

Фармакология крови и

гематопозитической системы.

**Антитромботические препараты
(антикоагулянты, фибринолитики
и антиагреганты)**

Conferențiar
Ecaterina Stratu

ЛС, действующие на кровеносную систему.

I. Лекарства, использующиеся при нарушениях коагуляции.

Кровотечение и тромбоз появляются в следствие нарушения системы гемостаза. Ингибция гемостаза приводит к появлению спонтанных кровотечений, а стимуляция – к формированию тромбов. Процесс гемостаза представлен системой тромбогенеза (агрегация тромбоцитов, коагуляция крови), которая функционально связана с тромболитической системой фибринолитической).

Эти 2 системы в организме находятся в динамическом балансе и, в зависимости от конкретных условий, преобладает одна или другая.

При нарушении равновесия между коагулянтной или антикоагулянтной системой могут появиться нарушения по типу массивных кровотечений или генерализованного тромбоза.

Обе системы нуждаются в медикаментозном лечении в зависимости от появившихся нарушений.

Механизм свертывания крови.

Тромбогенез:

Гемостаз – это спонтанная остановка кровотечения из поврежденного сосуда. Эндотелиальные клетки сосудов в норме не обладают гемостатическими свойствами, поэтому тромбоциты и факторы коагуляции не адгезируют на них. Гемостатический ответ в следствие повреждения сосуда – это вазоконстрикция. За несколько секунд тромбоциты прилипают к коллагеновым волокнам поврежденного сосуда (адгезия), потом прилипают друг к другу (агрегация). Затем тромбоциты теряют мембрану и формируют желеобразную массу..

Она быстро останавливает кровотечение, но для обеспечения длительной эффективности, масса должна закрепляться фибрином. Закрепление повреждения сосуда фибриновыми филаментами появляются в результате воздействия местных стимулов к свертыванию крови, например: обнажение коллагеновых фибрилл из травмированного сосуда, из мембраны с высвобождением содержимого тромбоцитов.

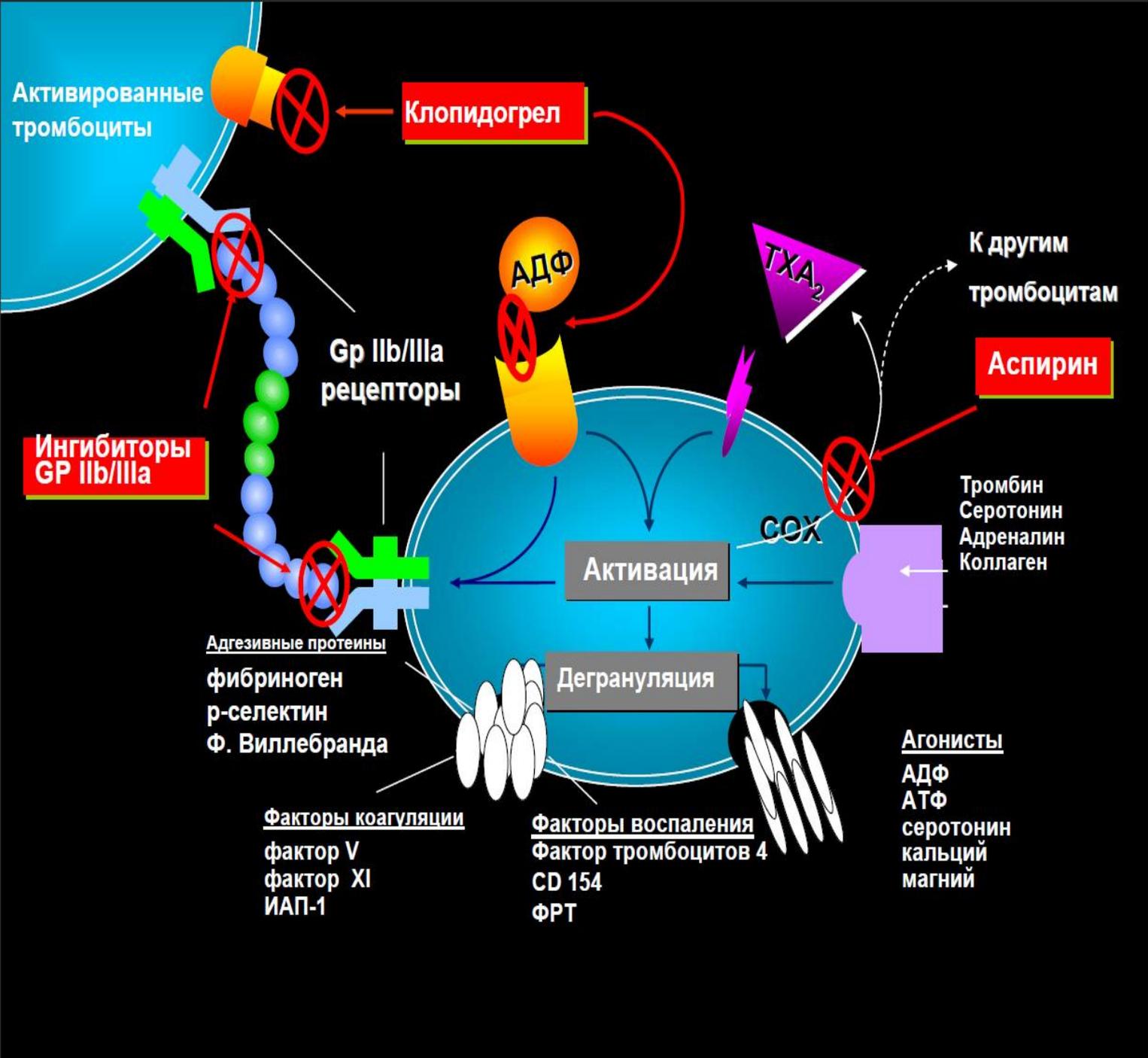
Местное формирование тромбина происходит **из АДФ** тромбоцита, который является мощным индуктором агрегации, также стимулирует синтез простагландинов из арахидоновой кислоты. Эти активные вещества относятся к эйкозаноидам и разделены на 2 группы, которые дают противоположный эффект тромбогенезу.

1) Тромбоксан A_2 (TXA_2) синтезируется в тромбоцитах и вызывает тромбогенез и вазоконстрикцию.

2) Простаглицлин (PGI_2) синтезируется в сосудистой стенке и ингибирует тромбогенез

Серотонин (5-НТ) так же высвобождается из тромбоцитов, в последствии стимулируя агрегацию и вазоконстрикцию.

Тромбоцит играет важную роль в гемостазе и в тромбозэмболических заболеваниях.



- **Белый тромб** - формируется в артериях, где повышено давление, путем адгезии циркулирующих тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Тромб, вырастая, препятствует кровотоку. Этот локальный стаз включает формирование фибрина и вокруг белого тромба формируется красный тромб

Красный тромб - может формироваться по механизму, описанному выше или же формироваться первично в венах с низким давлением, путем адгезии тромбоцитов. Тромб состоит из сети фибрина с заключенными в ней эритроцитами и имеет удлинённый вид (по типу хвоста). Хотя тромбы могут быть смешанными, в артериях чаще всего встречаются тромбы с белым ядром , а в венах – с фибриновым хвостом.

Свертывание крови

Плазматическая система коагуляции состоит из группы 13-ти протеинов и гликопротеинов, активированных последовательно в каскадной цепной реакции. Свертывание представляет каскад протеолитических реакций, в котором один активированный зимоген трансформирует другой зимоген в активную протеазу.

- Протеазные зимогены представлены: протромбином (фактор II); факторами VII, IX, X, XI, XII; прекаликреином. Факторы II, VII, IX, X, синтезированные в печени подвергаются там процессу карбоксилирования, зависящему от витамина К, который делает их пригодными к действию.
- В некоторых ситуациях также вовлечены неэнзиматические кофакторы - факторы V, VIII; тканевой фактор; кининоген; ионы кальция.

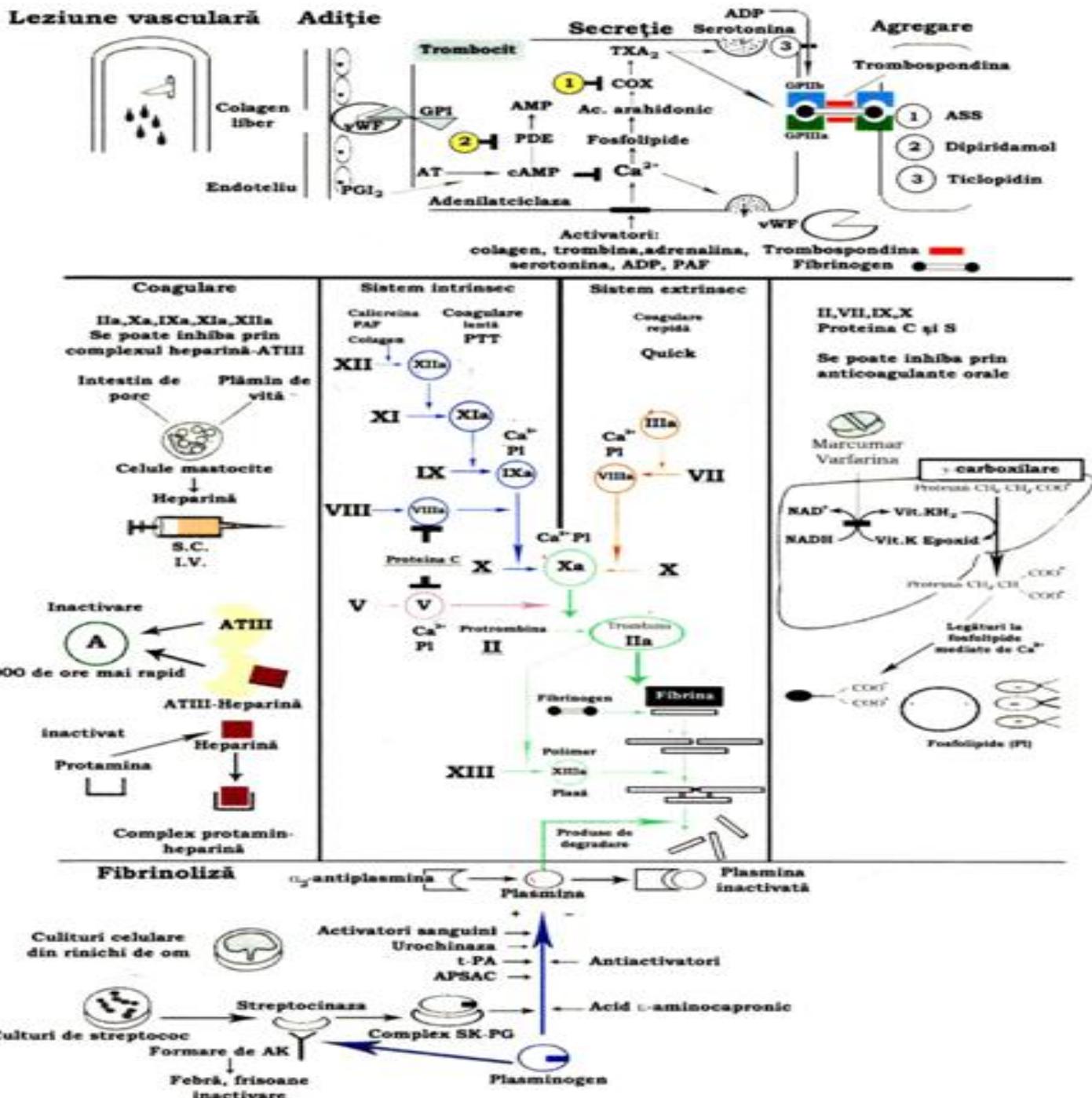
На I этапе коагуляции формируется протромбиназный комплекс, имеющий в качестве центрального элемента активированный X фактор.

- Вовлеченные реакции могут реализоваться двумя путями:

- 1). Исключительно в плазме — внутренний путь.

