării complexșilor imuni.

Streptodekaza- preparat prolongat al streptokinazei. Administrarea unimomentană asigură activitatea fibrinolică în sânge timp de 48-72 ore.

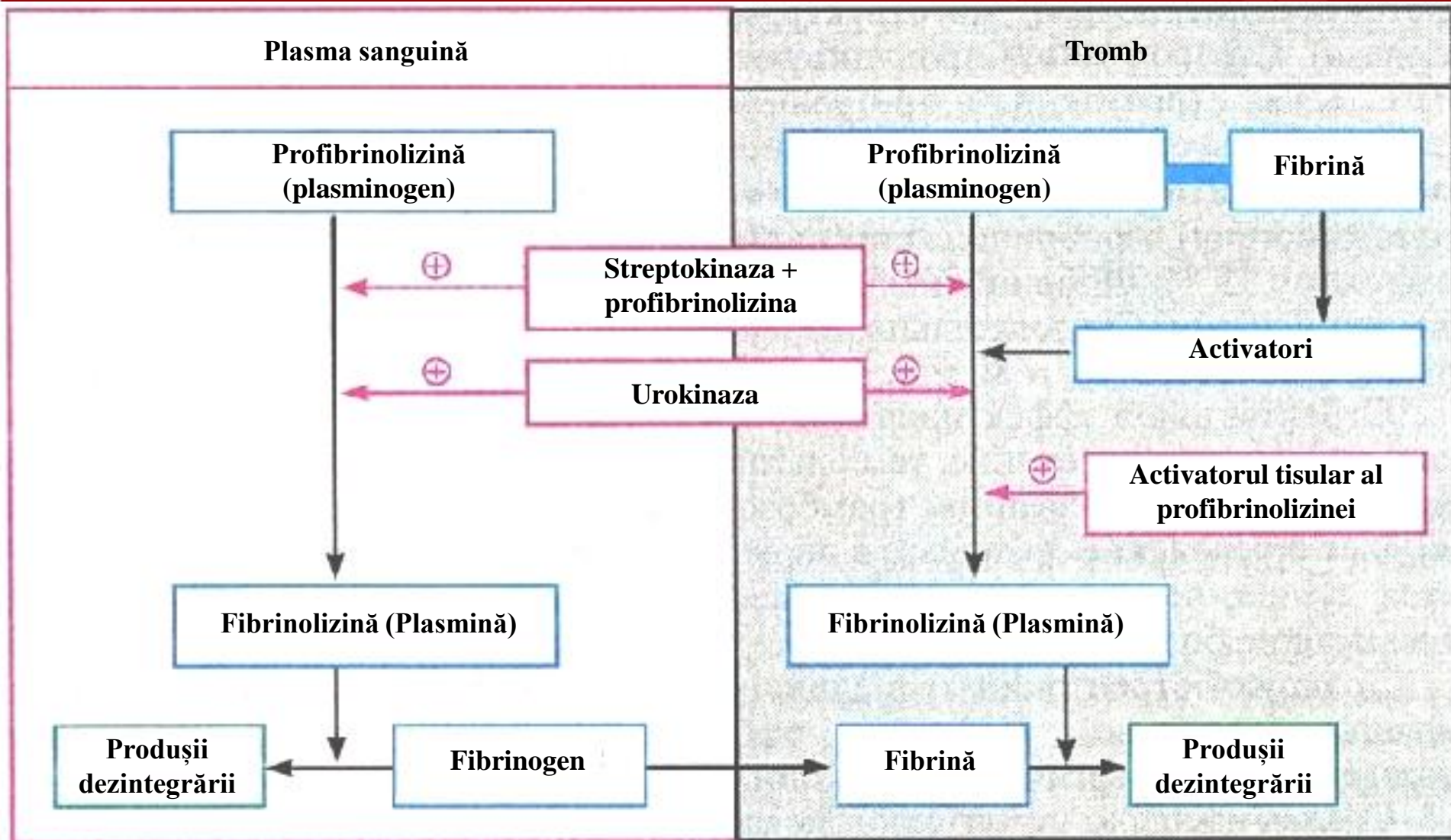
Antistreplaza- un complex necovalent al streptokinazei cu profibrinolizină modificată. Este un promedicament. În organism se diacetilează și apoi duce la activarea profibrinolizinei ce stimulează transformarea profibrinolizinei în plazmin.

Urokinaza- se sintetizează în aparatul juxtaglomerular al rinichilor. În trecut urokinaza se obținea din urină. Astăzi preparatul se obține prin metoda de ingenerie genetică și se obține din celule embrionare a rinichiului uman.

Mecanismul de acțiune: activează plazminohenzimul și-l transformă în plazmin. Plazmina metabolizează mulți compuși proteici care se găsesc în plasmă, această duce la scăderea în plasmă a nivelului de fibrinogen, α 2-antiplazmină și un șir de factori ai coagulării (V, VIII).

Efectul antitrombotic apare mai rapid la streptokinaza. Preparatul este capabil să activeze fibrinoliza în interiorul trombului cât și la suprafața lui.

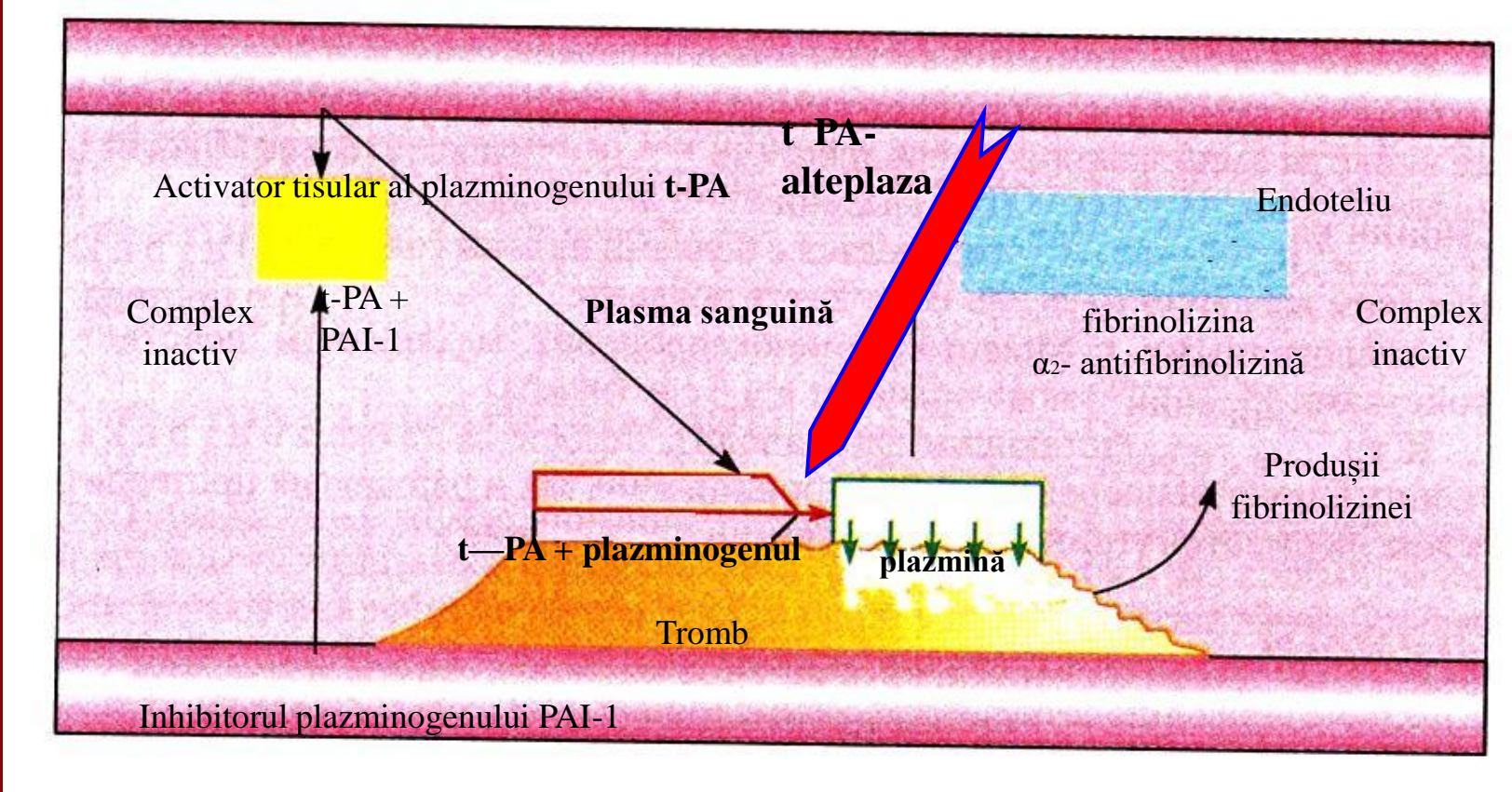
Mecanismul de acțiune al substanțelor fibrinolitice umane.



Activatorul tisular al plazminogenului =tPA= alteplaza este obținut prin metoda de ingenerie genetică.

Activatorul tisular al plazminogenului se formează în celulele endoteliale. În plasmă se găsește câteva minute (5-8), deoarece este inactivat de inhibitorii specifici (IAP-1, PAI-1) ai fibrinolizei.

Alteplaza- după administrare sistemică se găsește în plasmă în formă neactivă pînă la momentul de legare cu fibrină. După activarea preparatului el contribuie la trecerea plazminogenului în plazmină și duce la dizolvarea cheagului de fibrină, în așa fel el intensifică fibrinoliza numai în tromb. Preparatul posedă o activitate terapeutică înaltă și la utilizarea lui la timp duce la recanalizarea vaselor trombate. $T_{1/2} = 5min$.



Reacții adverse:

1. Greață, vomă
2. Creșterea temperaturii corpului
3. Cefalee
4. Hemoragii
5. NB. Sunt obținute noi preparate cu activitate fibrinolitică:
 - Rapolizin (lezează trombi formați în primele 2 ore și recanalizează vasele în 5 min)
 - stafilokinaza (obținut din streptococul Aureus) care posedă o specificitate înaltă către fibrină;
 - tenecteplaza- un compus mai stabil cu specificitate față de fibrină. $T_{1/2} = 20$ min.
 - alfinepraza- obținut din veninul unor șerpi- posedă acțiune fibrinolitică directă.

Antiagregante, manualul TS p.546-556

Agregarea trombocitelor într-o oarecare masura este reglata de sistemul tromboxan-prostaciclinic.

Ambii compusi se formeaza din endoperoxizii ciclici și sunt produși ai transformarii în organism ai acidului arahidonic și acționează asupra receptorilor tromboxanici și prostaciclinici.

Tromboxan A₂ (TXA₂)- crește agregarea trombocitelor și produce o vasoconstricție puternică și este sintetizat în trombocite.

Mecanismul acțiunii stimulatorie a tromboxanului asupra agregării trombocitelor este legat de stimularea fosfolipazei C, legată pe receptorii tromboxanici, ce duce la creșterea formării inozitol 1, 4, 5 trifosfat și diacilglicerol . Această duce la creșterea în trombocite a concentrației de Ca²⁺. De rînd cu tromboxanul către numărul de stimulatori ai agreației trombocitelor se referă: colagenul peretelui vascular , trombina, ADP, serotonina, prostaglandina E₂, catecolaminele.

Participarea sistemului prostacilic-tromboxanic în agregarea plachetelor și posibilitățile reglării farmacologice.

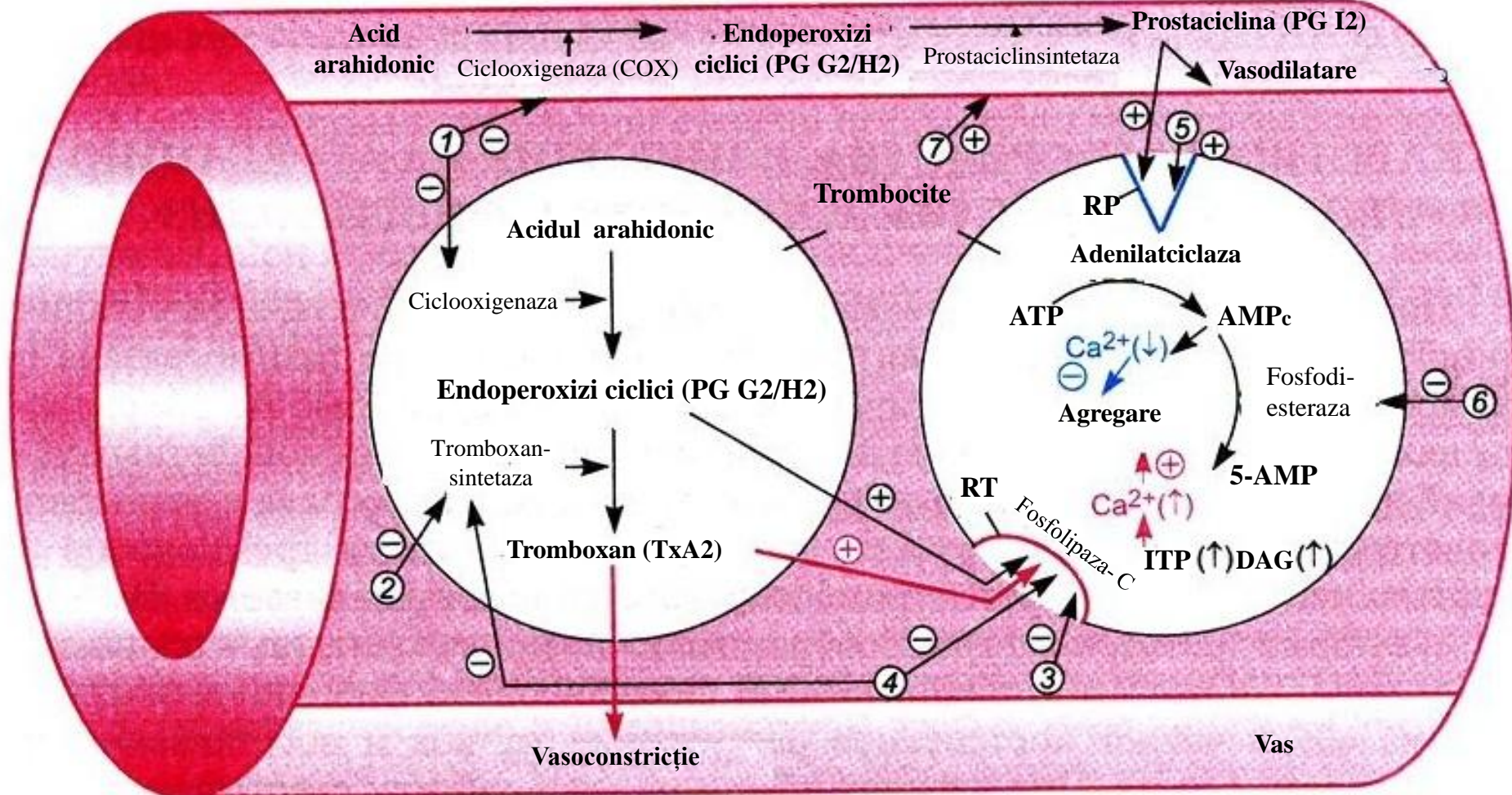
RP- receptori prostanoïd (prostacilic)

RT- receptori prostanoïd (tromboxanic)

ITP- inozitol-1, 4, 5-trifosfat

DAG- diacilglicerol

1- inhibarea ciclooxigenazei (ac. acetilsalicilic); 2- inhibarea tromboxansintetazei (dazoxiben); 3- blocarea receptorilor tromboxanici (daltroban); 4- blocarea receptorilor tromboxanici + inhibarea tromboxansintetazei (ridrogrel); 5- stimularea receptorilor prostacilicini (RP); 6- inhibarea fosfodiesterazei (dipiridamol); 7- activarea prostacilicinsintetazei; (+)- stimulare; (-)- inhibarea.



Un rol invers îl joacă prostaciclina. Ea preîntâmpină agregarea trombocitelor și produce vasodilatația. Prostaciclina se sintetizează în endoteliul vaselor. Acțiunea de bază constă în stimularea receptorilor prostaciclinici și legarea cu ei a adenilatciclazei și crește concentrația AMPc în trombocite și peretele vasului (aceasta scade concentrația ionilor de Ca^{2+}). În afară de prostaciclina agregarea plachetară o scade prostaglandinele E și D, oxidul nitric (NO), heparina, AMP, adenzina, antagoniștii serotoninei.

Clasificarea

I. Inhibitorii activității tromboxanului

1) Inhibitorii sintezei tromboxanului

a) Inhibitorii ciclooxigenazei

- acidul acetilsalicilic
- nitroaspirină
- indometacina
- diclofenac

b) Inhibitori selectivi ai tromboxansintetazei

- dazoxiben

2) Preparatele ce blochează receptorii tromboxanici

A₂

- daltroban

3) Cu mecanism mixt de acțiune (inhibitor selectiv ai tromboxansintetazei, receptorilor tromboxanului A₂)

- ridogrel

II. Remedii care măresc activitatea sistemului prostacilinic

- Stimulatori ai receptorilor prostacilnici și activatori ai prostacilinsintetazei
- epoprostenol (prostacilin)
- carbacilin

III. Remedii, care inhibă legarea cu fibrinogenul și receptorii glicoproteici trombocitari (GP IIb/IIIa)

1) Antagoniști ai receptorilor glicoproteici

- tirofiban
- abciximab
- eptifibatid
- lamifiban

2) Remedii ce blochează receptorii purinergici de pe trombocite și preîntâmpină acțiunea stimulantă a ADP

- ticlopidina (ticlid),
- Clopidogrel, prasugrel

IV. Remedii cu acțiune antiagregantă diversă

- dipiridamol
- sulfinpirazon (anturan)

Inhibitorii cicloxigenazei.

Acidul acetilsalicilic- este un inhibitor al COX și scade formarea în trombocite a tromboxanului A₂ (acest efect este foarte exprimat în doze mici de preparat).

În doze mari el inhibă de asemenea prostaciclina și alte prostaglandine antitrombotice ca: (D₂, E₁, etc.) în celulele endoteliale ale peretelui vascular.

Acidul acetilsalicilic este antagonist a vit. K, deoarece în ficat dereglează activarea vit. K și factorilor de coagulare dependenți de vit. K (II, VII, IX, X).

Nitroaspirina- donatoare în organism de monoxid de azot. Inhibarea agregării plachetare de către nitroaspirina se înfăptuiește prin 2 mecanisme:

Inhibă cicloxigenaza, ce duce la scăderea biosintezei tromboxanului și producerii monoxidului de azot.

În afară de aceasta, datorită NO preparatul posedă acțiune antihipertensivă.

Dazoxiben- inhibă tromboxansintetaza, adică scade sinteza tromboxanului. Însă monoterapia cu dazoxiben sa dovedit a fi neeficace de aceea în practica medicală el este utilizat în asocierea cu ac. acetilsalicilic.

Daltroban- preparatul blochează receptorii tromboxanici. Dar pînă ce se găsește în stadiul de cercetări clinice.

Ridogrel- scade agregarea trombocitelor datorită blocării tromboxan sintetazei și receptorilor tromboxanici.

Epoprostenol (prostacilin)- mecanismul de acțiune mai sus, dar în afară de aceasta preparatul provoacă vasodilatație și scăderea presiunii arteriale.

Din cauza instabilității ($T_{1/2} = 3$ min. la 37°C) sa încercat administrarea lui i/arterial sub formă de perfuzie în boli vasculare a membrelor inferioare.

Carbaciclin- un analog mai stabil a prostacilinei, dar în medii biologice deasemenea este instabil.

Epoprostenol și carbaciclină sunt puțin comode pentru practica medicală.

Epoprostenol și-a găsit utilizarea practică: în hemodializă (în loc de heparină). El scade adeziunea trombocitelor pe membrana dializatorului și nu provoacă hemoragii: se utilizează în hemosorbție și în circuit sanguin extracorporal, cât și în hipertensiune pulmonară.

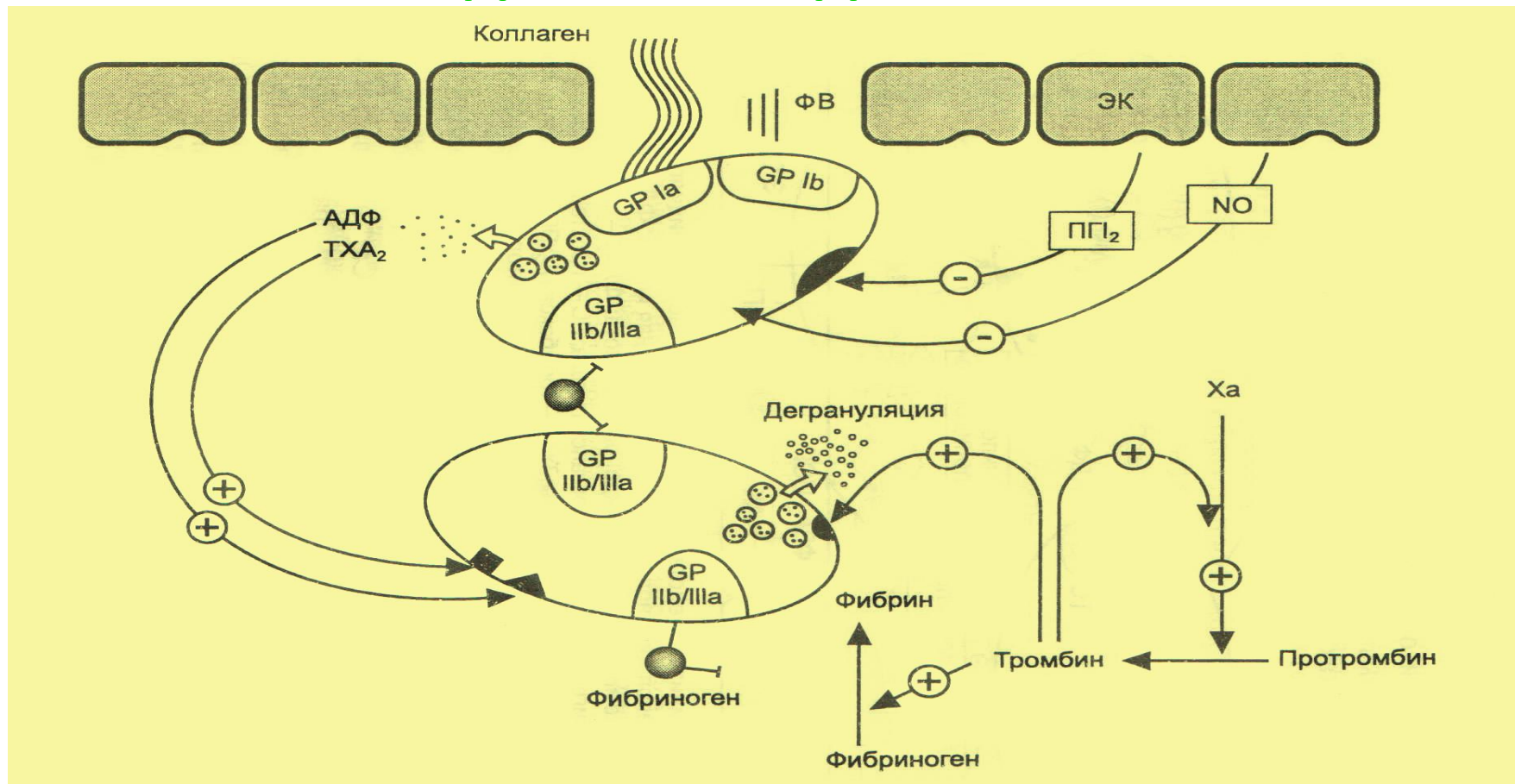
Abciximab- un blocant neconcurent al receptorilor glicoproteici (IIb/IIIa) trombocitari: el preîntâmpină legarea cu fibrinogenul. Datorită acestui fapt micșorează agregarea trombocitelor și formarea trombului.

De asemenea posedă acțiune anticoagulantă. Abciximab este un fragment special al anticorpilor monoclonali.

Se administrează unimomentan sub formă de perfuzii.

Legarea cu receptorii are loc timp de 5-30 min. efectul maximal se dezvoltă peste 2-3ore. Efectul poate dura pînă la 24 ore, dar semnele de blocare a receptorilor glicoproteici se păstrează pînă la 10 zile și mai mult.

СХЕМА ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБА В МЕСТЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ



ЭК – эндотелиальная клетка

ФВ – фактор Виллебранда

NO – эндотелиально релаксирующий фактор

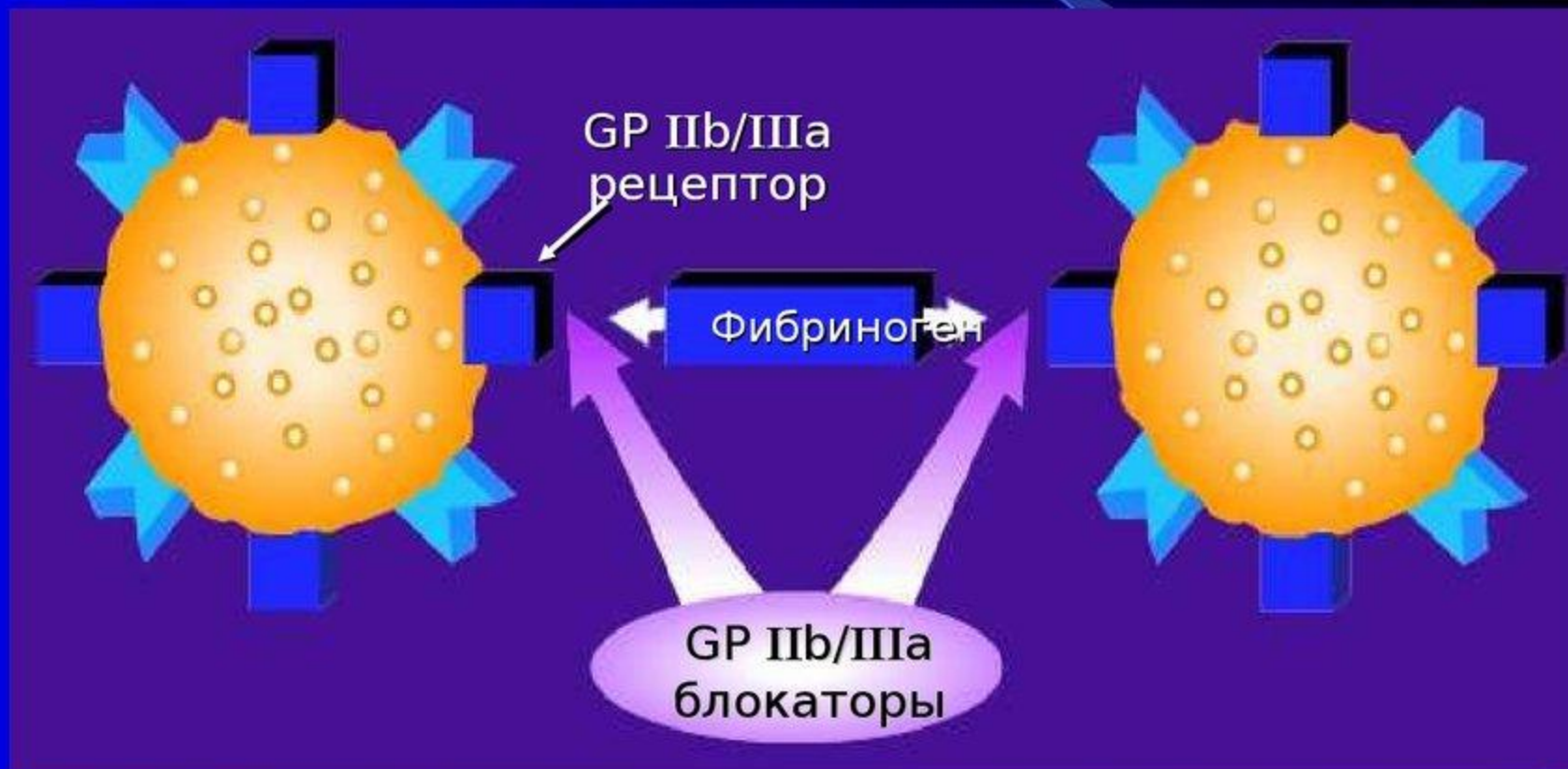
PGI₂ – простаглицлин

GP – гликопротеины

TxA₂ – тромбоксан A₂

(Из: Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology – NY, 2001)

Ингибиторы *GP IIb/IIIa* рецепторов



Indicații:

- 1. În intervenții chirurgicale la vasele coronare.**
- 2. În stenocardie**
- 3. Infarct miocardic**

Reacții adverse:

- Hemoragii cu diverse localizare**
- Reacții alergice**
- Trombocitopenie**
- Hipotenzie**
- Bradicardie**
- Dispepsie**

Eptifibatid- se leagă specific cu receptorii glicoproteici IIb/IIIa preîntâmpinând interacțiunea cu fibrinogenul. Se administrează intravenos. Acționează rapid și mai de lungă durată ca abciximab. După perfuzie efectul trece peste 2-8 ore $T_{1/2} = 1,5-2,5$ ore. Se metabolizează în ficat.

Tirofiban și lamifiban- mecanismele de micșorare a agregării trombocitelor și indicațiile de administrare sunt analogice ca a abciximab și eptifibatid.

Ticlopidina- posedă acțiune antiagregantă exprimată. *Mecanism de acțiune* constă în aceea că preîntâmpină acțiunea stimulantă ADP asupra receptorilor purinici (P_{2y}) trombocitari. Datorită acestui fapt, trombocitele și receptorii glicoproteici nu se activează, ce preîntâmpină interacțiunea cu fibrinogenul.