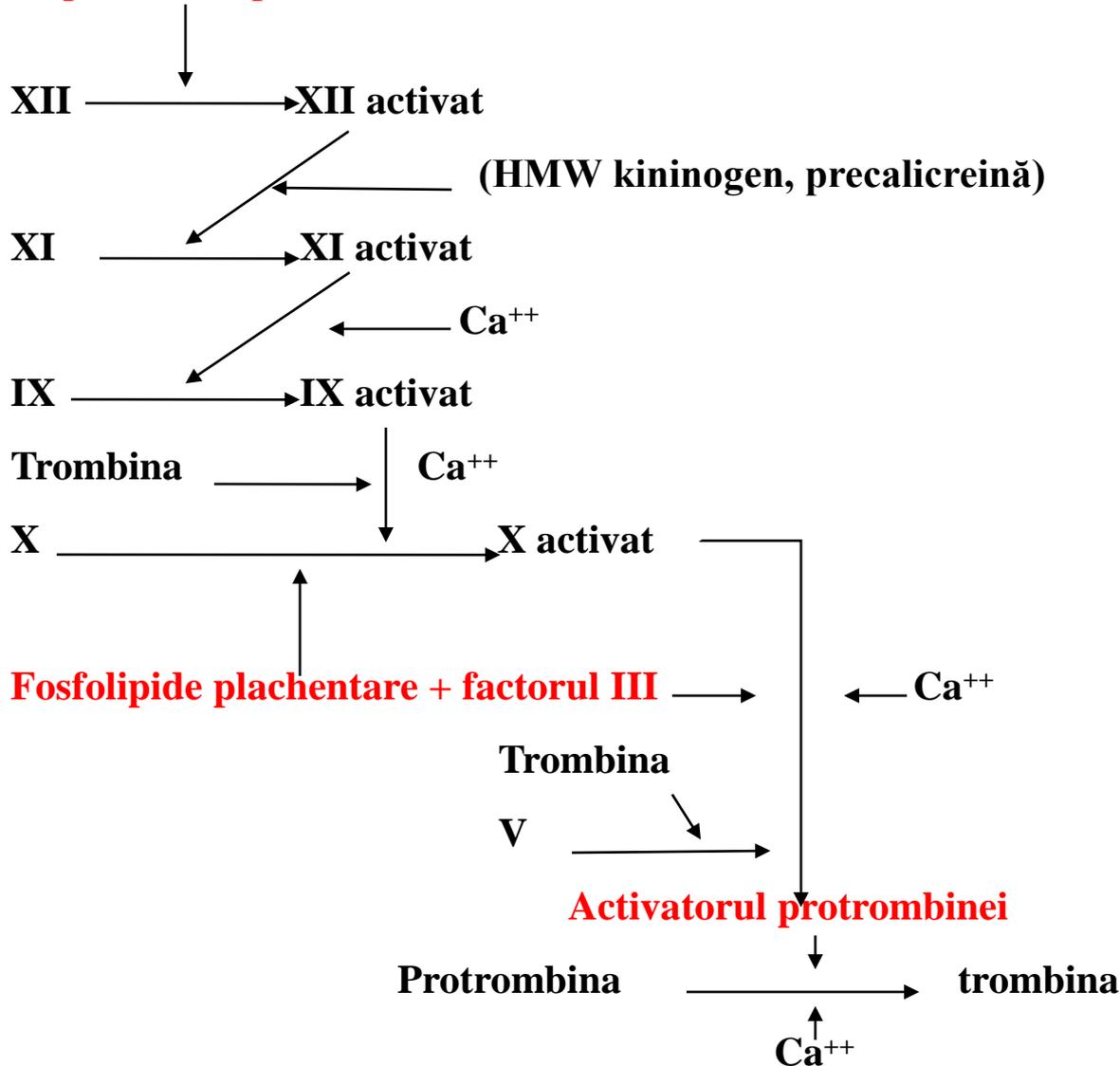
- 2) С участием тканевых факторов — внешний путь

Схема коагуляционной системы



Внутренний путь активирован контактом крови с отрицательно заряженными материями. Начинается из-за поражения крови или контакта крови с коллагеном поврежденной сосудистой стенки. Затем процесс продолжается серией каскадных реакций.

Поражение крови или контакт с коллагеном



Наружный механизм инициации формирования активатора протромбина начинается травмой стенки сосуда или внесосудистых тканей и проходит в три фундаментальных этапа.

Trauma tisulară



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



2) **X** —————→ **X activat**

↑
Ca⁺⁺

← **Ca⁺⁺**

↙ **V**

3) **Activatorul protrombinei**



Protrombină —————→ **Trombină**

↑
Ca⁺⁺

Этапы внутреннего пути.

- 1) Травмированная ткань высвобождает комплекс из разных факторов, называемыми тканевым тромбопластином. Он включает фосфолипиды из тканевых мембран и липопротеинный комплекс, который содержит важный гликопротеин, который функционирует как протеолитический энзим.

- 2) Липопротеиновый комплекс тканевого тромбопластина впоследствии соединяется с фактором VII и в присутствии тканевых фосфолипидов и ионов Ca^{2+} ферментативно действует на фактор X, активируя его

3) Активированный фактор X формирует комплекс с тканевыми фосфолипидами и таким же образом с фактором V, для того, чтоб сформировать комплекс, именуемый активатором протромбина. В несколько секунд он разлагает протромбин на тромбин, после чего процесс коагуляции продолжается так, как было описано выше. Таким образом, активированный фактор X — это протеаза, которая фактически определяет переход протромбина в тромбин.

Этапы наружного пути.

- 1) Поражение крови или контакт её с коллагеном сосудистой стенки модифицирует два фактора свертывания – фактор XII и тромбоциты. Когда фактор XII пострадал, он приобретает новую конфигурацию, которая его преобразует в протеолитический фермент, именуемый «активированным фактором XII». Альтерация крови одновременно сопровождается разрушением тромбоцитов, либо из-за прикрепления к коллагену, либо из-за влажной поверхности, ведущей к высвобождению тромбоцитарных фосфолипидов, которые содержат липопротеин, называемый тромбоцитарным фактором III, который играет важную роль в других реакциях каскада коагуляции.
- 2) Активированный фактор XII воздействует ферментативно на фактор XI, который активирует.
- 3) Активированный фактор XI ферментативно воздействует на фактор IX, который так же активирует.
- 4) Активированный фактор IX воздействует совместно с фактором VIII; с тромбоцитарными фосфолипидами и с фактором III, высвобожденным из поврежденных тромбоцитов, активирует фактор X. Дефицит фактора VIII нарушит данную ступень. Фактор VIII отсутствует у больных гемофилией. Отсутствие тромбоцитов развивает тромбоцитопению – геморрагическую болезнь.
- 5) Таким образом активированный фактор X комбинируется с фактором V и тканевыми или тромбоцитарными фосфолипидами для создания комплекса, называемого активатором протромбина. Он инициирует активацию протромбина с формированием тромбина, таким образом приводя в действие финальный процесс коагуляции.

Ионы Ca^{2+} необходимы для продвижения всех реакций, за исключением первых двух ступеней внутреннего пути. Поэтому, при отсутствии ионов Ca^{2+} , свертывание крови не происходит.



- **I. Антикоагулянты**

A. Directo de acțiune (LS, care acționează asupra factorilor de coagulare, în special în sânge)

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

- **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**

V. Непрямого действия (лекарства, которые ингибируют синтез факторов свертывания в печени)

• **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**

А. Прямого действия (ЛС, которые воздействуют на факторы коагуляции, преимущественно в крови)

1) Препараты гепарина

- heparina standard
- heparinele cu masă moleculară mică:
- nadroparină (fraxiparină)
- dalteparină
- daltegrina
- enoxaparina

2) Гепариноиды

- sulodexid

3) Гирудин и аналоги

- hirudină (secret bucal al lipitorii)
- lepirudin
- bavaliridină
- desulfatohirudină

4) Препараты At III

- antitrombină III

5) Ancrod (enzima din veninul de viperă)

6) Лекарства, которые фиксируют ионы Ca^{++}

В КРОВИ

- hidrocitratul de sodiu

NB !!!!! Антагонисты гепарина

- protamina sulfat

• Непрямого действия (лекарства, которые ингибируют синтез факторов свертывания в печени)

1) Производные кумарина

- biscumacetatul de etil (neodicumarin)
- acenocumarol (sincumar)
- warfarina
- fepromarca

2) Производные indandionei

- fenindionă (fenilină)
- difenadionă

NB Антагонисты антикоагулянтов непрямого действия

- vitamina K₁

Прямые антикоагулянты (гепариновые).

Гепарин образуется в организме тромбоцитами, большое количество гепарина содержится в печени и легких. По химическому строению является мукополисахаридом. Молекулярная масса равна **15000-20000** дальтонам.

Механизм действия:

- Гепарин расценивается как кофактор антитромбина III. В плазме он активирует антитромбин III (возможно и антитромбин II), ускоряя её противосвертывающее действие. Благодаря этому нейтрализуется ряд факторов, активирующих свертывание крови (XIIa, каликреин, XIa, Xa, XIIIa). Нарушает переход протромбина в тромбин. Кроме того, ингибируется тромбин (IIa). Этот механизм приводит к тому, что нарушается переход фибриногена в фибрин.

- Гепарин накапливается в эндотелиях сосудов (концентрация достигает цифры в 100 раз выше, чем в крови), повышает отрицательный заряд, поэтому препятствует агрегации тромбоцитов.

Биологический спектр действия гепарина

- 1. Ингибирует плазмин, трипсин, каликреин, гиалуронидазу, пепсин, рибонуклеазу, фосфатазу.**
- 2. Фиксирует биологически активные амины (гистамин, серотонин, адреналин).**
- 3. Активирует макрофаги, бета-лимфоциты; ингибирует содействие Т и бета-лимфоцитов и, как результат, обладает противовоспалительным и иммунодепрессивным действием.**
- 4. Ведет к тромбоцитопении, эозинофилии, лимфоцитозу**

- 5. Антитоксическое действие: снижение интоксикации при отравлении сердечными гликозидами, антибиотиками, при перитонитах, сепсисе, травмах, ожогах.**
 - 6. Расширяет коронарные артерии, повышает сократимость миокарда.**
 - 7. Снижает содержание липидов в плазме (это происходит за счет высвобождения из тканей липопротеинлипазы). Она гидролизует триглицериды липопротеинов с высвобождением свободных жирных кислот, которые попадают в ткани.**
 - 8. . Efect hipoglicemiant, analgezic, diuretic**
- Дозируется гепарин в единицах действия (1мг=130 ЕД).**

Показания:

- 1. Лечение и профилактика глубоких венозных тромбозов и легочной эмболии.**
- 2. Тромбофлебиты**
- 3. Лечение и профилактика артериальных тромбозов:**
- 4. тромбоз коронарных артерий (острый инфаркт миокарда и др)**
- 5. тромбоз церебральных артерий**
- 6. тромбоз центральной артерии сетчатки**
- 7. Лечение ДВС-синдрома.**
- 8. Профилактика тромбоцитарных осложнений у пациентов:**
- 9. После различных хирургических вмешательств**
- 10. При длительной иммобилизации.**
- 11. Профилактика тромбоза во время диагностических процедур на ССС**



Противопоказания:

1. Гиперсенсибилизация (аллергия)
2. Кровотечения
3. Язва желудка и 12-перстной кишки, язвенный колит.
4. гемофилия
5. Геморрагические диатезы
6. Тромбоцитопения
7. Недостаточность факторов свертывания
8. Артериальная гипертензия (диастолическое АД > 105 mm Pтст)
9. *Accidente vasculaire cerebrale hemorragice* verte !

10. Церебральные травмы
11. Хирургические вмешательства на простату, печень, желчные пути.
12. Тяжелые повреждения печени, почек.
13. Острая и хроническая лейкемия.
14. Апластические и гипопластические анемии.
15. Туберкулёз легких.
16. Anevrizm acut a cordului.
17. Сахарный диабет
18. Артериальная гипертензия (диастолическое АД > 105mm Ртст)

Побочные явления:

- Кровотечения
- Тромбоцитопении (в 2,4% случаев)
- Аллергические реакции (температура, кожные высыпания, диареи)
- Остеопороз
- Тахикардия
- Гипотония
- Язвы кожи при п/к введении.
- Гиперальдостеронизм
- Повышение в крови трансаминаз (аланин)

ВВ! Антагонистом гепарина является протамин сульфат (выделен из спермы рыб). Он имеет свойства основания и несет на поверхности положительный заряд. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его и трансформирует в нерастворимый комплекс. Вводят протамин сульфат в/в; 1мг нейтрализует 100 ЕД гепарина.

Надропарин (фраксипарин) - гепарин с низкой молекулярной массой (3000-10000 дальтон).

Обладает более выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью.