Indicații:

- 1. În stenocardie instabilă.**
- 2. Profilaxia infarctului acut de miocard.**
- 3. Scăderea frecvenței complicațiilor după operații la inimă și vase.**
- 4. Bolnavilor care nu suportă acidului acetilsalicilic.**

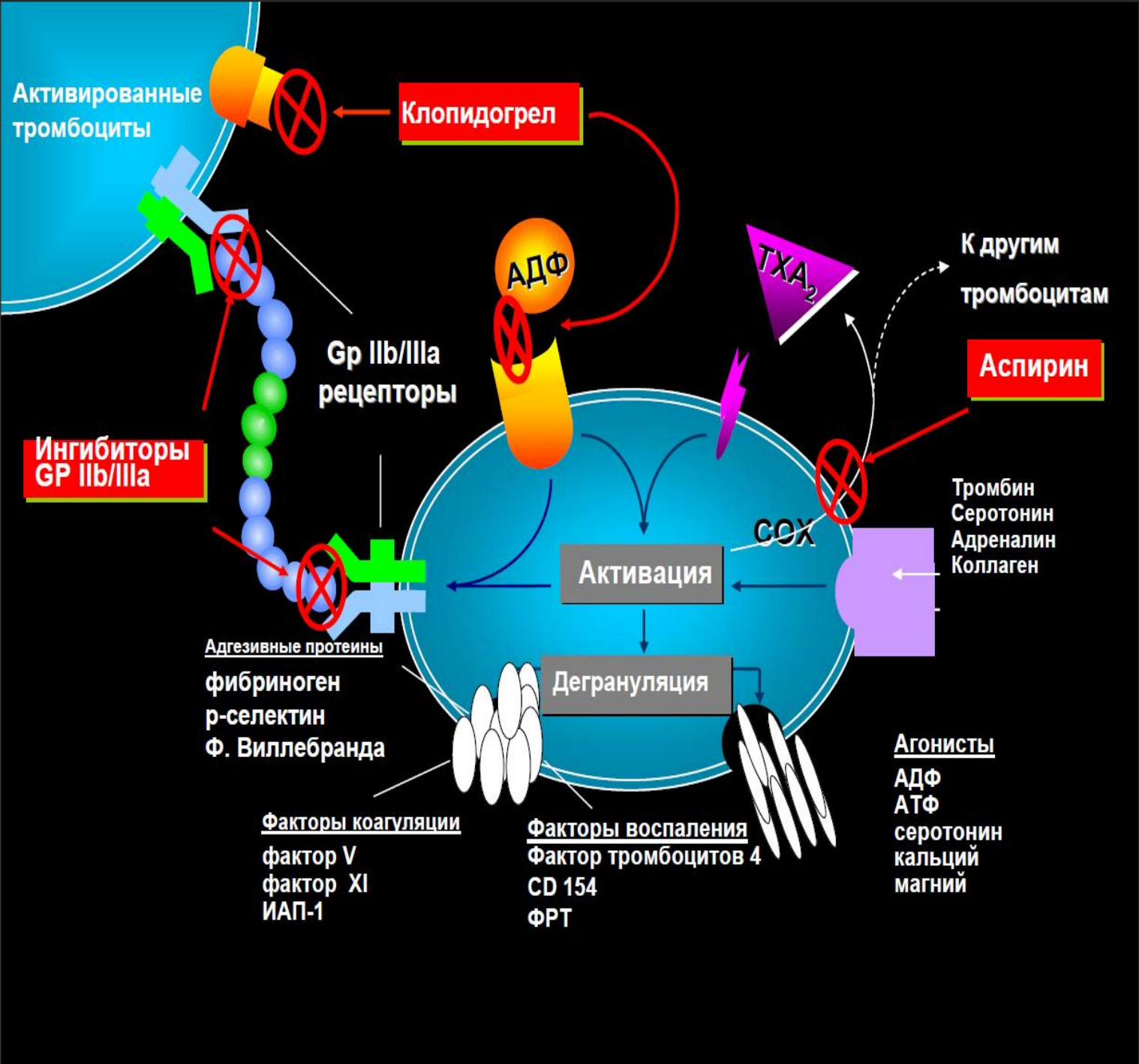
Reacții adverse:

- 1. Greață, vomă, diaree.**
- 2. Erupții cutanate**
- 3. Creșterea în sânge a lipoproteinelor aterogene.**
- 4. Leicopenie**
- 5. Agranulocitoză**
- 6. Hemoragii**

Clopidogrel- este un promedicament. În ficat din el se formează un metabolit activ, care îi dă acțiune antiagregantă. Preparatul selectiv și ireversibil blochează receptorii cu care interacționează ADP și înlătură activarea receptorilor glicoproteici (GP IIb/IIIa), ceea ce preîntâmpină agregarea trombocitelor.

Reacții adverse:

- 1. Eruptii.**
- 2. Hemoragii**
- 3. Neutropenii**
- 4. Hemoragii ale TGI**
- 5. Melenă**

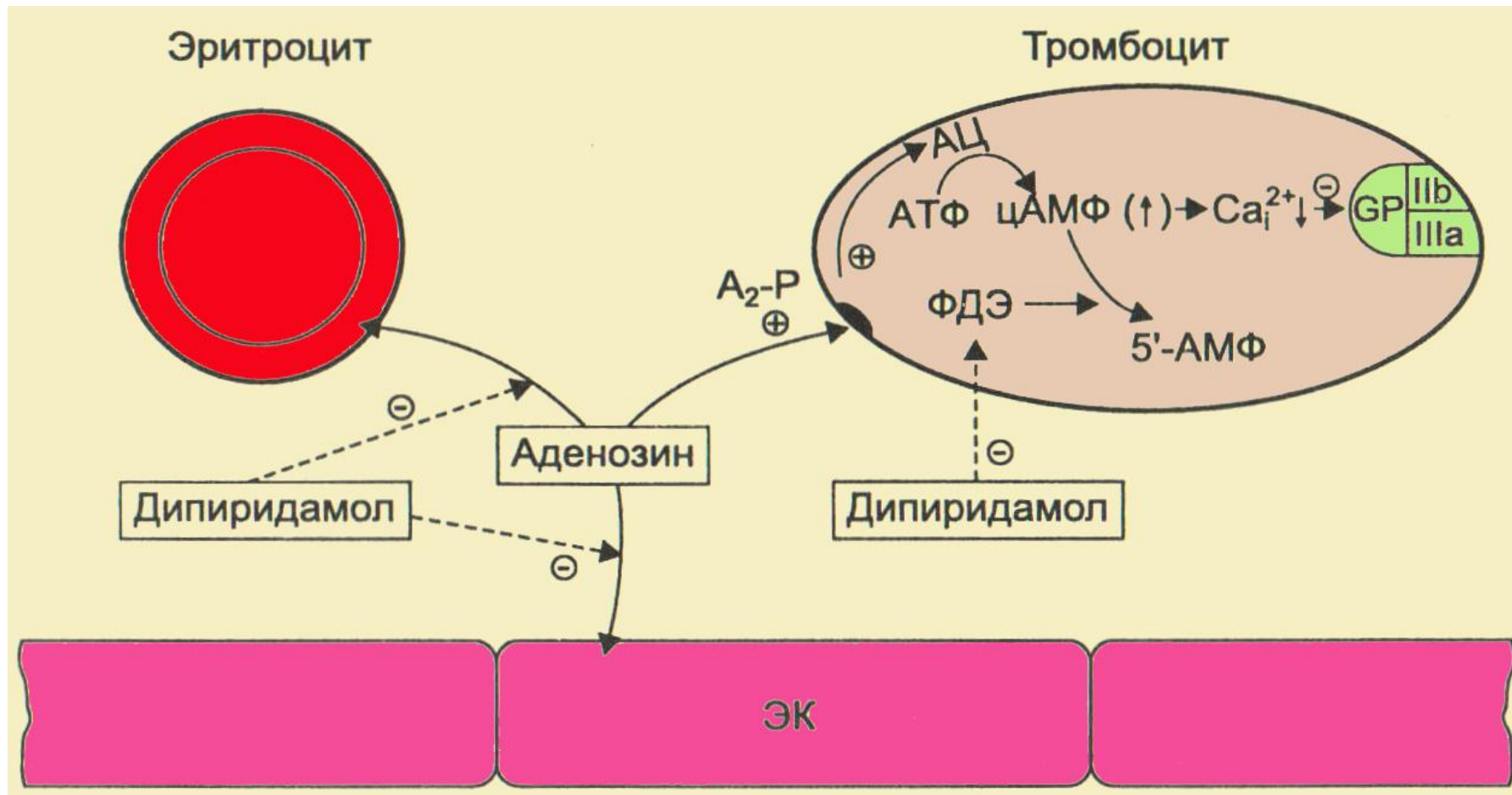


Dipiridamol- este un preparat care inhibă adenozindezaminaza, ferment care scindează adenzina. Adenzina este un antagonist a ADP endogen. Efectul antiagregant se datorează inhibării fosfodiesterazei pentru ADPc , rezultat în trombocite crește concentrația lui, menținând Ca, în formă legată. Aceste mecanisme explică capacitățile preparatului de a micșora eliberarea din trombocite a factorilor de agregare. El crește sinteza prostacicliei în endoteliul vasului, aceasta la fel preîntâmpină adgezia trombocitelor de către endoteliu.

Reacții adverse:

- Eritemul feții
- Creșterea frecvenței pulsului
- Scăderea presiunii arteriale
- Sindromul de furt (mai ales la administrarea intravenoasă)
- Reacții alergice
- Dureri de cap

Механизм действия дипиридамола (курантил)



Sulfpirazona- este un remediu antipodagric, de asemenea inhibă adgezia trombocitelor ce posedă acțiune antiagregantă.

Mecanism de acțiune: e legat de inhibarea cicloxigenazei trombocitelor cât și scăderea eliberării ADP și serotoninei.

Indicații:

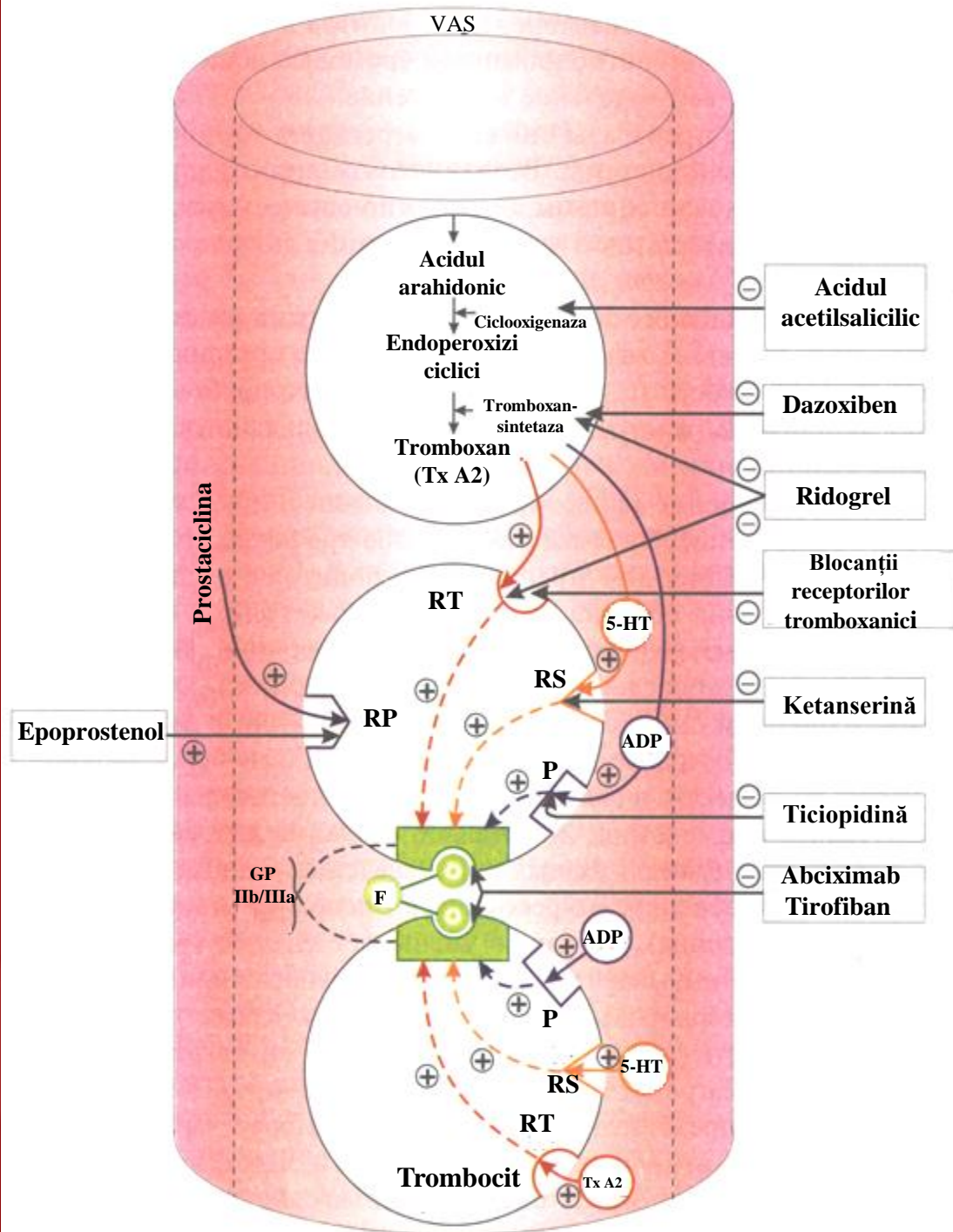
1. Infarct miocardic
2. Ateroscleroză obliterantă
3. Tromboză valvulelor inimii
4. Dereglări cerebro-vasculare

Reacții adverse:

1. Trombocitopenie
2. Granulocitopenie

Locul de acțiune a antiagregantelor

- GP IIb/IIIa- receptorii glicoproteici;
- RP- receptorii prostaciclinici (IP);
- RT- receptorii tromboxanici;
- P- receptorii purinici;
- RS- receptorii serotoninici;
- 5-HT- serotonina;
- ADN- adenzindifosfat;



Petale si fluturi



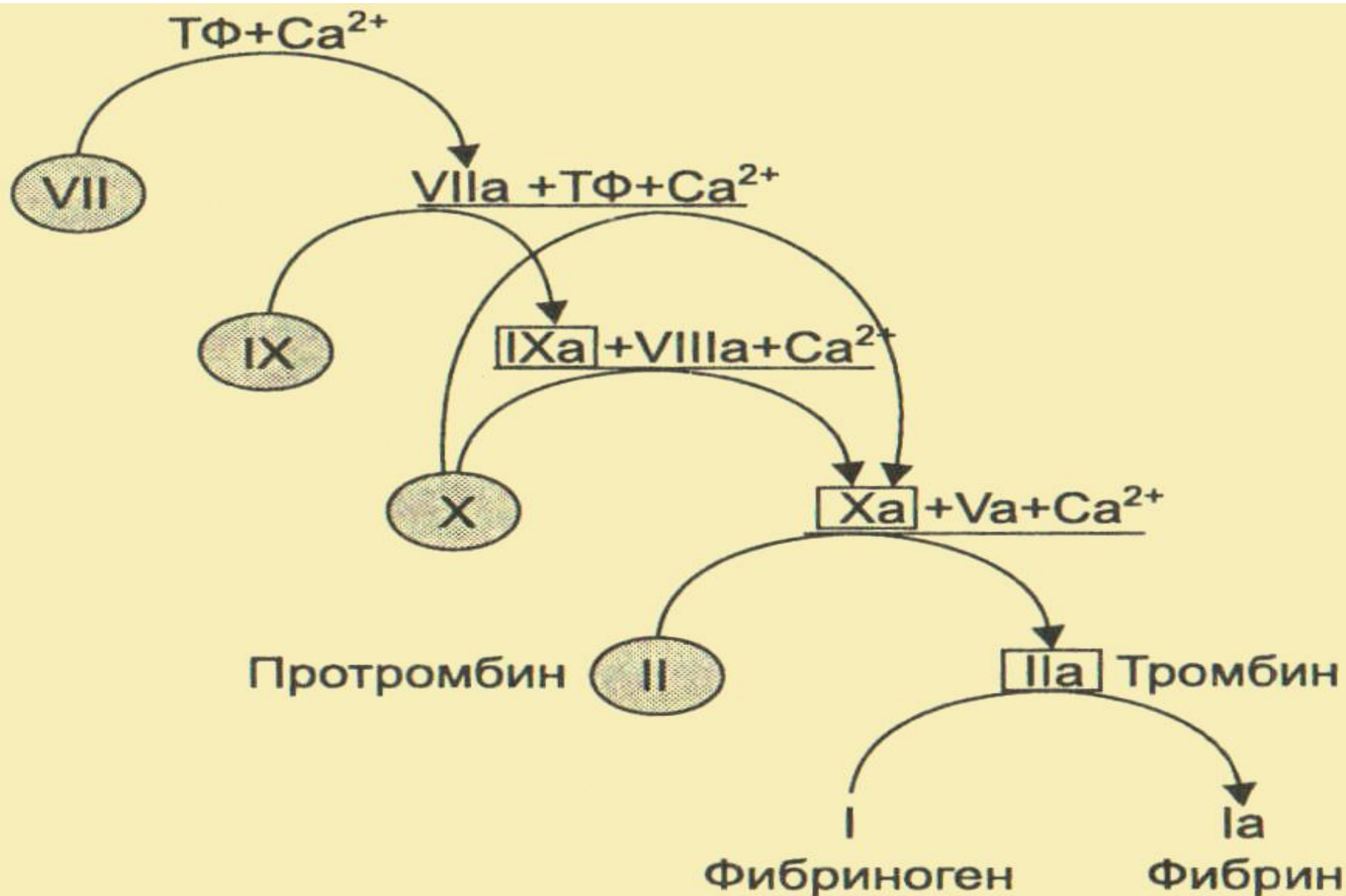
II. Medicamente cu actiune asupra hemostazei (antihemoragice)

*Hemostatice (coagulantele). Antifibrinoliticele. Agregantele .
Prep.cu infl.asupra sângelui.*

Baze fiziopatologice

- **Hemostaza** – proces fiziologic care intrevine in oprirea hemoragiilor
 - **Spasm vascular** (vasoconstricția vasului **lezat-hemostaza primară**)
 - **Agregarea plachetelor** cu formarea trombusului plachetar (cheagul alb)
 - **Coagularea propriu-zisă (hemostaza secundară)** bazată pe
 - Formarea complexului tromboplastinic
 - Protrombina activată este convertită în trombină
 - Trombina catalizează transformarea fibrinogenului solubil în fibrina insolubilă

Схема активации свертывания крови



ANTIHEMORAGICE, Manualul TS p. 557-567

A. Hemostaticele (cuagulante)

1) *Cu acțiune locală*

a) Preparatele ce acționează ca factori de coagulare și materiale hemostatice

- **tromboplastina**
- **trombină**
- **fibrina umană**
- **spongia hemostatică**
- **gelatină**

b) Preparate vasoconstrictoare

- **Epinefrina, norepinefrina, olizin, izoturon**

2) *Cu acțiune sistemică*

a) directă (factori ai coagulării)

fibrinogen

batroxobină (venostat-
extract din veninul de
șarpe)

fibracel (fosfolipide
tromboplastinice)

concentratele factorilor
VIII, IX, XII

b) indirecte

- fitomenadionă (vit. K₁)
- menadionă (vit. K₃, vicasol)

3. c) Preparate de origine vegetală (infuzii și decocturi)

- folia Urticae (frunza de urzica) -лист крапивы
- herbae Milefolii (coada soarecelui) -трава
тысячелистника
- herbae Polygonii hidropiperis (iarba piper de apa)-
трава водяного перца
- cortex Viburni (coaja de călin) -кора калины
- flores Arnicae (flori de arnica sau carul zinelor)-
цветки арники

B. Antifibrinoliticele

a) cu acțiune sistemică

- acidul aminocapronic
- acidul aminometilbenzoic (amben, pamba)
- acidul tranexamic

b) de proveniență animalieră

- aprotinină (contrical, trasilol)

C. Agregante *plachetare*

- clorura de calciu
- gluconat de calciu
- serotonina
- carbazocrom (adroxon)

Preparatele acestui grup sunt utilizate la oprirea hemoragiilor atât local cât și sistemic.

Tromboplastina- este indicată local în amigdalectomie și alte hemoragii.

Mecanismul de acțiune: constă în activarea protrombinei și alți factori a coagulării (fibrinogenul în fibrină).

Trombina- este un ferment proteic, care contribuie la transformarea fibrinogenului în fibrină. Se folosesc la oprirea hemoragiilor organelor parenchimotoase, în ORL, în neurochirurgie, în hemoragii a vaselor mici.

!!! Trombina i/m și i/v nu se administrează, deoarece se dezvoltă coagulare intravasculară generalizată.

Fibrina- sub formă de spongie, se aplică pe suprafețele sângerânde, când este imposibilă suturarea plăgii.

Gelatina- sub formă de burete se folosește la oprirea hemoragiilor nazale, vaginale, rectale.

Remediile vasoconstrictoare- ca epinefrina, izoturon, olizin se folosesc la oprirea hemoragiilor nazale capilare.

Folia urtică- se utiliz. sub formă de infuzie ca hemostatic în hemoragii pulmonare, renale, uterine, intestinale.

Herbae Millefolii- se utilizează sub formă de extract și tinctură ca hemostatic în hemoragii uterine, fibromiome.

Herbae Polygoni hydropiperis- micșorează permeabilitatea vaselor și mărește coagulabilitatea sângelui. Se utilizează sub formă de extract și tinctură în calitate de hemostatic în hemoragii uterine. Intră în componență supozitoarelor antihemoroidale „Anestezol”.

Cortex Viburni- se folosește în hemoragii uterine.

Flores Arnicae- se utilizează în hemoragii uterine, boli inflamatorii, deasemenea posedă acțiune holagogă.

Preparatele cu acțiune sistemică.

Fibrinogen- îndeplinește ultimul stadiu al procesului de coagulare-formarea fibrinei. Se utilizează în hipo- și afibrinogenemie, în hemoragiile postchirurgicale, oncologice, în traumatologie, cât și alte stări cu micșorarea concentrației de fibrinogen în sânge.

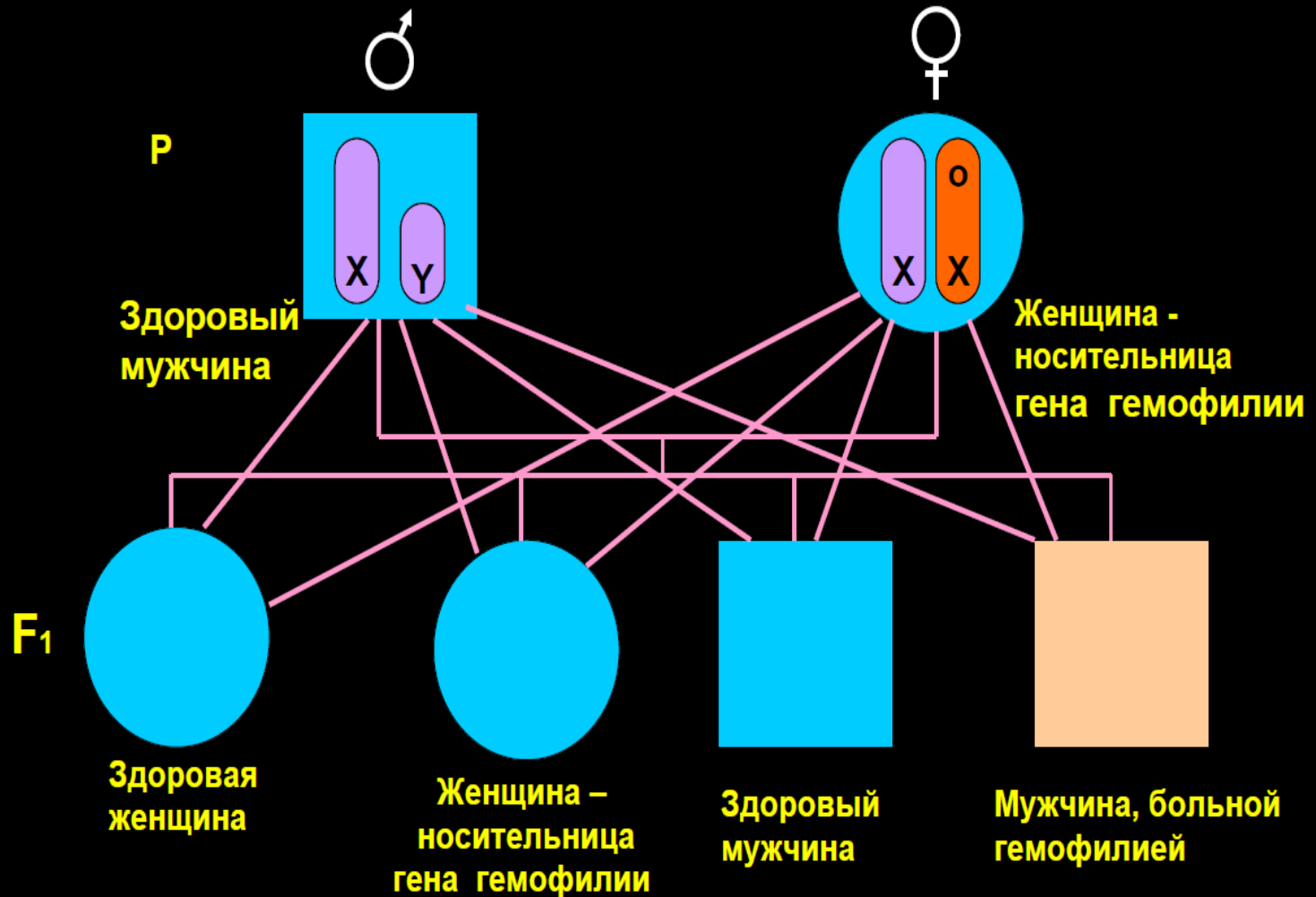
Batroxobin- se obține din veninul unor șerpi de tipul (*Bathrops atrax*, *B. jararaca*) și posedă acțiune hemostatică datorită activității fermentilor trombinici. Se indică pentru oprirea hemoragiilor uterine, în chirurgia plastică, ORL, în prostatectomie.

Fosfolipide tromboplastinice (fibracel)- este obținut din placentă, la administrarea lui în organism el interacționează cu factorii X, V și ioni de Ca, formînd un complex care activează trecerea protrombinei în trombină. Se indică în amigdalectomii, obstetrică și ginecologie.

Factorul uman concentrat VIII- factorul antihemolitic (hemofilia A) acest crioprecipitat este o fracție proteică plasmatică obținută din sângele proaspăt. Se utilizează pentru corecția deficitului factorului VIII în hemofilie și boala Wilebrand, cât și ca sursă de fibrinogen.

Desmopresina (arginina+vasopresină) crește activitatea factorului VIII la pacienți cu forme ușoare de hemofilie A și boala Wilebrand. El poate fi utilizat la pregătirea pacienților pentru operații mici de exemplu la extracții dentare.

Схема наследования гемофилии



гемофилии:

Генотип

Фенотип

$X^H X^H$

Здоровая женщина

$X^H X^h$

Здоровая женщина (носитель)

$X^H Y$

Здоровый мужчина

$X^h Y$

Мужчина – гемофилик

$X^h X^h$

Женщина – гемофилик. Редчайший случай, возможный лишь в случае, если отец – гемофилик, а мать – гемофиличка или носитель.

Concentratele plasmaticice de factori IX (protrombina), X și cantități de factor VII, se utilizează în deficitul de factor IX (hemofilie tip B sau boala. Christmas. Unele concentrate de factori IX, conțin factorii activi ai coagulării, și se utilizează la pacienții care au anticorpi față de factorii VIII, IX. Pentru acest scop se folosește **autoplex** (cu corecția activității față de factorul VII) și **feib** (cu activitate față de inhibitorii factorului VIII).

Fitomenadion (vit.K)-

acționează asupra protrombinei și factorilor VII, IX și X.

Intoxicațiile grave a ficatului, insuficiență hepatică, duce la scăderea sintezei proteinelor și diatezei hemoragice, care nu reacționează la tratamentul cu vit. K.

- **Preparatele vit. K₁, K₂**- posedă efect numai în organism, in vitro- nu acționează.
- În afară de acțiunea hemostatică fitomenadiona posedă acțiune antihipoxantă, contribuie la transportul în lanțul respirator a H⁺ de la NADH spre KoQ ocolind flavinoproteina I (NADH-dehidrogenaza). Datorită acestui fapt vit.K, ușurează sinteza ATP în mitocondrii. Este cunoscut că sub acțiunea vit.K, crește sinteza albuminelor, proteinelor, factorului de elasticitate a vaselor, dar mecanismele acestui proces pînă ce nu sunt cunoscute.

Indicații:

- ❖ **hemoragii cu scăderea nivelului de protrombină**
- ❖ **boala hemoragică a noi-născuților (2-5 zile după naștere)**
- ❖ **în perioada pre- și postoperatorie**
- ❖ **pseudohemofilie (insuficiență înăscută a factorului II și proconvertinei (VIII))**
- ❖ **slăbiciune musculară, atonia intestinului, insuficiență cardiacă aparentă după administrarea vitaminei K.**
- ❖ **Rahitism**

Vicasol- acționează ca și fitomenadiona.