Механизм действия:

Снижает свертываемость крови, благодаря усилению ингибирующего действия антитромбина III на фактор Ха. Фактор Ха необходим для трансформации протромбина в тромбин. В отличие от гепарина, надропарин не оказывает ингибирующего влияния на тромбин. Препарат мало связывается с белками плазмы, поэтому их биодоступность выше, чем у гепарина.

Sulodexid- Гепариноид, полученный из кишечника животных. Он стимулирует антитромбин II, блокируя фактор Ха и тромбин. Это обуславливает **антикоагулянтный эффект** Сулодексид также стимулирует простациклин, который дает **антиагрегантное свойство.** **Фибринолитическое действие** препарата обусловлено стимуляцией тканевого фактора активации плазминогена. Препарат обладает и **ангиопротекторными** свойствами, восстанавливает функцию сосудистого эпителия, отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны, снижает уровень триглицеридов и вязкость крови.

Используется как антикоагулянт и гиполипидемический препарат, так же при ангиопатиях с повышенным риском тромбоза, при микро и макроангиопатиях, при сахарном диабете.

Противопоказания:

Геморрагические диатезы

Беременность

Гиперчувствительность к препарату

Гирудин

- **Антикоагулянт, вырабатывающийся в организме пиявок. Является мощным ингибитором тромбина, независимым от антитромбина III, который может инактивировать фибрин, связанный с тромбом. Гирудин предотвращает все эффекты тромбина (не только трансформацию фибриногена в фибрин, но и активацию факторов свертывания V, VIII, XIII.)**

Антитромбин III (кубернин Р) лиофилизированный порошок в флаконах 500 и 100 ЕД. Это концентрат белка человеческой крови в виде фактора антитромбина III.

Показания:

Профилактика и лечение тромбозов при врожденном дефиците антитромбина III.

Побочные действия:

Аллергические реакции

Опасность инфицирования ВИЧ инфекцией, гепатитом В, С и тд.

Гидроцитрат натрия - фиксирует ионы Ca^{2+} (образуя цитрат кальция)- ионы кальция необходимы для трансформации протромбина в тромбин и используется для стабилизации крови при консервации.

Антикоагулянты непрямого действия

Кумариновые антикоагулянты имеют сходное химическое строение с витамином К, поэтому условно названы антагонистами витамина К.

Механизм действия этил бискумацетата:

Ингибирует эпоксид-редуктазу витамина К и препятствует восстановлению K_1 –эпоксида в активную форму витамина К (хиноновую), что блокирует синтез факторов II, VII, IX, X. Таким образом, они угнетают в печени синтез протромбина, зависимо от витамина К, а также проконвертина и других факторов свертывания.

Decarboxiprotrombina

Protrombina

↓ CO₂

↑ O₂

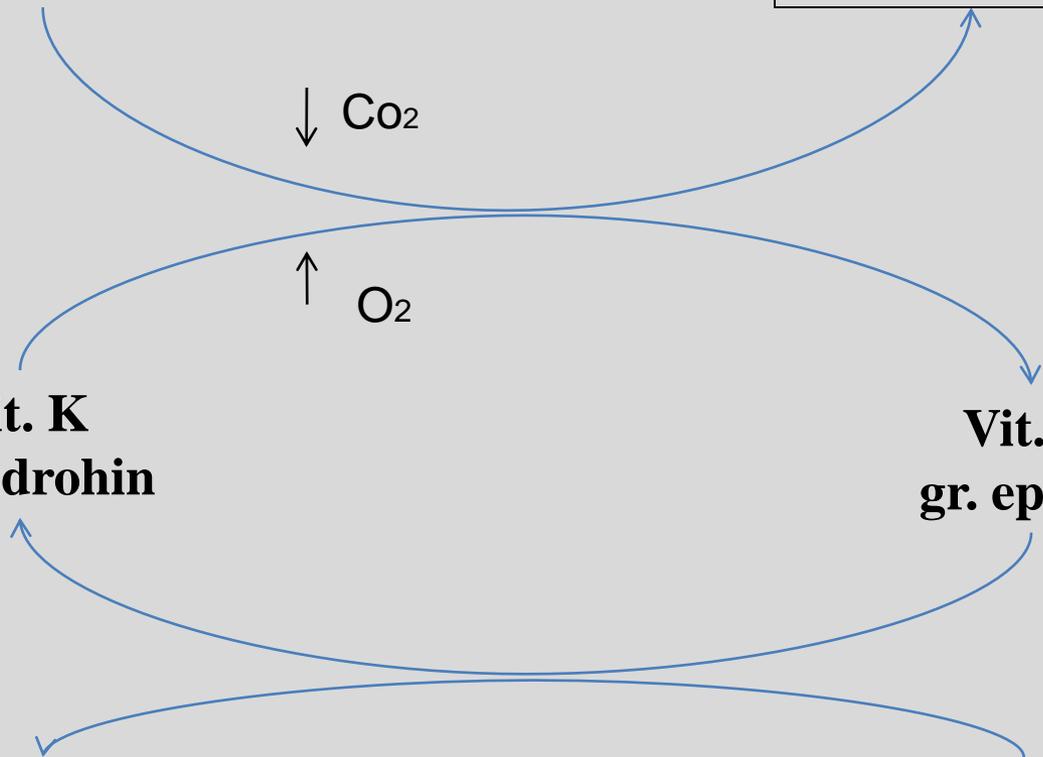
**Vit. K
gr. hidrohin**

**Vit. K
gr. epoxid**

NAD⁺ ↑

NADH

Anticuagulatele indirecte



Все препараты непрямого действия характеризуются значительным латентным периодом с нарастанием эффекта. Максимальное снижение свертываемости крови при их назначении появляется через 1-2 дня и позже, с продолжительностью действия в 2-4 дня. Все эти лекарства кумулируют. Производные кумарина подавляют активность фактора, поддерживающего эластичность сосудистой стенки, поэтому при длительном использовании препарата или при его передозировке повышается ломкость и проницаемость капилляров.

Препарат легко проникает через плацентарный барьер к плоду. В первом триместре беременности он может нарушить нормальное развитие плода и вызвать пороки развития скелета, а в конце беременности – привести к массивным кровотечениям.

Взаимодействие: acidul acetilsalicilic, sulfanilamidele, antidiabeticile orale, indometacină, piroxicamul - усиливают антикоагулянтные эффекты кумаринов. Непрямые антикоагулянты стимулируют монооксидазу (fenobarbital, zixorin, rifampicin, tiofilin), поэтому угнетают биотрансформацию в печени и снижают эффективность

Побочные явления:

- 1) кровотечения
- 2) Некрозы мягких тканей (ягодиц, щек, грудных желез, пениса) – как результат тромбоза капилляров и венул. Некроз возникает на 4-10-й день от начала приема препаратов. Их появление связано с более быстрым снижением уровня протеинов С и S (у которых период полуэлиминации равен 6-7 часам), чем II, IX, X ($T_{1/2} = 24$ часа).

Для ликвидации таких осложнений производят инфузию свежееконсервированной плазмы крови, богатой протеинами С и S.

3. ретромбозы – при внезапной отмене препарата. Прекращать лечение следует постепенно уменьшая дозу и увеличивая интервал между приемами.
4. диспептические расстройства (тошнота, рвота, диарея)
5. аллергические реакции
6. Токсические поражения почек и печени
7. Диффузная алопеция
8. Мелена
9. гематомы, метрорагии, гематурии, гингивиты, лейкопения.

Показания:

1. Профилактика и лечение тромбозов
2. тромбофлебиты
3. Инфаркт миокарда
4. Сосудистые эмболии
5. Постоперационный период

Противопоказания:

- Геморрагический синдром
- Язвенная болезнь
- гипертония
- Почечная и печеночная недостаточность
- Аллергические реакции

Сравнительная хар-ка прямых и непрямых антикоагулянтов

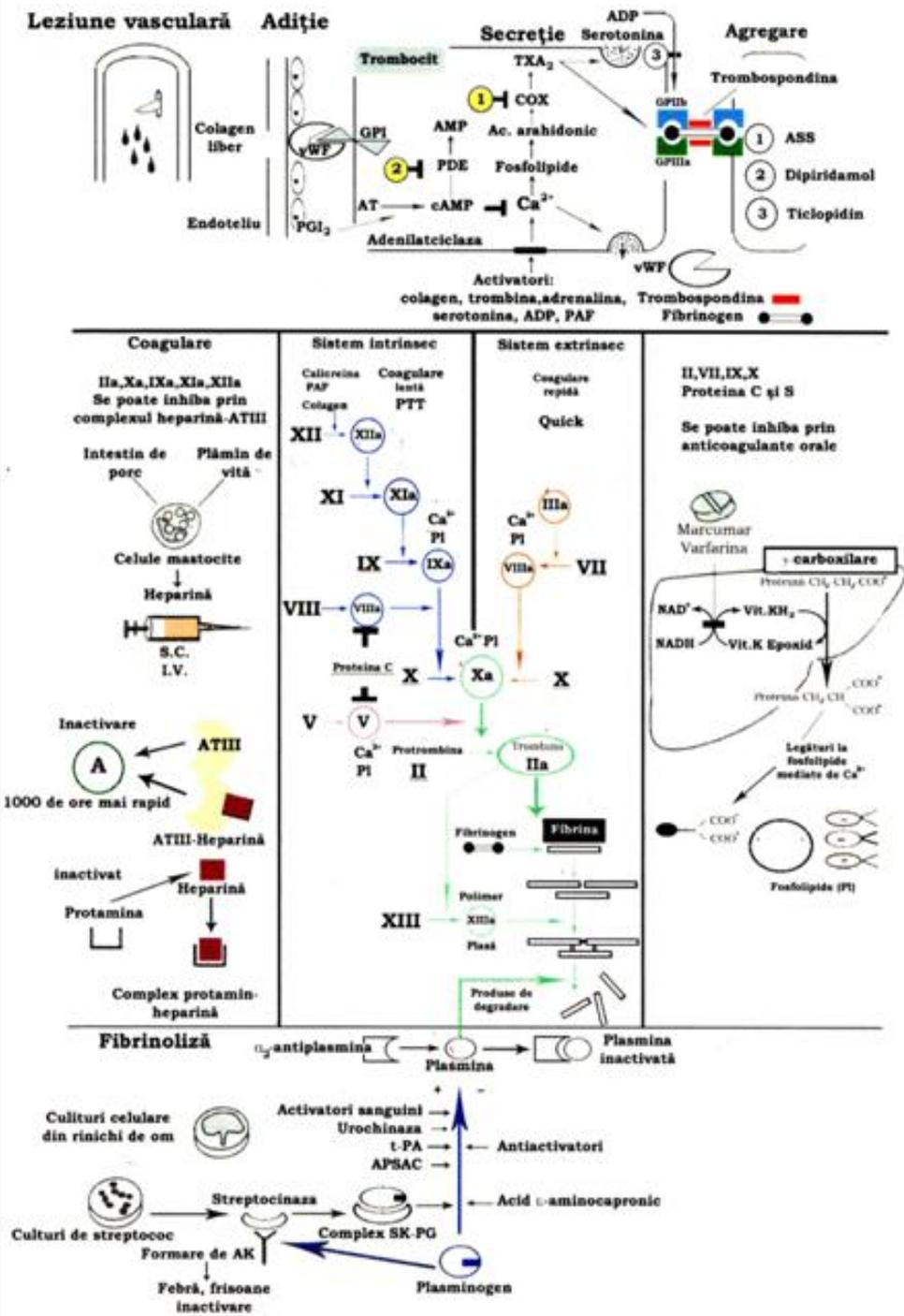
Preparat	localizare	Mec. de acțiune	Calea de administrație	Viteza dezvoltării efectului	Durata		antagonism
					acțiunii	utilizării	
прямые (heparina)	кровь	нарушает переход протромбина в тромбин в крови	парентерально	быстро, секунды (в/в), минуты	часы	Часы, дни	Протамин сульфат
Непрямые (biscumacetat de etil)	печень	Нарушает биосинтез факторов свертывания (протромбина) в печени	энтерально	медленно (часы)	дни	Недели	Вит. К

Warfarina- Хорошо всасывается из ЖКТ.

Биодоступность около 100%. Для достижения максимального эффекта требуется около 4 суток. До 97% препараты связывается с белками крови. Метаболизируется в печени. Выводится через почки. Восстановление свертываемости крови после прекращения введения препарата происходит примерно через 4 дня.