Antifibrinolitice

Acidul epsilon- aminocapronic- este un preparat derivat din aminoacidul lizin. În molecula fibrinogenului și fibrinei se conține lizin și cu ei interacționează centrii activi, ai plazminogenului și plasminei, contribuind apoi aceste proteine hidrolizei.

Acidul ϵ -aminocapronic interacționează cu acești centri ai plazminogenului și plasminei, înlăturând activitatea lor (inhibă transformarea plazminogenului în plazmină).

Схема механизма действия плазмина

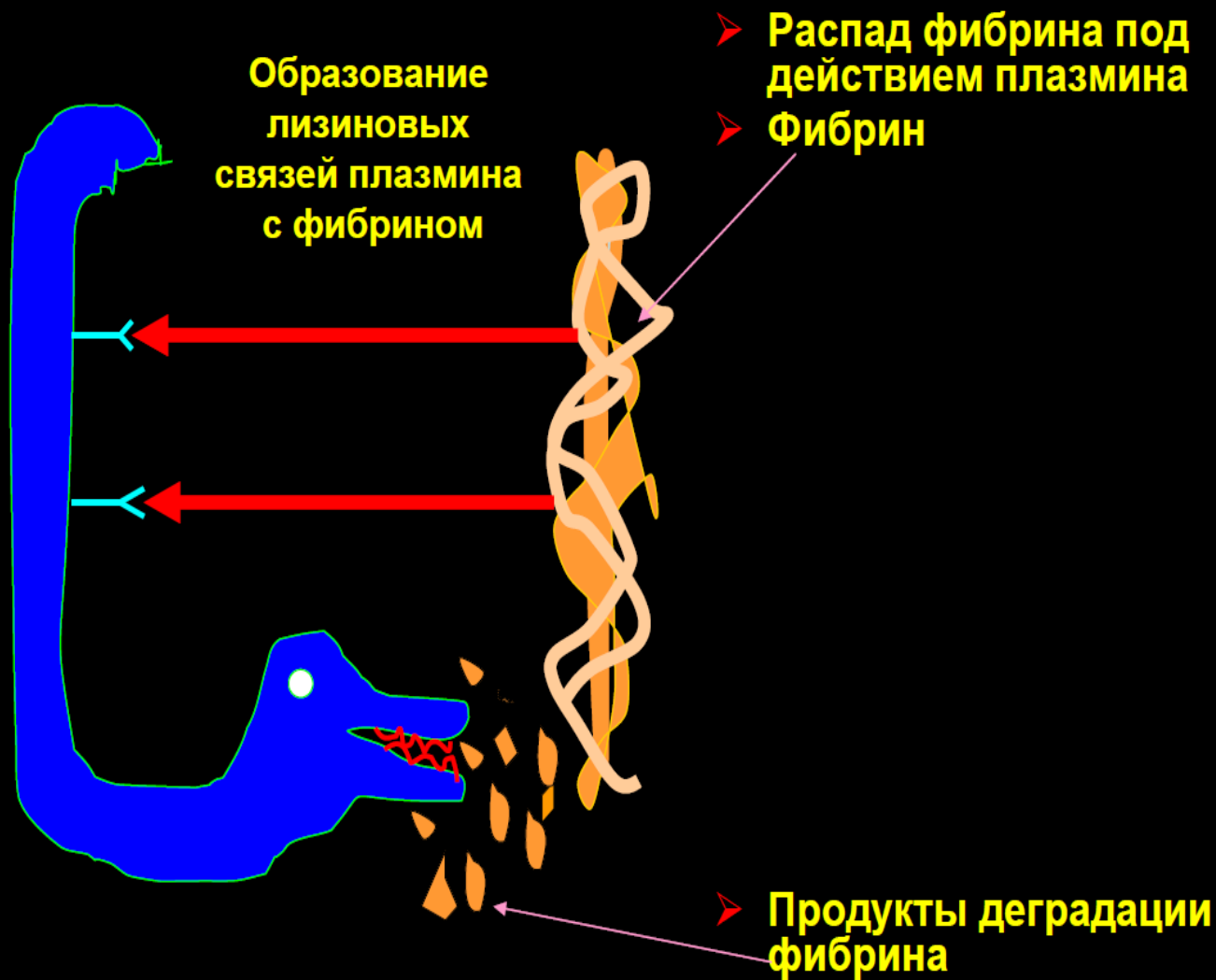
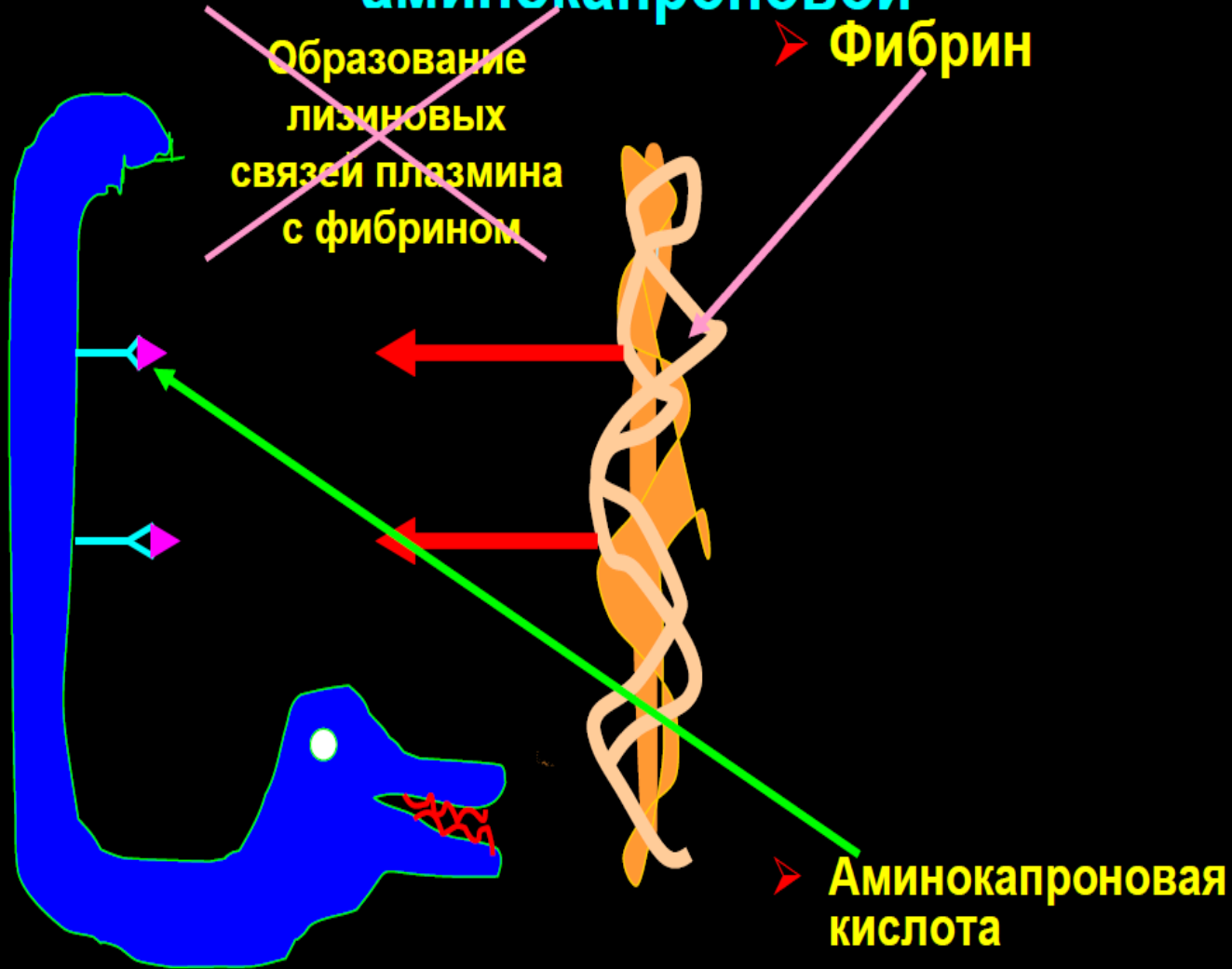


Схема механизма действия кислоты

аминокапроновой



Acidul aminocapronic stimulează trombotopoeia și mărește sensibilitatea receptorilor trombocitari către agregare. Acidul ε-aminocapronic prin sistemul de fibrinoliză inhibă formarea kininelor ce-i determină preparatului acțiune *desensibilizantă și antiinflamatoare*. Ea deasemenea posedă acțiune de a inhiba sistemul complementului, ce redă *efect imunosupresiv*. La fel poate detoxica ficatul stimulând funcțiile de detoxicare și posedă *efect antivirotic*.

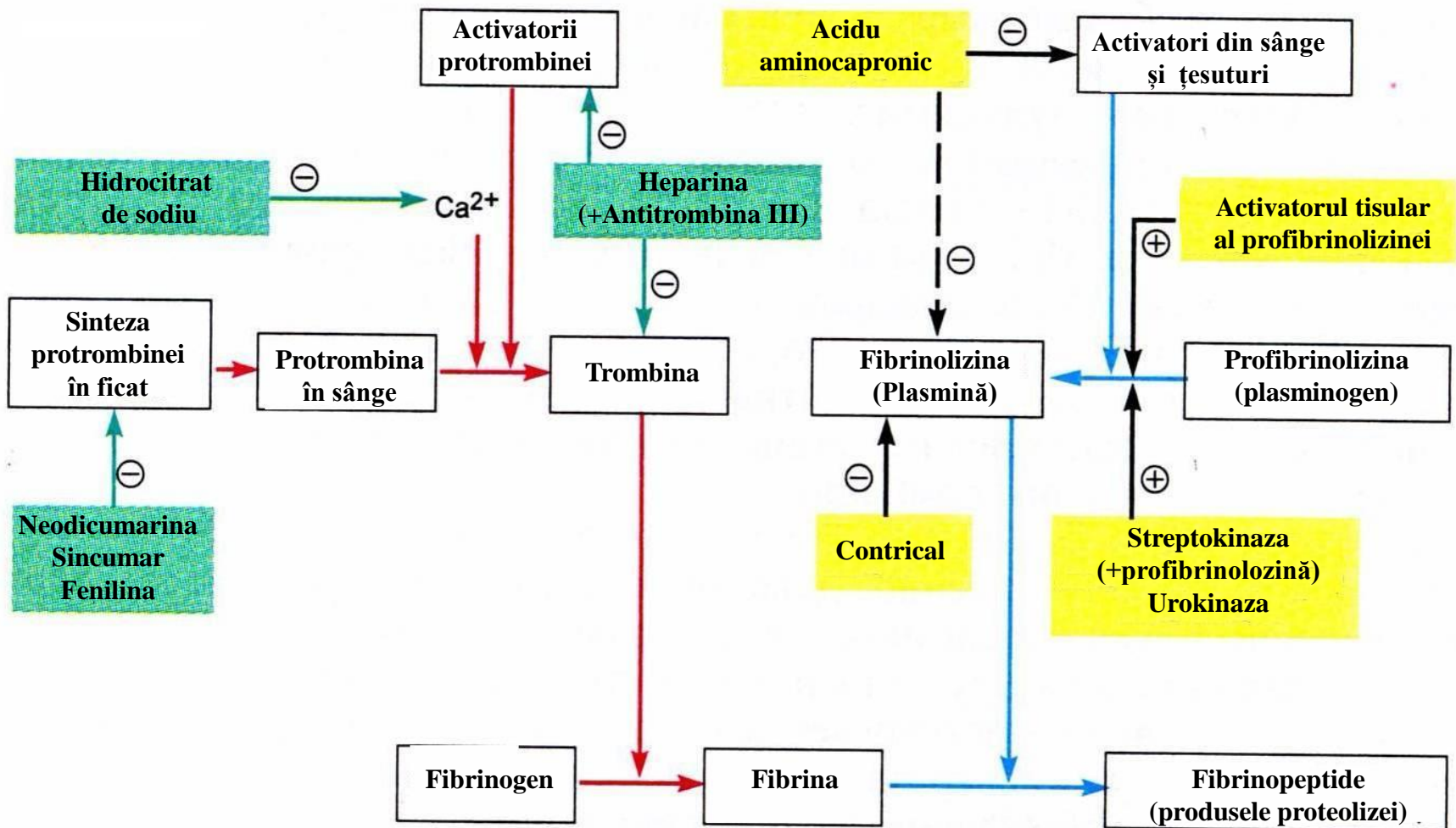
Indicații:

- În hemoragii
- În profilaxia hemoragiilor în intervenții chirurgicale (în I rând a organelor bogate în activatori tisulari ai profibrinogenului ca: prostata , plămâni)
- La supradozarea remediilor fibrinolitice și în transfuzii masive de sânge.

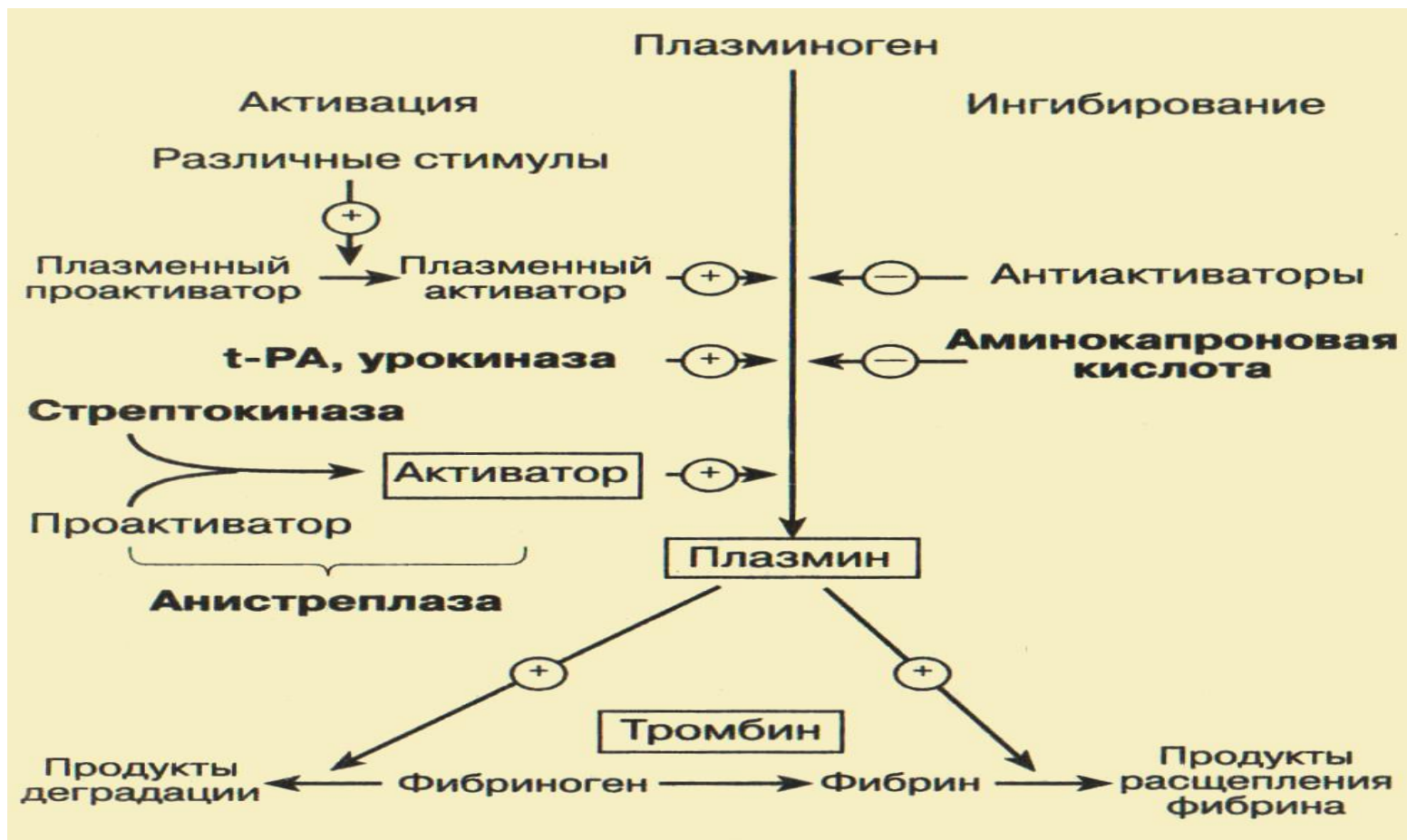
Reacții adverse:

- ❖ Reacții alergice
- ❖ Dereglări dispeptice
- ❖ La administrarea i/v- amețeli, bradicardie, acufenie, aritmie, tromboze, embolii.
- ❖ Rar miopatii

Direcția acțiunii substanțelor cu influență asupra coagulării sângelui și fibrinolizei; (-) acțiuni inhibitoare, (+) acțiuni stimulatorie.



Механизм действия фибринолитических средств и ингибиторов фибринолиза



ТАП - тканевый активатор плазминогена
ПДФ - продукты деградации фибриногена

ЭК - эндотелиальная клетка
+ - активация
- - лизис

Acidul tranexamic- este un analog al acidului aminocapronic ce posedă aceleaş efecte.

Aprotinina- inhibă nespecific plazmina.

Se leagă cu centrul de lizare a plasminei, calicreinei, tripsinei și inhibă activitatea lor proteolitică, formează complexi neactivi cu fermenții proteolitici, plasmina, tripsina, chimotripsina, calicreina, mucopolizaharide (inclusiv și heparina). Blocarea plasminei duce la inhibarea primară a fibrinolizei, iar inhibarea plasminei, tripsinei și chimotripsinei duce la inhibarea secundară.

Inhibarea calicreinei duce la blocarea primară a formării kininelor, inhibarea tripsinelor și kimotripsinelor duce la blocarea primară a activității ei, în glanda pancreatică și alte organe lezate. Blocarea heparinei duce la mărirea activității factorilor de coagulare a sângelui.

Indicații:

Intensificarea activității fermentilor proteolitici:

- ✓ **Pancreatita acută și cronică**
- ✓ **Pneumonia cu distrucție stafilococică**
- ✓ **Rinichi ischemizat**
- ✓ **Sindromul coagulării disiminate.**

Agregantele

Preparatele de calciu (calciu gluconat, CaCl) calciu participă la agregarea și adgezia trombocitelor, dar în afară de aceasta el activează trombina și fibrina în așa fel el stimulează formarea trombilor atât trombocitari și de fibrină.

Interacțiuni: nu se asociază cu glicozide cardiace, antihipertensive , cu tetraciclinele, ftorchinolonele deoarece se micșorează biodisponibilitatea acestor preparate și a calciului.

Indicții:

- În hemoragii
- Trombocitopenii
- Reacții adverse:
- Iritarea mucoasei gastrice
- Scaderea presiunii arteriale
- Administrarea i/m și i/v cu patrunderea sub piele duce la necroza țesutului

Carbazocrom- preparatul este un metabolit al adrenalinei. Carbazocrom interacționează cu α -adrenoreceptorii de pe suprafața trombocitului apoi se leagă cu proteina specifică G activând fosfolipaza C.

Formarea produșilor în urma catalizării (inozitoltrifosfat și diacilglicerol) crește concentrația calciului intracelular nelegat care activează următoarele procese:

- ❑ Proteazele care desfac actina din forma legată în formă neactivă
- ❑ Fosfolipaza A2, inducând cascada acidului arahidonic cu formarea agreganților puternici (endoperoxizi, **tromboxan A2**)
- ❑ Formează factorii care activează trombocitele din fosfolipidele membranare
- ❑ Calciu formează cu calmodulina un complex care activează fosfochinaza și fosforilează miozina, după ce el se leagă cu actina
- ❑ Actomiozina formată activează aparatul contractil și plăcuțelor trombocitare cu eliberarea din ele a factorilor agreganți (ADP, factor Wilibrant, tromboxan A2, serotonin, factor activator ai trombocitelor care își asigură interacțiunea trombocitelor una cu alta și cu celulele endoteliale).

Indicații:

- Hemoragii parinchematoase și capilare (traume, înlăturarea amigdalelor, în timpul operații)
- În hemoragii intenstinale
- Purpură trombocitopenică cu sindrom dermatohemoragic.

Reacții adverse: rar întâlnite.

Serotonina- preparat care activează receptorii serotoninici (SH2) de pe suprafața trombocitelor, ce duce la declanșarea efectelor descrise la carbazocrom. În afară de aceasta serotonina posedă vasoconstricția vaselor , crește permeabilitatea peretelui vascular.

Indicații: ca la carbazocrom.

Reacții adverse:

- Tromboflebite
- Bronhospazm
- Dureri în abdomen
- Greață, diaree
- Creșterea presiunii arteriale
- Cefalee
- Dureri de cord
- Micșorarea diurezei

Sindromul coagulabilității sângelui

Constă din 2 stadii:

I. Hipercoagularea cu hipofibrinoliza

II. Hipocoagularea cu hiperfibrinoliză

I.St. Hipercoagularea cu hipofibrinoliza

Simptome: în legătură cu creșterea coagulabilității sângelui în vase se formează trombi. Ca rezultat se dereglează microcirculația ce duce la dereglări metabolice, hipoxie și acidoză. Paralel se activează fermenții protiolitici a sistemului calicreinic și fibrinolitic. Se activează fibrinoliza, dar ea este insuficientă pentru liza trombului, deaceea predomină hipocoagularea. Acest stadiu poate dura câteva minute, ore, chiar zile.

Tratamentul:

- anticoagulante cu acțiune directă (heparină, nadroparină)
- antiagregante (pentru prevenirea microtrombilor)
- fibrinolitice (fibrinolizin, streptokhinaza)

II.St. Hipocoagularea cu hiperfibrinoliză

Un rol principal îl joacă sistemul antitrombotic.

Plazmina se formează mai mult decât trombina.

Apare insuficiență hemostazei din cauza utilizării rapide a factorilor de coagulare ce este însoțită de hemoragii pînă la necoagulare completă. **Apariția hemoragiei este unul din simptomele fazei II.**

Prognoza este nefavorabilă!!!!

Tratament:

- **masa trombocitară**, plasma proaspătă
- **hemostatice**- fibrinogen
- **inhibitorii ai fibrinolizei** (mai bine de proveniență animalieră)- aprotinină sau de proveniență sintetică- acidul aminocapronic, acidul tranexanic.

Preparate cu influenta asupra hematopoezei

- **Baze fiziopatologice**

- **Hematopoeza** – procesul prin care elementele figurate ale sangelui se formeaza in functie de necesitati

- **Eritrocitul matur** – celula anucleata cu forma de disc biconcav care are capacitatea de a se deforma la trecerea prin capilare și care înglobează hemoglobină.

- Hematopoeza este dependentă de fier, proteine și factori de maturare (Vit B12 și acid folic)



Anemia

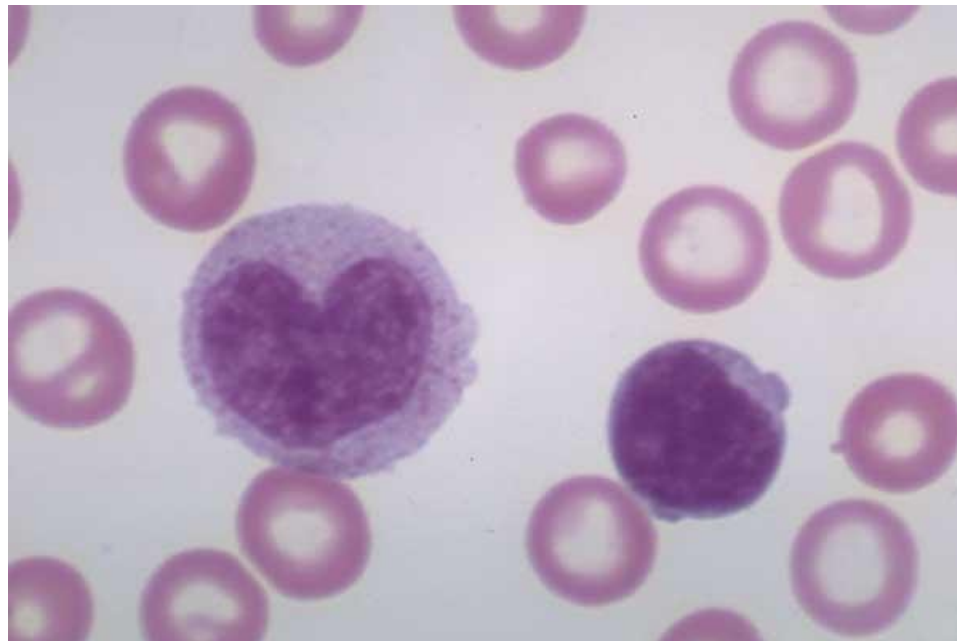
– stare patologică, un sindrom la baza căruia stau mai multe cauze care duc la scăderea cantității totale de hemoglobină din organism

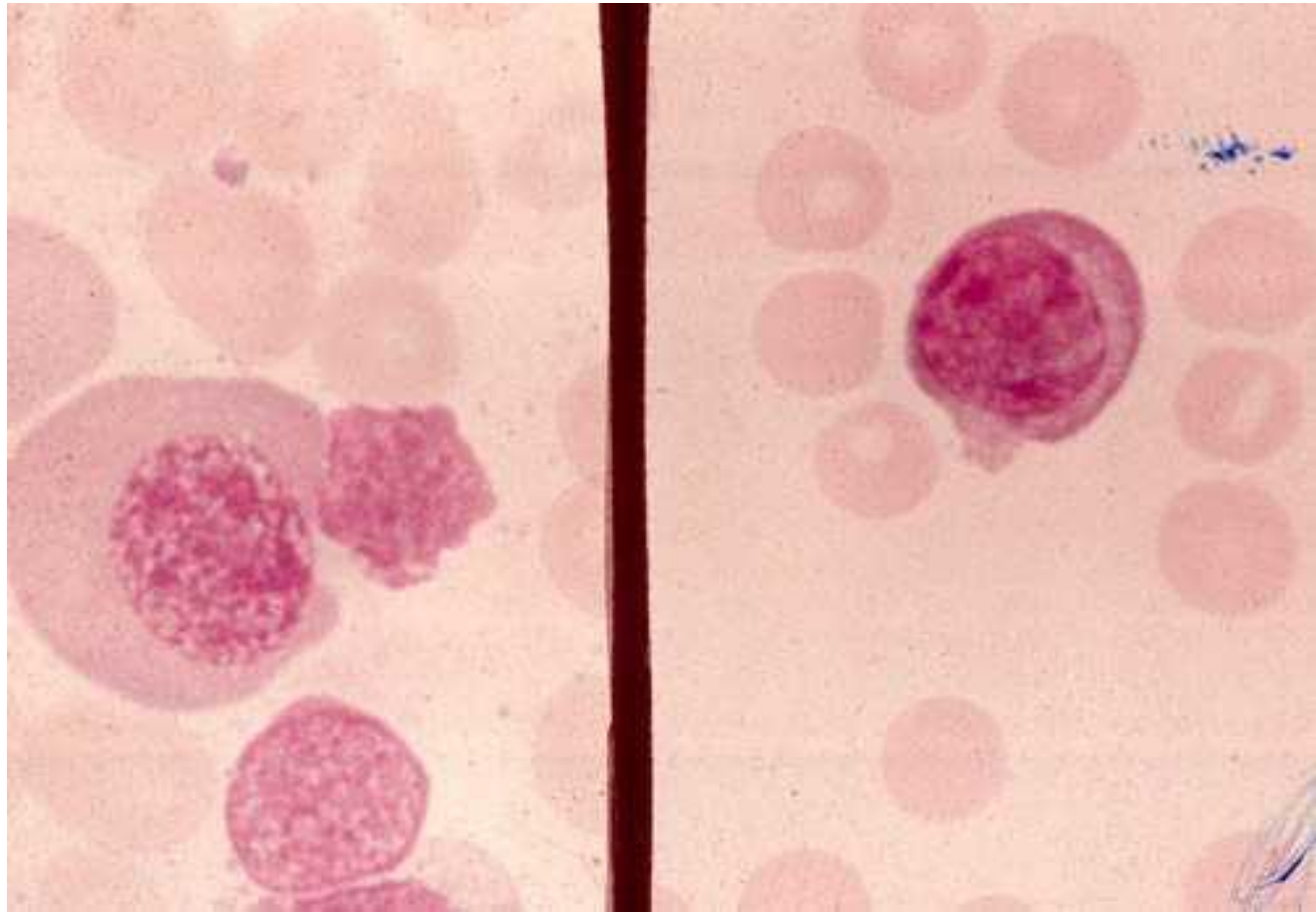
Rezultă din dezechilibrul între producerea sau distrugerea eritrocitelor

Caracterizată prin diminuarea cu minimum 10% a numărului eritrocitelor și valorilor hemoglobinei și hematocritului.