- **показания**- те же.
- **Побочные действия** - те же.
- **противопоказания**- те же.

Схема системы коагуляции крови.



II. Фибринолитики

- Единственная группа препаратов, способная лизировать в определенных условиях сгусток фибрина, образованный смесью фибриногена с тромбином. Принцип действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза, т.е. превращают плазминоген в плазмин (фибринолитин).

Классификация:

а) прямого действия

- fibrinolizină (plazmina)

б) Непрямого действия

- streptokinază (streptodecaza)
- anistreplază (eminaza)
- urokinază, **prourokinaza**
- t-AP Alteplază (activaza),**
- rt-AP (aktilize, reteplaza)**
- Tenekteplaza, stafilokinaza

Фибринолизин (плазмин) Это протеолитический фермент активированный профибринолизином (плазминогеном). Он вызывает наружный лизис тромба. Кроме того продукты деградации фибрина, образующиеся при его разрушении, препятствуют полимеризации мономеров фибрина и образованию тромбопластина. Однако, фибринолиз может вызвать активацию свертывающей системы крови и повысить антифибринолитические свойства крови, поэтому его нужно вводить с гепарином.

Фармакокинетика: Вводят внутривенно-капельно, растворив в физ. р-ре или 5% р-ре глюкозы. Из расчета 100-160 ЕД фибринолизина в 1мл. К р-ру фибринолизина добавляют гепарин из расчета 100000 ЕД на каждые 20000 ЕД фибринолизина и вводят в вену с начальной скоростью 10-15 капель/мин, потом 20-30 кап/мин.

Продолжительность лечения 10-14 дней. После этого гепарин продолжают вводить в течение 2-3 суток, потом дозу уменьшают и переходят на непрямые антикоагулянты.

Взаимодействие: Можно сочетать с гепарином, бискумацетатом, ацетилсалициловой к-той, дипиридамолом, тиклопидином.

Побочные явления:

- кровотечения
- Неспецифические аллергические р-ции (гиперемия лица, боли по ходу вен, озноб, повышение температуры тела, крапивница).

Показания:

- Артериальные тромбозы периферических сосудов (инфаркт миокарда, инсульт) в первые дни.
- Тромбозы периферических вен (препарат эффективен первые 5-7 дней от момента их развития).

Стрептокиназа- Получают из культур β -гемолитического стрептококка группы С. Это непрямо́й фибринолитик.

Стрептокиназа стимулирует перевод циркулирующего в крови проактиватора в активатор, трансформирующий плазминоген в плазмин как в тромбе, так и в плазме крови.

Препарат эффективен при свежих тромбах (примерно до 3 суток). Венозные тромбы лизируются лучше, чем артериальные. Продукты распада тромба, циркулирующие в крови вызывают гипокоагуляцию, блокируют агрегацию эритроцитов и тромбоцитов, снижают вязкость крови. Дозируют стрептокиназу в ЕД, вводят в/в, капельно.

Побочные действия:

1. кровотечения
2. гипотензия
3. Повышение температуры тела
4. Аллергические реакции
5. Нефротоксичность — как результат образования иммунных комплексов.

Streptodekaza- Пролонгированный препарат стрептокиназы. Однократное введения обеспечивает фибринолитическое действие в крови на 48-72 часа.

Antistreplaza- Нековалентный комплекс стрептокиназы с модифицированным профибринолизином. Является пролекарством. В организме проходит деацетилирование, что сопровождается активацией профибринолизина, который стимулирует переход профибринолизина в плазмин.

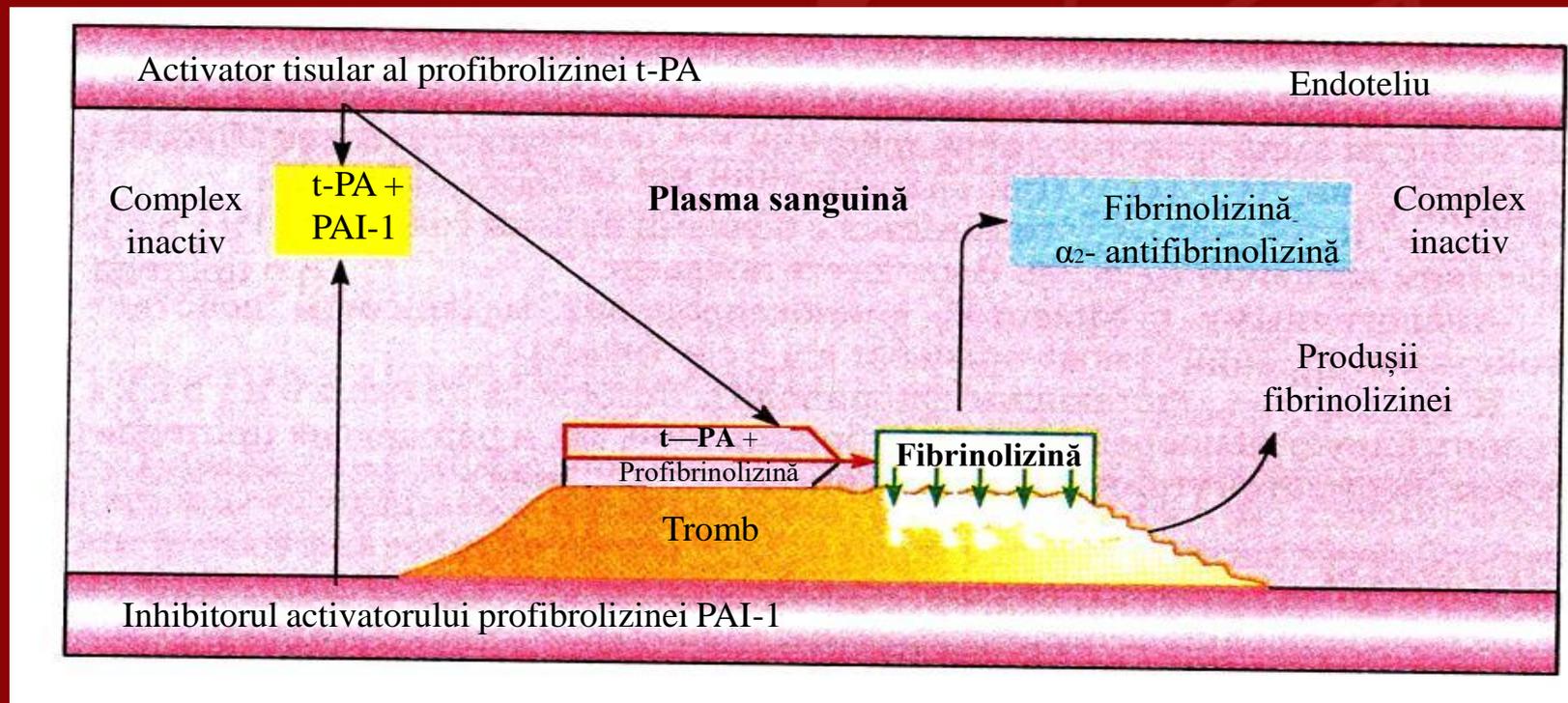
Urokinaza- Синтезируется в юктагломерулярном аппарате почек. Раньше препарат получали из урины, сейчас производят методом генной инженерии или получают из эмбриональных клеток почек человека.

Механизм действия: Активирует плазминоген и превращает его в плазмин. Плазмин метаболизирует многие белковые соединения, которые находятся в плазме, это приводит к снижению в плазме уровня фибриногена, α_2 -антиплазмина и ряда факторов свертывания крови (V, VIII).

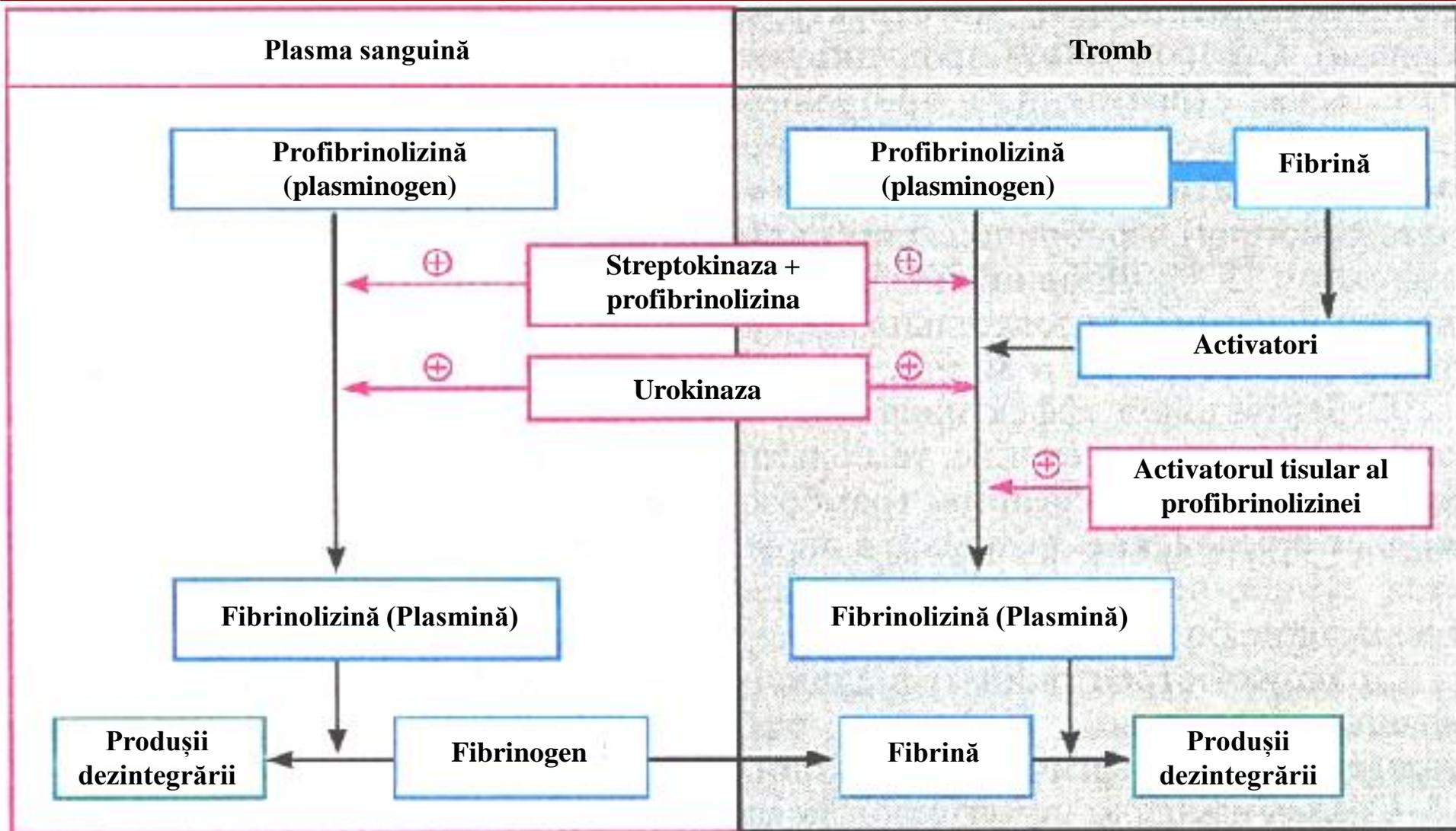
Антитромботический эффект наступает быстрее, чем от стрептокиназы. Препарат способен активировать фибринолиз внутри тромба и на его поверхности.

Тканевой активатор плазминогена =tPA= alteplaza Получают методом генной инженерии. Тканевой активатор плазминогена образуется в эндотелиальных клетках. В плазме находится 5-8 минут, так как быстро инактивируется специальными ингибиторами (IAP-1, PAI-1) фибринолизина.

Alteplaza- После системного применения находится в плазме в неактивной форме до момента связывания с фибрином. После активации препарата, способствует переходу плазминогена в плазмин и ведет к растворению фибринового сгустка, таким образом повышая фибринолиз только в ткани тромба. Препарат обладает высокой терапевтической эффективностью и при современном применении способствует реканализации тромбированных сосудов. $T_{1/2} = 5$ мин.



Механизм действия человеческих фибринолитических веществ.