Clasificare

- **Anemii datorate scăderii producției de eritrocite**
 - **Anemii prin insuficiență medulară asociată cu eritropoeză inefficientă**
 - **Afectarea sintezei de hemoglobină (anemii hipocrome sau feriprive)**
 - **Afectarea sintezei de ADN (anemii megaloblastice)**
 - **Anemii prin insuficiență medulară asociată cu hipoproliferare**
 - **Anemie aplastică**





- **Anemii datorate pierderii sau distrugerii crescute a eritrocitelor**

- **Anemii hemolitice**

- **Anemii posthemoragice**

O serie de strari patologice pot produce secundar anemie:

- **Infecții cronice, boli endocrine, intoxicații, insuficiență reală, ciroze hepatice**

REMEDII CU ACȚIUNE ASUPRA ERITROPOEZEI

I. REMEDII CE STIMULEAZĂ ERITROPOEZA

A. Preparate utilizate în anemiile hipocrome

1. Anemiile ferodificitare

a. Preparatele de fier

- sulfatul feros (ferrogradument)
- lactatul feros
- dextriferron (fer polimaltozat)
- Ferumlec; fercoven; ferroplex; hemofer; fenules etc

b. Preparatele de cobalt

- coamid

2. Anemiile care apar în urma bolilor cronice

epoetină alfa și beta

B. Remedii utilizate în anema hipercromă

ciancobolamina

acidul folic

oxicobolamina

Cobalamid

C. REMEDII CARE INHIBĂ ERITROPOEZA

fosfat de sodiu cu fosfor- 32 marcat

• **REMEDII CE INFLUENȚEAZĂ LEUCOPOEZA**

• **1. care stimulează leucopoeza**

- nucleinat de sodiu
- leucogen
- metiluracil
- pentoxil
- batilol
- etaden
- filgrastim (*neupogen- factor stimulant al coloniilor de granulocite sau G-CSF*)
- molgramostim (*leucomax- factor stimulant al coloniilor de macrofage sau GM CSF*)
- sargramostim (*leukine*)

• **2. care inhibă leucopoeza**

- novambihin
- busulfan (mielosan)
- mercaptopurin
- tiotep (tiofosfamid)
- dopan

Anemia hipocromă (feripriva)

Baze fiziopatologice

Fierul este necesar pentru sinteza și funcția hemoglobinei, mioglobinei, precum și a altor substanțe (enzime). Anemiile feriprive sunt anemii care se datorează scăderii accentuate a rezervelor de fier din organism. De aceea, anemiile feriprive (hipocrome) apar prin deficitul sintezei de hemoglobina, consecutiv carenței de fier.

Cantitatea de fier din organism este de aproximativ 4 g din care:

- 65% se găsește în hemoglobina (reprezentând fierul funcțional);
- 4-5% este prezent în mioglobină;
- 1% în componența altor structuri importante în oxidarea intracelulară (citocromi);
- 0,1% legat de *transferina* din plasmă care reprezintă *fierul circulant*;
- 15-30% sub formă de agregate reprezentând *fierul de rezervă* (feritină, hemosiderină) din ficat, splină sau măduva oaselor.

Anemia feriprivă apare ca urmare a scăderii cantității de fier din organism, fie prin pierderi crescute, fie prin aport redus sau datorită unor necesități sporite.

Cauzele carenței de fier :

a) Pierderi crescute:

- ulcere gastro-duodenale;
- tumori gastro-duodenale;
- colite ulcerose, eroziuni gastrice cauzate de AINS;
- menoragii, metroragii, fibroame, tulburări hormonale;
- donări de sânge repetate;
- sângerări repetate, de intensitate redusă (epistaxis, hemoroizi, hemoptizii, bronșiectazie)

verte!

b) Aport insuficient de fier:

- dietă vegetariană severă;
- aclorhidrie;
- rezecții gastrice;
- enterocolite;
- pelagră;
- sindroame de malabsorbție;
- tulburări de transport (nivelul seric redus al transferinei, ca urmare a diminuării sintezei sale hepatice, conduce la depunerea fierului în țesuturi - *hemocromatoză*);
- nevoi crescute (sarcină, lactație, perioadă de creștere).



Farmacoterapie

- **Tratamentul anemiei feriprive**
- **criterii importante în tratamentul cu fier**
 - Se preferă administrarea orală a tratamentului cu fier
 - Tratamentul trebuie să asigure corectarea anemiei și refacerea depozitelor tisulare de fier
 - Corectarea anemiei duce la regresia simptomatologiei cu diminuarea tulburărilor la nivelul nutriției epitelilor (glosite, defomații unghiale, ragade)
 - Tratamentul parenteral se face numai când administrarea orală nu este posibilă sau când siderimia și valorile hemoglobinei sunt foarte scăzute

- ***Anemia aplastică*** se produce prin afectarea celulei stem pluripotente, fiind caracterizată prin:
- hipocelularitate și înlocuirea măduvei hematopoetice cu țesut gras;
- clereance întârziat al fierului plasmatic (având drept consecință *hipersideremia*);
- **pancitopenie.**

Este o afecțiune care apare cu o incidență redusă (cea 1/100 000 subiecți), în etiologia acesteia fiind incriminată o predispoziție genetică peste care se suprapun factori favorizanți:

- *agenți chimici* (hidrocarburi aromatice);

Verte!

- **medicamente (AINS, citostatice, antitiroidiene, cloramfenicol, anticonvulsivante din clasa hidantoinelor);**
- **agenți biologici (bacterii de tipul micobacteriilor, *Brucella*; virusuri precum virusurile gri-pale, virusurile hepatitice B, C, D, citomegalovirusurile);**
- **agenți fizici (radiații ionizante);**
- **factori imunologici (la cei cu predispoziție genetică).**

Tratamentul anemiei aplastice/hipoplastice

- *simptomatic* (antibioterapie, transfuzii de sânge);
- *imunosupresiv*;
- *mielostimulator* (corticosteroizii, androgenii de sinteză);
- *transplant medular* (în formele severe).

B. Medicamente active in anemii prin deficit al factorilor de maturare a eritrocitelor (anemia megaloblastica)

- **Anemiile megaloblastice sunt afecțiuni datorate sintezei deficitare a ADN-ului**
- **Deficitul de acid folic și Vit B12 (factori de maturare) stă la baza anemiilor megaloblastice**
- **Forma particulară: anemia pernicioasă care apare datorită atrofiei mucoasei gastrice devenite incapabilă să secrete factorul intrinsec indispensabil pentru absorbția vitaminei**

- **Carența de vit B12**

- **Aport insuficient (boli autoimune, rezecții de stomac, cancer gastric)**
- **Utilizare deficitară datorită unei deficiențe enzimatică (lipsa transcobalaminei II)**
- **Consum crescut (sarcină, boli neoplazice, hipertiroidie)**
- **Administrare de medicamente (inhibitori ai sintezei de ADN)**

- **Deficitul de acid folic**
 - **Aport insuficient (regim alimentar sărac în produse vegetale)**
 - **Tulburări de absorbție**
 - **Tulburări de utilizare (alcoolism cronic)**
 - **Administrare de medicamente (metotrexat, aniepileptice inductoare enzimatică)**

Cobalaminele si acidul folic

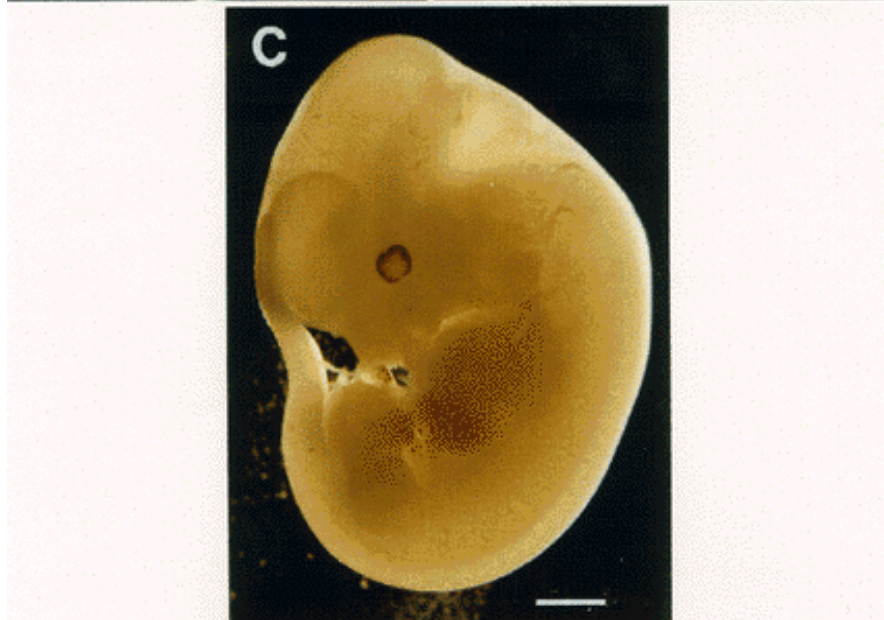
- **Cobalaminele (cianocobalamina, hidroxicobalamina) – Vit B12**
- **Vitamine din complexul B**
- **Indispensabile pentru sinteza și maturarea celulelor**

Farmacoterapie

- **Administrarea se efectuează parenteral**
- **Ameliorează modificările hematologice**
- **Influențează favorabil tulburările nervoase (tulburările vechi pot fi ireversibile)**
- **Atrofia mucoasei gastrice, lipsa factorului intrinsec nu sunt influențate.**
- **Mai poate fi utilă în**
 - **Hepatite cronice**
 - **Sterilitate**
 - **Nevralgie de trigemen**

Acidul folic

- **Se absoarbe bine din tubul digestiv**
- **Transportul în sânge se face în formă legată de proteinele plasmatică**
- **Eliminarea se face preponderent pe cale renală**
- **Intervine în formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici (este esential pentru sinteza de ADN)**
- **Se administrează profilactic în sarcină**
- **In general este bine suportat**
- **Se administreaza in mod obișnuit pe cale orală**
- **Nu se asociază cu sulfamide (antagonism la nivel acțiunii antimicrobiene)**
- **CI tumori maligne**



Bibliografie:

- Aurelia Nicoleta Cristea .: *Tratat la Farmacologie . Bucuresti, 2015*
- Di Piro si col.: *Pharmacotherapy*. Editura McGraw-Hill, Med. Div. New York, 2005.
- Goodman-Gilman: *The pharmacological basis of therapeutics*. Editura McGraw-Hill, Med. Div. New York, 2001.
- Hall G.D., Reiss B.S.: *Appleton and Lange's Review of Pharmacy*. Sixth ed., 2003.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, *Pharmacology*, Churchill , Livingstone, Elsevier, 2007

**Ai reusit continua, n-ai
reusit continua ...**

Neisen

Tratamentul anemiei prin deficit al factorilor de maturare (anemia megaloblastică)

Baze fiziopatologice

Anemiile megaloblastice sunt afecțiuni datorate sintezei deficitare a ADN-ului. Deficitul de cobalamină (vitamina B₁₂) și acid folic - factori de maturare a eritrocitelor - stă la baza majorității anemiilor megaloblastice, ducând la formarea megaloblaștilor. Carența vitaminei B12 sau a acidului folie afectează în primul rând a celulelor cu un turnover rapid - precursorii hematopoetici și celulele epiteliale gastro-intestin

Carența de vitamină B₁₂ poate avea următoarele cauze:

- **aport insuficient (la indivizii cu regim vegetarian strict);**
- **tulburări de absorbție (formarea insuficientă sau anormală a factorului intrinsec Castle, datorată unei suferințe gastrice, unei boli autoimune cu formare de anticorpi antifactor intrinsec, rezeccii de stomac, cancer gastric, inflamații, pancreatită cronică cu apariția consecutivă a unei malabsorbții);**
- **utilizare deficitară datorată unei deficiențe enzimaticе (lipsa transcobalaminei II - Te II);**
- **consum crescut (sarcină, boli neoplazice, hipertiroidie, parazitoze intestinale, mai ales infestarea cu *Diphylbotrium latum*);**
- **administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADN (analogi ai bazelor purinice și pirimidinice), protoxidul de azot (care cauzează descompunerea cobalaminei).**

Deficitul de acid folic poate fi cauzat de:

□ aport insuficient, datorat unui regim alimentar sărac în produse de origine vegetală;

□ tulburări de absorbție;

□ tulburări de utilizare: alcoolismul cronic (cu afectare hepatică până la ciroză);

□ administrare de medicamente: inhibitori ai sintezei de ADM (analogi ai bazelor purinice și pirimidinice), antifolice (metotrexat, inhibitorii dihidrofolat reductazei), antiepileptice inductoare enzimatică (fenitoina, fenobarbitalul, primidona).

Trebuie menționat faptul că există și anemii independente de vitamina B₁₂ și/sau acid folic *anemii macrocitare fără megaloblastoză*.

COBALAMINELE

Scheletul structural al cobalaminei naturale și a congenerilor ei (ciancobalamina, hidroxocobalamina) este format dintr-un nucleu care cuprinde un inel similar porfirinei, care înglobează un atom de cobalt. Substanța nu este sintetizată în organism, organismul uman fiind dependent de aportul exogen. Sursele alimentare de vitamina B₁₂ sunt produse animale (carne, ficat, lactate), iar necesarul zilnic este de cea. 2-2,5 ig.

Fcin.: Absorbția - cobalamina este eliberată din alimente în timpul procesului de digestie gastrică, sub acțiunea acidului ciorhidric și a proteazelor. Absorbția cobalaminei necesită mai multe etape:

- ❑ formarea unui complex stabil la nivel gastric *cu o* proteină - *factor R* (care aparține unui grup de glicoproteine);
- ❑ eliberarea cobalaminei la nivel duodenal și legarea acesteia de factorul Castle (numit și factor intrinsec), produs de celulele parietale ale stomacului;
- ❑ absorbția cobalaminei în urma legării complexului vitamină B₁₂-factor intrinsec de recep-tori specifici situați în ileonul distal;

Distribuția - vitamina B₁₂ absorbită se leagă de transcobalamină (TC), cu ajutorul căreia este transportată în sânge, fiind apoi preluată de către ficat și măduva osoasă. La nivel hepatic se constituie depozite de cobalamina, care asigură rezerve metabolice suficiente să acopere lipsa aportului timp de câțiva ani.

Fdin.: în organismul uman, ciancobalamina este convertită în două forme active metabolice: *metilcobalamina* și *adenozilcobalamina*. Rolul fiziologic al metilcobalaminei este transformarea metabolică a tioaminoacizilor, intervenind în sinteza metioninei din homocisteină. Această cale metabolică este implicată în sinteza acidului tetrahidrofolic și, implicit, a nucleotidelor din compoziția AD"N-ului.

Adenozilcobalamina catalizează conversia metil-malonil coenzimei A la succinil coenzima A. Carența vitaminică afectează această reacție enzimatică conducând la sinteza deficitară a succinilcoenzimei A și la acumularea precursorilor acesteia. Consecința acestui fapt este formarea unor derivați lipidici cu catena lungă care înlocuiesc acizii grași fiziologici în lipidele neuronale explicând în parte complicațiile neurologice ale deficitului de vitamină B₁₂-Procesele biochimice dependente de cobalamina sunt prezentate în figura nr. VIII.3.

- ❖ Cobalamină are acțiune neurotropă fiind esențială în procesele fiziologice de care depinde integritatea fibrelor mielinice;
- ❖ Procesul de maturare normală a eritrocitelor este strict dependent de vitamina B₁₂, lipsa acesteia determinând modificări hematologice tipice (macrocitoză, anizocitoză, poikilocitoză, hipersegmentarea nucleului neutrofilelor) și ale măduvei hematopoetice (precursorii seriei eritrocitare au dimensiuni foarte mari, maturarea citoplasmei fiind mult accelerată față de dezvoltarea nucleului, iar eritroblaștii sunt distruși în mare parte înainte de eliberarea lor în circuitul sanguin); dacă deficitul este sever și prelungit, apare pancitopenia;
- ❖ Vitamina B₁₂ contribuie la troficitatea mucoasei digestive, carența fiind asociată cu gastrită atrofică, glosită, hipotrofia epitelului intestinal;
- ❖ Coenzima vitaminei B₁₂ (dibencozida) intervine în metabolismul proteic, activând procesele de creștere și diferențiere celulară.