Побочные явления:

1. Тошнота, рвота
2. Повышение температуры тела
3. Головная боль
4. Кровотечения

НВ. Получены новые препараты с фибринолитической активностью:

stafilokinaza (получен из *Streptococcus Aureus*) обладает высокой специфичностью к фибрину;

tenecteplaza- более стойкое соединение с специфичностью к фибрину $T_{1/2} = 20$ мин.

Alfimepraza- Получен из яда змей – оказывает прямое фибринолитическое действие.

Антиагреганты

Агрегация тромбоцитов в значительной степени регулируется системой тромбоксан-простациклин.

Оба соединения образуются из циклических эндопероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты, и действуют на тромбоксановые и простациклиновые рецепторы.

Тромбоксан A_2 (ТХА₂)- Повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию. Синтезируется он в тромбоцитах.

Механизм стимулирующего действия тромбоксана на агрегацию тромбоцитов связан со стимуляцией фосфолипазы C, вследствие влияния на тромбоксановые рецепторы, что увеличивает образование инозитол 1,4,5-трифосфата и диацилглицерола. Это приводит к повышению содержания в тромбоцитах Ca^{2+} . Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся: коллаген сосудистой стенки, тромбин, АДФ, серотонин, простагландин E₂, катехоламины.

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

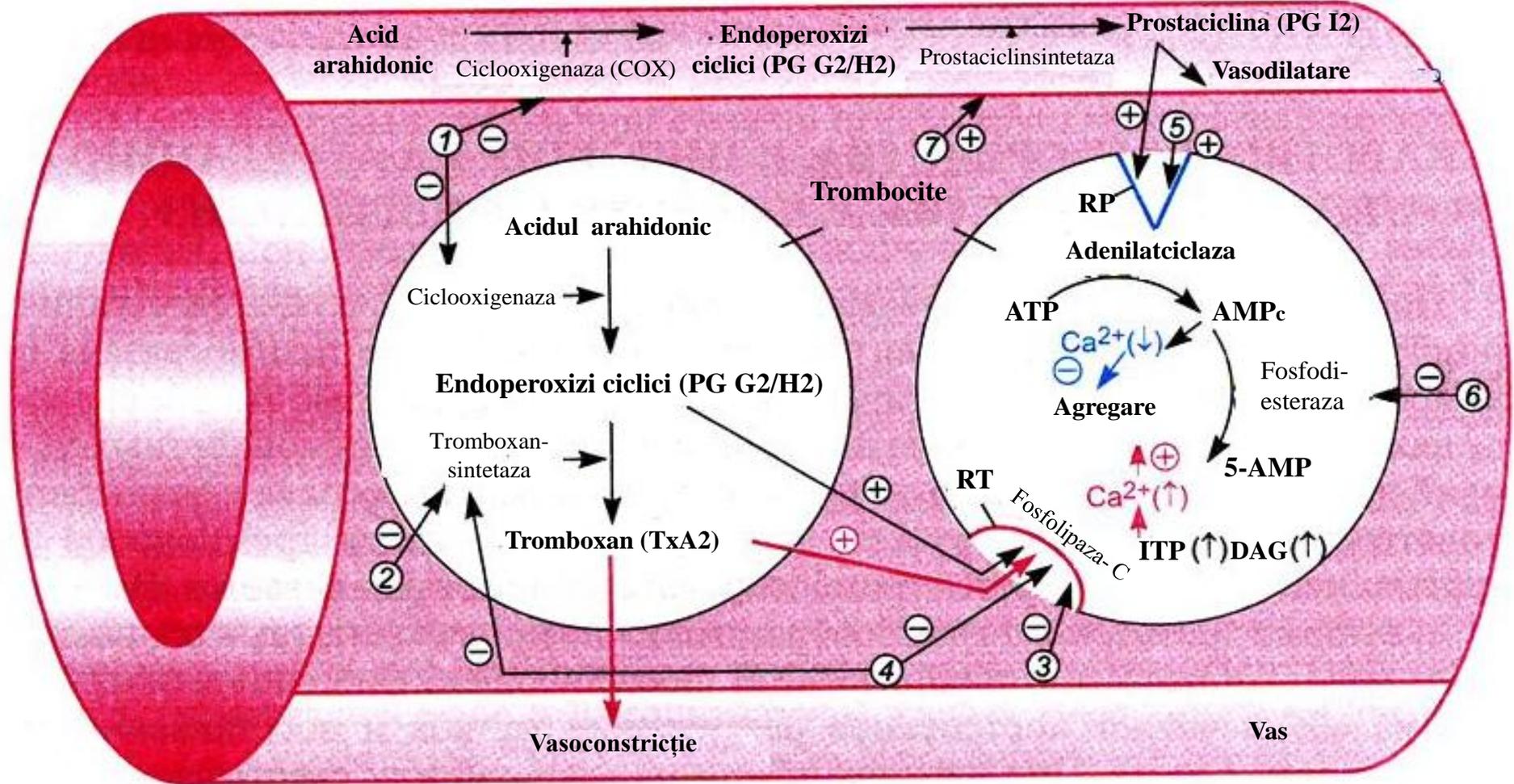
RP- receptori prostanoïd (prostacilic)

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 prostacilicici (RP); 6- inhibarea fosfodiesterazei (dipiridamol); 7- activarea prostacilicinsintetazei; (+)- stimulare; (-)- inhibarea.



Противоположную роль играет простаглицлин. Он препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Синтезируется простаглицлин в эндотелии сосудов. Основное действие заключается в том, что он стимулирует простаглицлиновые рецепторы и связанную с ними аденилатциклазу и повышает содержание цАМФ в тромбоцитах и стенке сосудов (содержание внутриклеточного Ca^{2+} снижается). Помимо простаглицлина, агрегацию понижают простаглицлины E1 и D, окись азота (NO), гепарин, АМФ, аденозин, антагонисты серотонина.

Классификация

I. Inhibitorii activităţii tromboxanului

1) Ингибиторы синтеза тромбосана

a) Ингибиторы циклооксигеназы

- acidul acetilsalicilic
- nitroaspirină
- indometacina
- diclofenac

b) Селективные ингибиторы тромбосансинтетазы

- dazoxiben

2) Препараты, блокирующие тромбоксановые рецепторы A_2

- daltroban

3) Смешанного механизма действия (селективный ингибитор тромбоксансинтетазы, рецепторов тромбоксана A_2)

- ridogrel

II. Лекарства, увеличивающие активность простацikliновой системы.

- Stimulatori ai receptorilor prostaciclinici și activatori ai prostaciclinsintetazei
- epoprostenol (prostaciclin)
- carbaciclin

III. Лек., которые ингибируют связывание с фибриногеном и гликопротеиновыми тромбоцитарными рецепторами (GP IIb/IIIa)

1) Антагонисты гликопротеиновых рецепторов

- tirofiban
- abciximab
- eptifibatid
- lamifiban

2) Лек., блокирующие пуриnergические рецепторы тромбоцитов и предотвращают стимулирующее действие АДФ

- ticlopidina (ticlid)
- clopidogrel

IV. Лек. с различным антиагрегантным действием

- dipiridamol
- sulfinpirazon (anturan)

Ингибиторы циклооксигеназы.

- **Acidul acetilsalicilic**- Ингибитор циклооксигеназы и уменьшает образование в тромбоцитах тромбоксана А₂ (этот эффект более отчетлив при небольших дозах препарата).

В больших дозах он тормозит также синтез простаглицлина и других антитромботических простаглицлинов (D₂, E₁ и др), в эндотелиальных клетках сосудистой стенки.

Ацетилсалициловая к-та является антагонистом вит. К. Она нарушает в печени активацию вит.К и вит.К-зависимых факторов (II, VII, IX, X).

Nitroaspirina- донор окиси азота в организме. Угнетение агрегации тромбоцитов нитроаспирином обусловлено двумя механизмами:

Ингибирует циклооксигеназу, что приводит к снижению биосинтеза тромбоксана и продукции NO.

Кроме того, благодаря высвобождению NO, препарат оказывает антигипертензивное действие.

Dazoxiben- Ингибирует тромбоксансинтетазу, т.е. избирательно снижает синтез тромбоксана, однако монотерапия дазоксибеном оказалась малоэффективной, поэтому в практической медицине его применяют в сочетании с ацетилсалициловой к-той.

Daltroban- Препарат блокирует тромбоксановые рецепторы. Он пока находится на стадии клинического испытания.

Ridogrel- Снижает агрегацию тромбоцитов за счёт угнетения тромбоксан-синтетазы и блокады тромбоксановых рецепторов.

Epoprostenol (prostacilin)- Механизм см. выше, кроме того препарат вызывает вазодилатацию и снижает АД.

С учетом малой устойчивости ($T_{1/2} = 3$ мин. при 37°C) его пробовали вводить больным в виде длительной внутривенной инфузии при сосудистых заболеваниях нижних конечностей.

Carbacinil- Более стойкий аналог простаглицлина, но в биологических средах так же оказался нестойким.

Epoprostenol и **carbacinil** – малоудобные для практического применения.

Epoprostenol нашёл свою область применения: при проведении гемодиализа (вместо гепарина). Он уменьшает адгезию тромбоцитов на диализной мембране и не вызывает кровотечений.

Применяют при гемосорбции, экстракорпоральном кровообращении и при легочной гипертензии.

Abciximab- неконкурентный блокатор гликопротеиновых рецепторов (IIb/IIIa) тромбоцитов: он препятствует связыванию с ними фибриногена и ряда других соединений. Благодаря этому уменьшает агрегацию тромбоцитов и последующее образование тромба.

Препарат обладает так же антикоагулянтной активностью. Является специальным фрагментом моноклональных антител.

Вводят в/в одномоментно или путем инфузии.

Связывание с рецепторами происходит через 5-30 мин., макс. эффект развивается через 2-3 часа. Эффект может продолжаться до 24 часов, а остаточные явления блокады гликопротеиновых рецепторов сохраняются до 10 дней и более.

Показания:

1. При хирургических вмешательствах на коронарных сосудах
2. при стенокардии
3. инфаркт миокарда

Побочные явления:

- кровотечения различной локализации
- аллергические реакции
- тромбоцитопения
- гипотензия
- брадикардия
- диспепсия

Eptifibatid- специфично связывается с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa, препятствуя взаимодействию с ними фибриногена. Вводится в/в. Действует быстрее и менее длительно, чем abciximab. После инфузии эффект проходит через 2-8 часов $T_{1/2} = 1,5-2,5$ часа. Метаболизируется в печени.

Tirofiban și lamifiban- Механизмы снижения агрегации тромбоцитов и показания к применению аналогичны абиксимабу и эптифибатида.

Ticlopidin- Обладает выраженной антиагрегантной активностью.

Механизм действия: Заключается в том, что он препятствует стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы (P_{2y}) тромбоцитов. При этом тромбоциты и гликопротеиновые рецепторы не активируются, что препятствует их взаимодействию с фибриногеном.

Показания:

1. При нестабильной стенокардии
2. Профилактика острого инфаркта миокарда
3. Снижение частоты тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах
4. Больным, которые не переносят ацетилсалициловую к-ту.

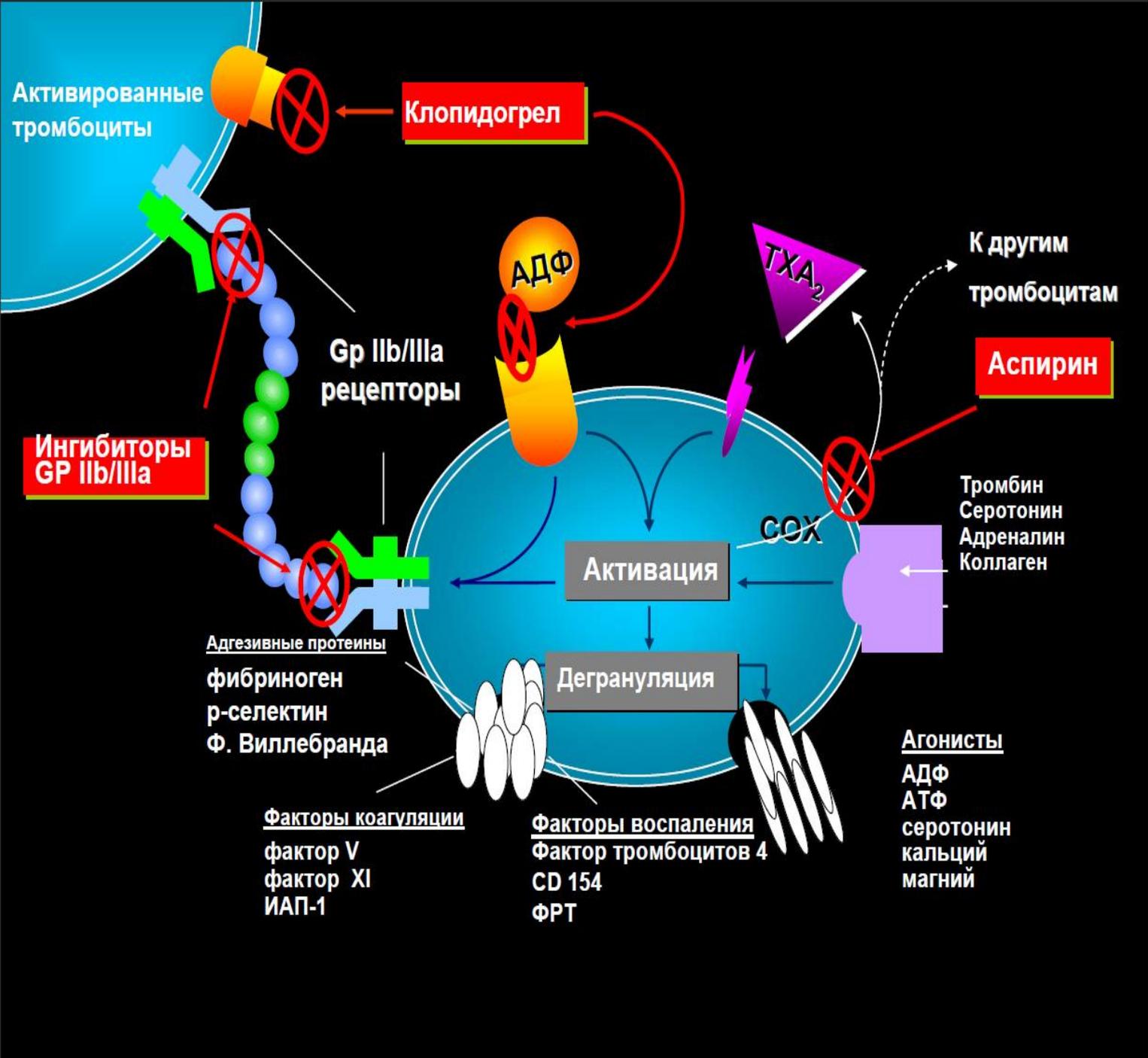
Побочные явления:

1. Тошнота, рвота, диарея
2. кожная сыпь
3. Повышение в крови атерогенных липопротеинов
4. Лейкопения
5. агранулоцитоз; 6. кровотечения

Clopidogrel- Является пролекарством. В печени из него образуется активный метаболит, который и обеспечивает антиагрегантный эффект. Он избирательно и необратимо блокирует рецепторы, с которыми взаимодействуют АДФ и устраняют активацию гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa). Это препятствует агрегации тромбоцитов.

Побочные явления:

1. Сыпь
2. кровотечения
3. нейтропения
4. кровотечения из ЖКТ
5. мелена
6. диарея



Dipiridamol- Препарат ингибирует аденозиндезаминазу, фермент, разрушающий аденозин. Аденозин является антагонистом эндогенного агреганта – аденозиндифосфат. Антиагрегантному эффекту способствует и ингибирование фосфодиэстеразы для цАМФ, в результате в тромбоцитах возрастает его концентрация, удерживая Са в связанном состоянии. Эти механизмы объясняют способность препарата снижать освобождение из тромбоцитоактиваторов агрегации. Дипиридабол увеличивает синтез простациклина эндотелием сосудистой стенки, что тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию.

Побочные явления:

- покраснение лица
- учащение пульса
- падение АД
- синдром «обкрадывания» (особенно при в/в введении)
- аллергические реакции
- головные боли

Sulfinpirazon- Является противовоспалительным средством, кроме этого он подавляет адгезию тромбоцитов и обладает антиагрегантной активностью.

Механизм действия: Связан с угнетением циклооксигеназы тромбоцитов, а так же снижением высвобождения АДФ и серотонина.

Показания:

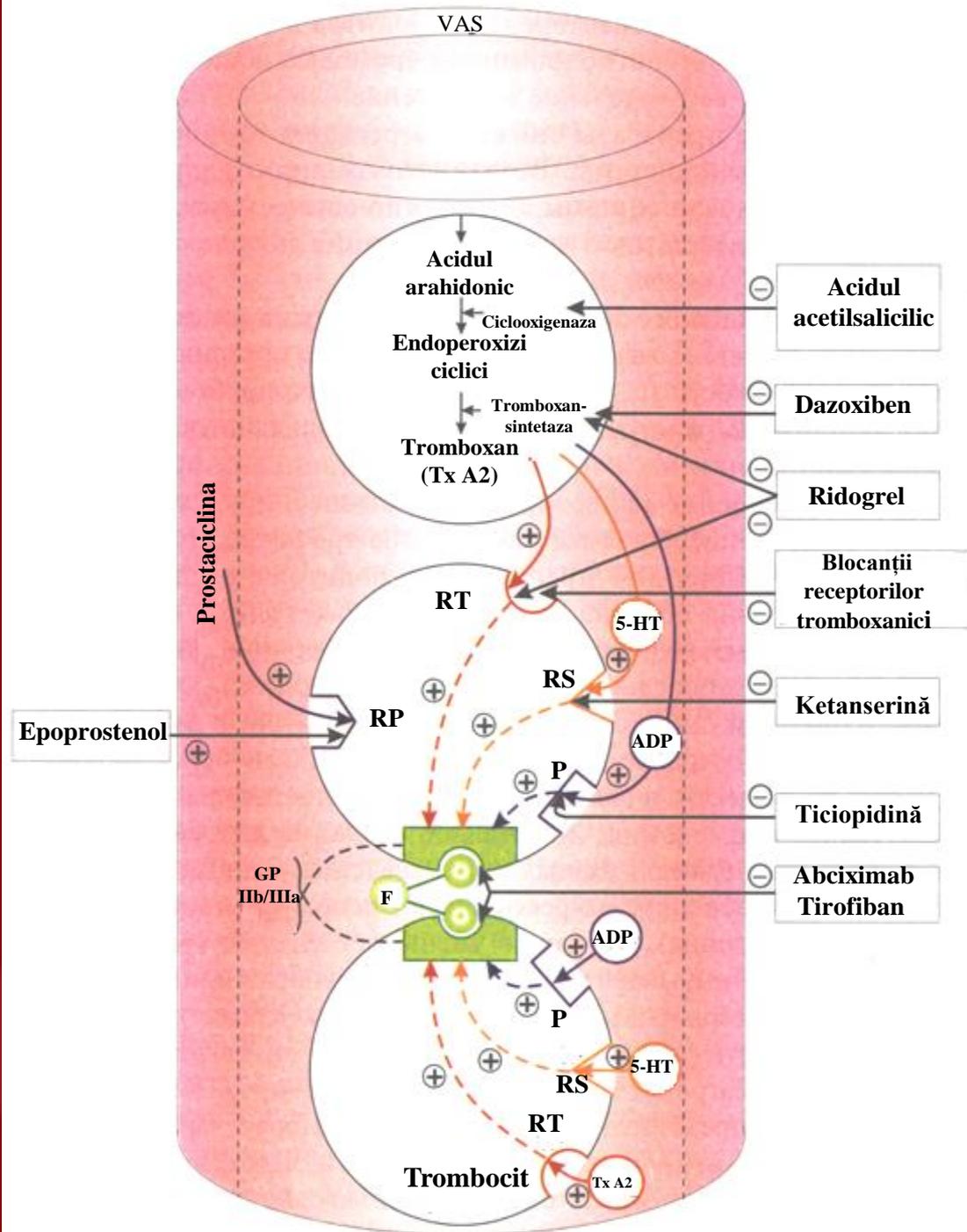
1. инфаркт миокарда
2. облитерирующий атеросклероз
3. тромбоз сердечных клапанов
4. церебро-сосудистые нарушения

Побочные явления:

1. тромбоцитопения
2. гранулоцитопения

Места действия антиагрегантов

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



Антигеморрагические средства

А. Гемостатики (коагулянты)

1) Местного действия

а) препараты, действующие как факторы свертывания и гемостатические материалы

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

б) Вазоконстрикторные препараты

epinefrina
norepinefrina
olizin
izoturon

с) Препараты растительного происхождения (infuzii și decocturi)

folia Urticae
herbae Milefolii
herbae Polygonii persicariae
cartex Viburni
flores Arnicae

- **2) Системного действия**
- *a) прямого (факторы коагуляции)*
- fibrinogen
- batroxobină (venostat- extract din veninul de șarpe)
- fibracel (fosfolipide tromboplastinice)
- concentratele factorilor VIII, IX, XII
- *b) непрямого*
- fitomenadionă (vit. K1)
- menadionă (vit.K3, vicasol)

В. Антифибринолитики

a) Системного действия

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

b) Животного происхождения

- aprotinină (contrical, trasilol)

C. Агреганты

- *Агреганты тромбоцитов*
- clorura de calciu
- gluconat de calciu
- serotoninina
- carbazocrom (adroxon)

Гемостатики

Препараты местного действия.

Средства этой группы применяют для остановки кровотечений местно или путем резорбтивного действия.

Tromboplastina- назначается для местно при амигдалоэктомии или других кровотечениях.

Механизм действия: заключается в активации протромбина и других факторов коагуляции (фибриногена в фибрин).

Trombina- является белковым ферментом, который способствует превращению фибриногена в фибрин. Используется для остановки кровотечений паренхиматозных органов, в ОРЛ, в нейрохирургии, при кровотечении из мелких сосудов.

Тромбин в/м или в/в не вводят, т.к развивается общая внутрисосудистая коагуляция.

Fibrina- в виде губки накладывается на поверхность кровоточивых ран, когда невозможно зашить рану.

Gelatina- в виде губки используется для остановки носовых, вагинальных, ректальных кровотечений.

Сосудосуживающие препараты как *epinefrina*, *izoturon*, *olizin*

используют для остановки носовых капиллярных кровотечений.

Folia urticæ (лист крапивы)- применяется в виде настоя в качестве кровоостанавливающего средства при легочных, почечных, маточных и кишечных кровотечениях.

Herbae Millefolii (трава тысячелистника)- использует жидкий экстракт и настой травы тысячелистника в качестве гемостатика при маточных кровотечениях, фибромиомах.

Herbae Polygoni hydropiperis (трава водяного перца)- уменьшает проницаемость сосудов и повышает свертываемость крови. Применяют в виде экстракта и настоя в качестве гемостатика, главным образом, при маточных кровотечениях. Входит в состав противогеморройных суппозиторий **„Anestezol”**.

Cortex Viburni (кора калины)- исп. при маточных кровотечениях

Flores Arnicae (цветки арники)- используют при маточных кровотечениях, при воспалительных заболеваниях, так же оказывает желчегонное действие.

Препараты системного действия.