Ftox.:

Reacții adverse: urticarie, exantem, ..foarte rar, șoc anafilactic (se testează în prealabil sensibilitatea).

Contraindicații: antecedente de alergie la vitamina B₁₂, tumori maligne, poliglobulii.

Fter.: administrarea curativă a vitaminei B₁₂ se face numai parenteral, administrarea orală fiind de obicei inefficientă deoarece anemia megaloblastică este asociată cu lipsa factorului intrinsec. Tratamentul produce:

- ameliorarea rapidă a modificărilor hematologice, reticulocitoză, remisiunea anemiei în câteva săptămâni cu vindecare clinică;
- influențarea favorabilă a tulburărilor nervoase recent apărute în cursul anemiei megaloblastice, a neuropatiilor; leziunile vechi pot fi ireversibile;
- *anemia megaloblastică cauzată de deficitul de cobalamină tratată numai cu acid folie poate regresa, dar leziunile neurologice progresează;*
- atrofia mucoasei gastrice, aclorhidria, lipsa factorului Castle care depinde de capacitatea stomacului de a-1 sintetiza, anemia aplastică cauzată de tratamentul cu cloramfenicol *nu sunt influențate;*

Pentru acțiunea trofică, vitamina B₁₂ poate fi utilizată și în alte patologii nelegate de anemia megaloblastică:

- ❖ hepatite cronice, ciroze;
- ❖ tireotoxicoză;
- ❖ scleroză în plăci;
- ❖ nevralgie de trigemen;
- ❖ sterilitate;
- ❖ malnutriție.

Figraf: *Vitamina B₁₂* (fiole injectabile conținând 0,050 mg (50 ng), 1 mg (1000 ng) ciancobalamina). În organism, ciancobalamina este convertită în formele active biologice (metilcobalamina, adenzilcobalamina).

Posologie: în anemie megaloblastică confirmată, se administrează 100 U-g/zi i.m., timp de o săptămână, apoi de două ori pe săptămână, timp de 6 săptămâni. Tratatamentul de întreținere trebuie efectuat lunar cu 0,1 mg (100 μg) sau la 2 luni cu 1 mg (1000 μg) pe tot parcursul vieții. Dozele mari depășesc capacitatea de legare a transcobalaminei, o mare parte din vitamină, eliminându-se pe cale urinară.

Există numeroase preparate polivitaminice care conțin ciancobalamina, care pot fi utilizate în scop profilactic (la vegetarieni, în sarcină etc.).

Hidroxocobalamina este asemănătoare ciancobalaminei, față de care are avantajul unei eliminări renale mai lente. Are aceleași indicații și se utilizează în aceleași doze ca și ciancobalamina.

ACIDUL FOLIC

Prop. fiz. chim.: este format dintr-un nucleu structural care cuprinde nucleul pteridinic, acidul p-aminobenzoic și 1-4 resturi de acid glutamic.

Se prezintă sub forma unei pulberi galbene microcristaline, cu o solubilitate redusă în apă. Este cunoscut și sub denumirile de acid pteroil-glutamic, vitamina M, vitamina B₉. Sursele alimentare de acid folie cuprind produse vegetale proaspete, drojdia de bere, carne, ficat, practic substanța fiind prezentă în cantități suficiente în dietă. Cu toate acestea poate apărea un sindrom carențial, fierberea prelungită a alimentelor ducând la distrugerea a peste 90% din vitamina conținută.

Necesarul zilnic de acid folie la adult este de cea. 100 u.g, sursele alimentare depășind cu mult această cantitate.

Fcin.: Absorbția - se absoarbe bine din tubul digestiv, mai ales în porțiunea distală a intestinului subțire.

Distribuția - transportul în sânge se face în formă legată de proteinele plasmatiche, iar stocarea rezervelor se face la nivel hepatic, formele de depozit acoperind necesarul pentru 1-3 luni.

Eliminarea se face preponderent pe cale renală, mai puțin prin fecale și prin secreția sudorală, dar catabolismul și eliminarea sunt mai rapide decât pentru cobalamină.

Fdin.: Acidul folie este convertit metabolic în formă activă biologic (acid folinic), în cataliza reacțiilor enzimatic implicate în acest proces intervenind vitamina B₁₂ și acidul ascorbic. Acidul folinic are rolul de a transfera grupări metil, intervenind astfel în formarea timinei din uracil, reacție importantă pentru maturarea eritrocitelor.

Ftox.: chiar în doze mari, acidul folie este bine suportat, neproducând efecte adverse.

CI: tumori maligne, exceptând cazurile de anemie megaloblastică prin deficit de acid folie.

Interacțiuni medicamentoase: Acidul folie crește absorbția vitaminelor A, E, K. *Nu se asociază cu sulfamide* - antagonism la nivelul acțiunii antimicrobiene a acestora și cu *medicamente antifolice*.

Fter.: se administrează profilactic în sarcină și lactație, după gastrectomie în doză de 1 mg/zi. Curativ, se utilizează în anemia megaloblastică, alături de ciancobalamină. Dozele uzuale de acid folie 5-15 mg/zi. Se poate utiliza și în *anemie hemolitică* refăcând parțial echilibrul între producerea hematiilor și distrugerea lor crescută în periferie.

Fgraf.: Acid folie, 5 - 15 mg într-o priză, la aceeași oră.

FARMACOTERAPIA ANEMIILOR DATORATE PIERDERII CRESCUTE DE ERITROCITE

Baze fiziopatologice

Pierderea crescută de eritrocite încadrează două forme de anemie în care abordarea farmacoterapeutică diferă în funcție de etiologie și de gravitatea sindromului anemic: *anemiile hemolitice* și *anemiile posthemoragice*.

Anemiile hemolitice reprezintă un grup de afecțiuni congenitale sau dobândite caracterizat prin dezechilibrul între liza hematiilor în periferie care depășește capacitatea măduvei de a înlocui hematiile distruse. Scurtarea duratei normale de viață a hematiilor este consecința unor fenomene biochimice care scad rezistența membranei eritrocitare ducând la uzura lor prematură și la liză celulară.

Anemiile hemolitice se pot clasifica în:

- *anemii prin defecte intraeritrocitare* - sunt datorate unor defecte ale membranei eritrocitare sau deficitului enzimatic care are drept consecință modificări ale permeabilității sau ale elasticității hematiilor.

In funcție de mecanismul de producere a hemolizei deosebim:

- *defecte ale membranei hematiilor* (congenitale sau dobândite);
- *deficitul unor enzime* - *glucozo-6-fosfat dehidrogenază (G-6-P-DH)* asociat cu apariția unor reacții adverse de tip idiosincrazic la administrarea unor medicamente (antimalarice, sulfamide etc.);
- *anomalii ale globinei de ordin cantitativ sau calitativ* (hemoglobinopatii cantitative de
- tipul talasemiilor, hemoglobinopatii calitative precum siclemia - hemoglobinoza S, hemoglobinopatia methemoglobinizantă);

- *anemii extraeritocitare cauzate de factori imunologici, precum:*
 - *incompatibilitatea de grup sangvin (reacții transfuzionale);*
 - *incompatibilitatea de Rh (hemoliza nou-născutului);*
 - *boli autoimune (colagenoze);*
 - *reacții alergice de tip anafilactic (I), de tip citolitic-citotoxic (II) cu formare de anticorpi antieritocitari sau prin complexe imune (III);*
- *anemii extraeritocitare cauzate de agresiuni neimunologice, precum:*
 - *agenți biologici (bacterii, virusuri, paraziți intraeritocitari de tipul plasmodiilor);*
 - *agenți chimici (solvenți organici, pesticide);*
 - *toxine de origine vegetală sau animală.*

Anemiile poshemoragice apar în urma unei hemoragii masive și rapide, iar efectele imediate depind de durata și volumul de sânge pierdut. Pierderea unei treimi din volumul sanguin poate fi fatală, dar și volume mai mici pot conduce la modificări tensionale majore ducând la instalarea șocului hemoragie.

In schimb, pierderea cronică a unor cantități mici de sânge (epistaxis, hemoroizi, metroragii etc.) nu implică asemenea riscuri, dar poate conduce la anemie.

După o hemoragie, plasma pierdută se reface în aproximativ 3 zile, ceea ce va conduce la scăderea masei eritocitare, cu diminuarea consecutivă a hematocritului. Eritrocitele se refac în mod normal după 30 de zile sau chiar mai mult.

Tratament

În cazul **anemiei hemolitice** abordarea terapeutică urmărește următoarele aspecte de ordin farmacologic:

- ❖ tratament simptomatic;
- ❖ corticoterapie în anemiile hemolitice produse prin mecanism imunologic.

Anemia posthemoragică se tratează diferit, în funcție de gravitatea și durata pierderii de sânge:

- ✓ pierderea cronică de sânge în cantități mici conduce la anemie feriprivă, iar tratamentul va fi cel corespunzător acesteia;
- ✓ hemoragia acută cu pierderi mari de sânge necesită înlocuirea rapidă a volumului plas-matic pierdut, fiind o urgență medicală care necesită administrarea de substituenți de plasmă.

FARMACOLOGIA ALTOR TIPURI DE ANEMIE

ERITROPOETINA

Eritropoetina este o glicoproteină produsă de celulele peritubulare renale care stimulează eritropoeza la nivel medular. Rata sintezei eritropoetinei este crescută în hipoxie, anumite situații patologice conducând la diminuarea sintezei de eritropoetina (insuficiența renală cronică) cu anemie consecutivă. De asemenea, eritropoetina poate fi utilizată în cazuri de anemie prin hipoproliferarea măduvei osoase. În terapia umană se folosește eritropoetina recombinată obținută prin inginerie genetică.

Prop, fiz.chim.: eritropoetina umană recombinată este o glicoproteină purificată, polipeptida componentă conținând 165 aminoacizi.

Fcin.: se administrează parenteral, intravenos sau subcutanat.

- la injectarea subcutanată acțiunea se instalează lent, cu un pic plasmatic la 14 h și o biodisponibilitate relativă față de calea intravenoasă de 5 ori mai redusă;
- timpul de înjumătățire după administrare intravenoasă este de cea. 5 ore;

Fdin.: eritropoetina este un factor de creștere hematopoetic cu acțiune la nivel medular influențând în sens favorabil dezvoltarea și diferențierea seriei roșii.

Mecanismul de acțiune constă în:

- favorizarea diferențierii celulei stem pluripotente în favoarea formării proeritroblaștilor;
- creșterea ratei sintezei hemoglobinei necesitând depozite tisulare adecvate de fier;
- favorizarea eritropoezei manifestată prin reticulocitoză.

Ftox.: Eritropoetina poate produce reacții adverse grave, datorită eritropoezei intense, de aceea se monitorizează nivelul hemoglobinei:

- ❖ hipertensiune arterială, uneori gravă cu encefalopatie hipertensivă;
- ❖ convulsii;
- ❖ cefalee, tulburări vizuale, vomă;
- ❖ tromboză;
- ❖ frisoane, sindrom pseudogripal;
- ❖ reacții cutanate, edeme.

CI.: hipertensiune arterială;

Precauții: suplimentarea cu fier, deși necesară, poate crește marcat eritropoeza cu favorizarea apariției hipertensiunii; produsul este pe lista substanțelor interzise la sportivi, fiind considerată dopantă de către Comitetul internațional Olimpic.

Fter: eritropoetina are indicații limitate, sub control strict medical în:

- ❖ anemia consecutivă insuficienței renale cronice, mai ales la bolnavii dializați;
- ❖ anemia non-renală cu nivele scăzute ale eritropoetinei endogene;
- ❖ în anemii datorate întârzierii procesului de sinteză la nivel renal, în cazul nou-născuților prematuri;
- ❖ la bolnavii cu anemie centrală cu hipoplazia măduvei hematogene consecutivă tratamentului cu citostatice sau mielosupresive;
- ❖ în anemia cauzată de azidotimidină (AZT) la bolnavii cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA);

Fgraf: i.v. lent (în 1-2 min.), inițial 40 - 50 U/ kg, de 3 ori / săptămână; doza este crescută la 1 lună, cu 25 U/ kg; (se poate ajunge până la doza max. de 200-240 U/ kg de 3 ori / săptămână).

Tratamentul anemiei sideroblastice

Baze fiziopatologice

Anemia sideroblastică este o anemie microcitară hipocromă cauzată de scăderea sintezei de hemoglobina. Are loc acumularea consecutivă intracelulară a fierului în celulele eritroide.

În etiologia acestei forme de anemie intervine carența de piridoxal-fosfat, formă activă a vitaminei B₆ care poate fi cauzată de:

- aport insuficient de piridoxină (frecvent la alcoolici);
- substanțe medicamentoase care antagonizează efectele vitaminei (tratamentul antitubercu-
los cu izoniazidă sau pirazinamidă);
- consum crescut datorită creșterii ratei sintezei proteice în unele boli neoplazice;
- terenul congenital (anemia sideroblastică ereditară).

Farmacoterapie și Farmacografie

Formele dobândite de anemie sideroblastică răspund uneori la tratamentul cu vitamina B₆ (piridoxina) în doze farmacologice (50-250 mg/zi).

Preparatele care stimulează leucopoeza

Nucleinat de sodiu- pentru stimularea formării în măduva roșie a leucocitelor.

Pentoxil- stimulează leucopoeza, sporește regenerarea plăgilor, posedă efect antiinflamator.

Molgramostim- factor stimulant al coloniilor de macrofage sau GM-CSF. Se formează în T-limfocite, celule endoteliale, fibroblaști, macrofagi. Stimulează proliferarea, diferențierea și funcția granulocitelor și monocitelor/macrofage.

Molgramostim- stimulează proliferarea eozinofilelor și este ca cofactora eritropoetinei în reglarea eritropoezei.

Indicații:

- La inhibarea leucopoezei
- Anemii aplastice
- Leucopenie
- La transplantarea măduvei roșii
- În tratamentul complex a terapiei cu SIDA.

Reacții adverse: greață, vomă, anorexie, diaree, hipertermie, reacții alergice, dureri musculare.

Filgrastim- factor stimulant al coloniilor de granulocite. Este produs de monocite, fibroblaști și celule endoteliale. Stimulează proliferarea și diferențierea predecesorilor granulocitelor și activitatea granulocitelor mature.

Indicații: ca la molgramostim.

Reacții adverse:

- Dureri musculare
- Reacții alergice
- Dereglări a funcției ficatului
- Dizurie