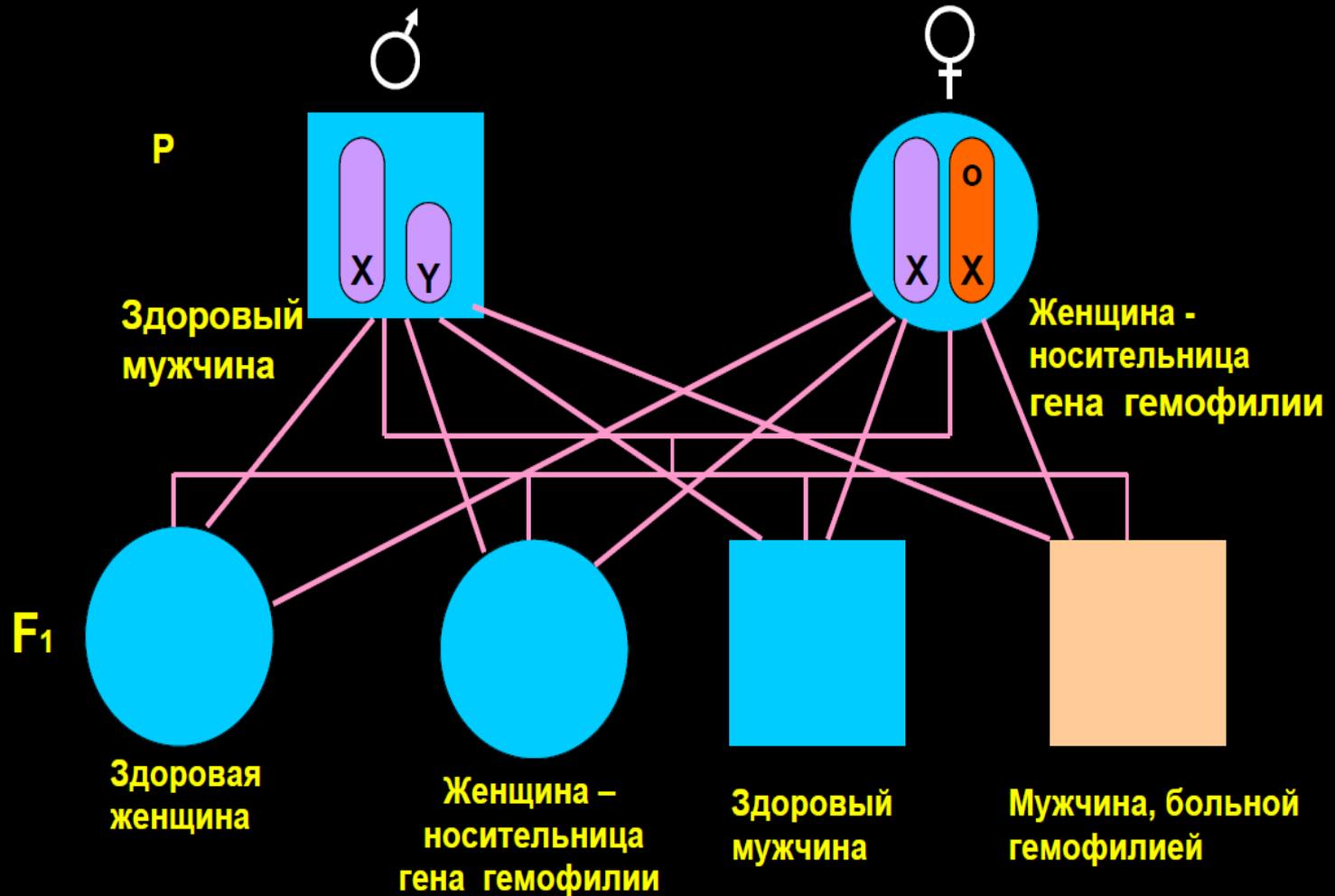
Fibrinogen- обеспечивает последнюю стадию процесса свертывания – формирование фибрина. Используется при гипо- и афибриногенемии, при постхирургических, онкологических, травматологических кровотечениях, и других кровотечениях, связанных с пониженным содержанием фибриногена в крови.

Тромбопластиновые фосфолипиды (fibracel)-, получен из плаценты, при введении в организм, взаимодействует с факторами X, V и ионами Ca, образуя комплекс, который активирует переход протромбина в тромбин. Назначается при амигдалэктомиях, в акушерской и гинекологической практике.

Концентрированный человеческий фактор VIII- антигемофильный фактор (гемофилия А), этот криопреципитат является фракцией белков плазмы, полученной из цельной крови. Используют для коррекции дефицита фактора VIII при гемофилии и болезни Виллебранда, а так же как источник фибриногена.

Desmopresina (arginina+vasopresină) повышает активность фактора VIII у пациентов с легкой формой гемофилии А или болезни Виллебранда. Его можно использовать при малых операциях, например, при удалении зуба.

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.

Плазматические концентраты фактора IX (протромбина), X и разные количества фактора VII, применяются при дефиците фактора IX (гемофилия типа B или болезнь Кристмаса). Некоторые препараты концентрата фактора IX содержат активированные факторы свертывания и используются у пациентов, имеющих антитела к факторам VIII, IX. Для этой же цели применяют **autoplex** (с коррекцией активности фактора VII) и **feib** (cu activitate față de inhibitorii factorului VIII).

Batroxobin-

получен из яда змеи (*Bathrops atrax*, *B. jaraguasa*) и выполняет гемостатическое действие благодаря активности ферментов тромбинового типа. Назначают для остановки кровотечений маточных, в пластической хирургии, в ОРЛ, при простатэктомии.

Fitomenadion(vit.К)- действует на протромбин и факторы VII, IX и X. Тяжелые интоксикации печени, печеночная недостаточность приводят к уменьшению синтеза белка и геморрагическому диатезу, который не реагирует на лечение витамином К.

Preparatele vit. K₁, K₂- вызывает эффект только в организме, но не *in vitro*. Помимо гемостатического действия *fitomenadiona* обладает антигипоксантной активностью, способствует транспорту в дыхательной цепи H⁺ от НАДН к КоQ, минуя флавопротеин I (НАДН-дегидрогеназу). Этим вит. К облегчает синтез АТФ в митохондриях. Известно, что под влиянием вит.К возрастает синтез альбуминов, миофибриллярных белков, фактора эластичности сосудов, но механизмы этого процесса пока неясны

Показания:

- ❖ кровотечения с падением уровня протромбина
- ❖ геморгическая болезнь новорожденных (2-5 дней после рождения)
- ❖ пред- и постоперационный период
- ❖ псевдогемофилия (врожденный недостаток фактора II и проконвертина (VIII)).
- ❖ Мышечная слабость, атония кишечника, сердечная недостаточность, возникшие после приема вит.К.
- ❖ Рахит

Menadion (Vicasol)- Действует так же, как и **fitomenadion**.

Антифибринолитики

Acidul epsilon-aminocapronic- является производным аминокислоты лизина. В молекулах фибриногена и фибрина содержится лизин, именно с ними взаимодействуют активные центры плазминогена и плазмина, подвергая затем эти белки гидролизу. ϵ -аминокапроновая кислота взаимодействует с этими центрами плазминогена и плазмина, устраняя их активность (ингибирует трансформацию плазминогена в плазмин).

Схема механизма действия плазмина

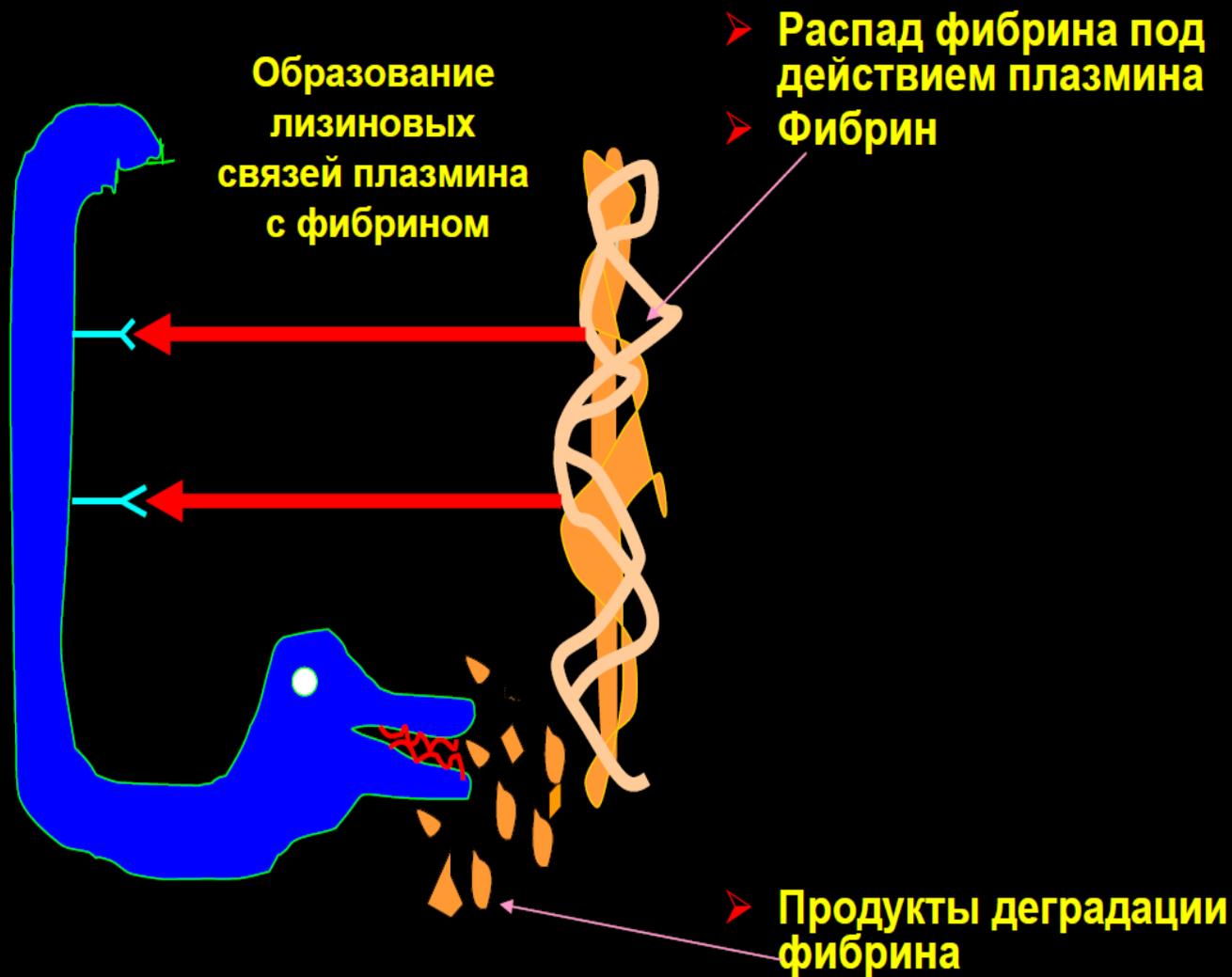


Схема механизма действия кислоты

аминокапроновой



Аминокапроновая к-та стимулирует тромбоцитопоз и повышает чувствительность тромбоцитарных рецепторов к агрегантам.

ε-аминокапроновая к-та через систему фибринолиза угнетает образование кининов, что определяет её умеренную десенсибилизирующую и противовоспалительную активность.

Она также обладает способностью ингибировать систему комплемента, что объясняет её иммуносупрессивный эффект.

Данный препарат может стимулировать функцию детоксикации печени и обладает противовирусным эффектом

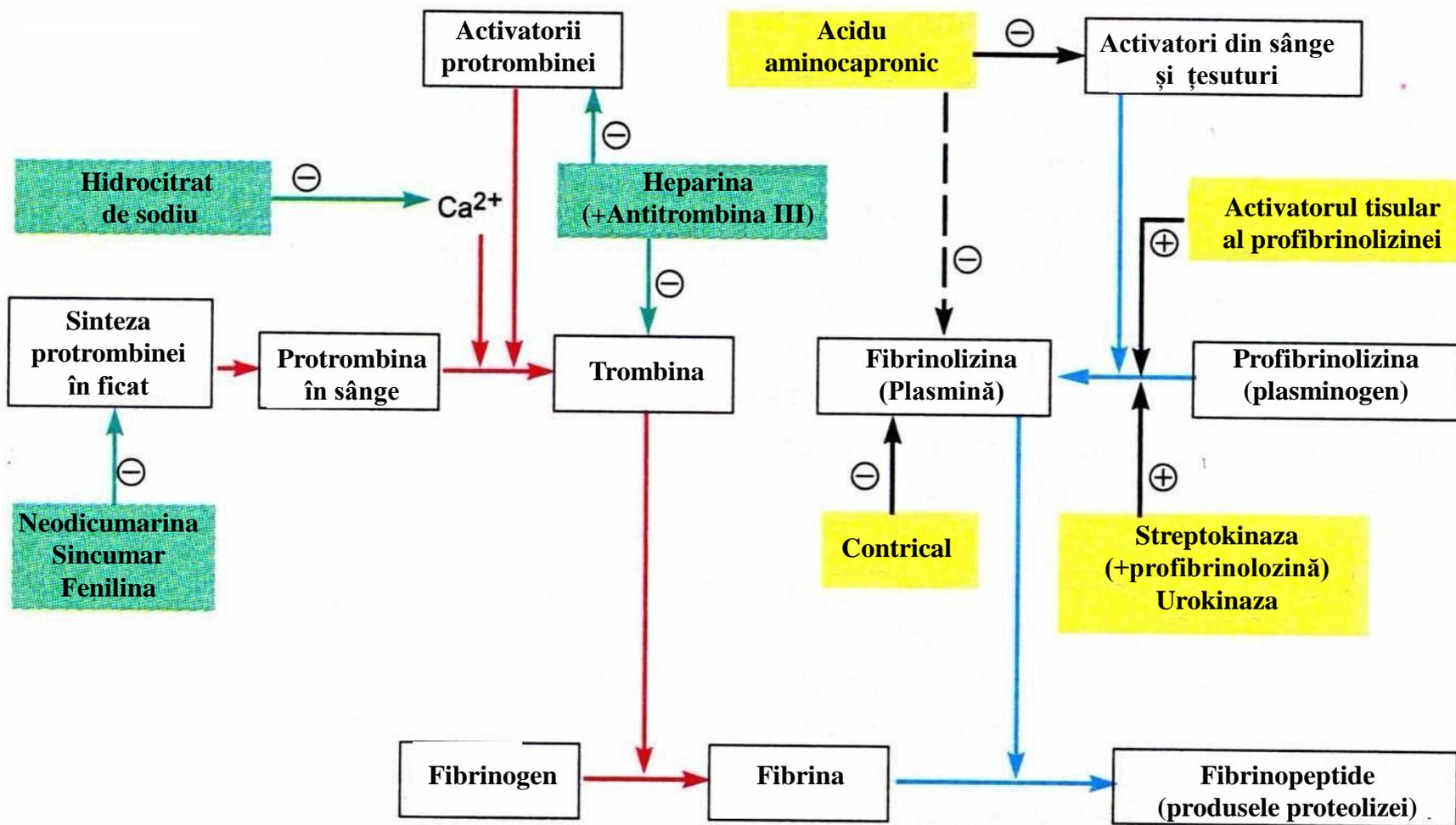
Назначения:

- При кровотечениях
- для профилактики кровотечений при хирургических вмешательствах (в первую очередь на органах богатых тканевыми активаторами профибриногена: простата, легкие)
- При передозировке фибринолитических средств и при массивных переливаниях крови.

Побочные явления:

- ❖ Аллергические реакции
- ❖ Диспептические расстройства
- ❖ При в/в введении – головокружение, звон в ушах, брадикардия, аритмия, тромбозы эмболии.
- ❖ Редко - миопатии

Направление действия субстанций с влиянием на коагуляцію крови и фибринолиз; (-) ингибирующего действия, (+) стимулирующего действия



Acidul tranexamic - **аналог аминокaproновой к-ты и обладает таким же эффектом.**

Aprotinina - неспецифический ингибитор плазмина. Связывается с лизиновым центром плазмина, каликреина, трипсина и ингибирует их протеолитическую активность, формирует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: плазмином, трипсином, химотрипсином, каликреином, мукополисахаридами (включая гепарин). Блокирование плазмина приводит к первичному ингибированию фибринолизина, а ингибирование плазмина, трипсина и химотрипсина приводит к вторичному ингибированию. ...

Ингибирование каликреина приводит к первичному подавлению образования кининов, ингибирование трипсина и химотрипсина приводит к первичной блокировке их активности в воспаленной поджелудочной железе и в других поврежденных органах. Ингибирование гепарина приводит к повышению активности свертывающей сис-мы крови.

Показания:

- ✓ При повышенной активности протеолитических ферментов
- ✓ острый и хронический панкреатит
- ✓ пневмония со стафилококковой деструкцией
- ✓ ишемическая почка
- ✓ ДВС-синдром

Агреганты

Preparatele de calciu (calciu gluconat, CaCl) Кальций участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, но, кроме того, он активирует тромбин и фибрин, таким образом, он стимулирует формирование и тромбоцитарных, и фибриновых тромбов.

Взаимодействие: опасно комбинировать с сердечными гликозидами, антигипертензивными средствами, тетрациклинами, фторхинолонами, тк снижается биодоступность этих препаратов и кальция.

Показания:

- При кровотечениях
- тромбоцитопении

Побочные явления:

- раздражение слизистой желудка
- падение АД
- в/м и в/в введение, с попаданием под кожу, приводит к некрозу тканей

Carbazocrom- Препарат является метаболитом адреналина. Карбазокром взаимодействует с α -адренорецепторами на поверхности тромбоцитов, затем связывается с специальным G-белком, активируя фосфолипазу C.

Образовавшиеся в результате этого продукты катализа (инозитолтрифосфат и диацилглицерол) увеличивают концентрацию внутриклеточного несвязанного кальция, который активирует:

- протеазу, освобождающую актин из связанной неактивной формы
- фосфолипазу A₂, запускающую каскад арахидоновой кислоты с образованием мощных агрегантов (эндоперекисей, тромбоксана A₂)

- ❑ формирует факторы, которые активируют тромбоциты из мембранных фосфолипидов
- ❑ кальций образует с кальмодулином комплекс, который активирует фосфокиназу и фосфорилирует миозин, после чего тот соединяется с актином
- ❑ Образовавшийся октомиозин активирует сократительный аппарат кровяной пластинки и освобождает из нее агрегирующие факторы (АДФ, фактор Виллебранда, тромбоксан А₂, серотонин, фактор активирующий тромбоциты, которые и обеспечивают взаимодействия тромбоцитов друг с другом и с клетками эндотелия).

Показания:

- паренхиматозные и капиллярные кровотечения (травмы, удаление миндалин, во время операций)
- При кишечных кровотечениях
- Тромбоцитопенической пурпуре с кожно-геморрагическим синдромом

Побочные явления: не обнаружены.

Serotonina- препарат активирует серотониновые рецепторы (SH2) на поверхности тромбоцитов, что приводит к вышеописанным процессам (см. карбазокром). Кроме того, серотонин вызывает сокращение сосудов, повышает проницаемость сосудистой стенки.

Показания: как и у carbazocrom.

Побочные явления:

- тромбофлебиты
- бронхоспазм
- боли в животе
- рвота, диарея
- повышение АД
- головная боль
- боли в сердце
- снижение диуреза

ДВС-синдром

Состоит из 2 стадий:

I. Гиперкоагуляция с гипофибринолизом

II. Гипокоагуляция с гиперфибринолизом

I.ст. Гиперкоагуляция с гипофибринолизом

Симптомы: в связи с повышением свертываемости крови в сосудах образуются тромбы. Как результат: нарушается микроциркуляция и это приводит к метаболическим нарушениям, гипоксии и ацидозу. Параллельно активируются протеолитические ферменты каликреиновой и фибринолитической системы. Активируется фибринолиз, но не достаточный для лизиса тромбов, поэтому преобладает гиперкоагуляция. Эта стадия может длиться несколько минут, часов, даже дней.

Лечение:

- антикоагулянты прямого действия (heparină, nadroparină)
- антиагреганты (для предупреждения микротромбов)
- фибринолитики (fibrinolizin, streptokhinaza)

II.ст. гипокоагуляция с гиперфибринолизом

Главную роль здесь играет антитромботическая система.

Плазмин образуется больше тромбина. Появляется недостаточность гемостаза из-за быстрого потребления факторов свертываемости, что сопровождается кровотечением до полной некоагуляции. Появление кровотечения – это один из признаков II фазы. Прогноз очень неблагоприятный.

Лечение:

- тромбоцитарная масса, свежая плазма
- гематостатики - фибриноген
- Ингибиторы фибринолиза (лучше животного происхождения – апротинин или синтетического – аминокапроновая к-та, транексановая к-та).

Антианемические препараты

I. Средства, действующие на эритропоэз

A. Стимуляторы эритропоэза

I. При гипохромных анемий

1. Железодефицитные анемии

a. Preparatele de fier

- sulfatul feros (ferrogradument)
- lactatul feros
- dextriferron (fer polimaltozat)
- ferumlec
- fercoven
- ferroplex
- hemofer
- fenules

b. Preparatele de cobalt

- coamid

2. Анемии обусловленная хроническими заболеваниями

epoetină alfa și beta

II. При гиперхромных анемий

ciancobolamina

acidul folic

oxicobolamina

cobalamid

B. Ингибиторы эритропоэза

fosfat de sodiu cu fosfor- 32
marcat

- **II. Средства, действующие на лейкопоз**
- **A. стимуляторы лейкопоза**
- 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)
- **B. Ингибиторы лейкопоза**
- novambihin
- busulfan (mielosan)
- mercaptopurin
- tiotep (tiofosamid)
- dopan

Физиопатологические основы:

Железо необходимо для синтеза и функции гемоглобина, миоглобина и других субстанций (энзимов)..
Железодефицитная анемия характеризуется дефицитом синтеза гемоглобина, из-за отсутствия достаточного количества железа в молекуле гема.

Содержание железа в организме - почти 4 гр, из которых:

- 65% в гемоглобине (включая функциональное железо);**
- 4-5% в миоглобине;**
- 1% в составе других важных структур в внутриклеточной оксидации;**
- 0,1% связано с трансферинем из плазмы, который представляет циркулирующее железо;**
- 15-30% В форме агрегантов, представляющих резервное железо (феритин, гемосидерин) печени, селезенки или костного мозга**

Железодефицитная анемия является следствием понижения содержания железа в организме, будь-то из-за повышенных потерь, недостаточного поступления или повышения потребности.

• **Повышенные потери железа :**

- гастро-дуоденальные язвы;
- гастро-дуоденальные опухоли;
- язвенные колиты, желудочные эрозии, обусловленные **AINS**;
- меноррагии, метроррагии, фибромы, гормональные нарушения;
- повторное донорство крови;
- повторяющиеся неинтенсивные кровотечения (epistaxis, hemoroizi, hemoptizii, bronşiectazie)

• **недостаточное поступление:**

- строгая вегетарианская диета;
- ахлоргидрия;
- резекции желудка;
- энтероколиты;
- пелагра;
- синдромы мальабсорбции;
- нарушения транспорта (приводит к отложению железа в тканях - *гемохроматоз*);
- повышенные потребности (беременность, лактация, период роста).

Апластическая анемия

появляется путем повреждения полипотентной клетки, характеризуясь:

1. **Малым количеством клеток и замещением гематopoэтического красного мозга жировой тканью;**
2. **усиленным клиренсом плазматического железа ;**
3. **Панцитопения**

Это повреждение появляется не часто (1/100 000 субъектов), в его этиологии замешана генетическая предрасположенность и факторы риска:

- **Химические агенты**
- **медикаменты (ПВНС, citostaticе, antitiroidiene, cloramfenicol, anticonvulsivante din clasa hidantoinelor);**
- **Биологические агенты (микобактерии, *Brucella*; вирусы гриппа, вирусы гепатита В, С, D, цитомегаловирусы);**
- **Физические агенты (ионизирующая радиация);**
- **Иммунологические факторы (у персон с генетической предрасполож.).**

Железодефицитная анемия характеризуется дефицитом синтеза гемоглобина, из-за отсутствия достаточного количества железа в молекуле гема.

Лечение

В случае **гемолитической анемии** терапевтическое лечение соблюдает следующие пункты фармакологического устава:

- ❖ Симптоматическое лечение;
- ❖ Кортикотерапия при гемолитических анемиях иммунологического механизма.

Постгеморрагическая анемия лечится в зависимости от тяжести и продолжительности потери крови:

- ✓ хроническая кровопотеря в малых количествах приводит в железодефицитной анемии, и лечение должно соответствовать ей;
- ✓ Острое кровотечение с большими потерями крови нуждается в быстром восполнении утраченного плазматического объема, требующего использования КОМПОНЕНТОВ ПЛАЗМЫ.

Лечение апластической/гипопластической анемии

симптоматическое (антибиотикотерапия,
переливания крови);

Иммуносупрессивные; (кортикостероиды,
андрогены);

Пересадка костного мозга (при тяжелых
формах).

Железо

Prop. fiz.chim.: для орального применения используются неорганические соли железа (сульфат железа) или органические (глутамат, глюконат, лактат, сукцинат, фумарат), которые представлены в форме порошков с различным содержанием железа; для перентерального введения используются коллоидные комплексы тривалентного железа..

Fcin.: fierul provenit din alimente sau cel medicamentos este menținut în forma absorbabilă, feroasă (Fe^{2+}) sub acțiunea acidului clorhidric. în intestinul subțire (la nivelul duodenului și jejunului) este absorbit după transformare în Fe^{3+} printr-un mecanism saturabil, legându-se de o globulină plasmatică - *apotransferina*, cu formarea complexului *fier-transferină* - forma de transport a fierului. Fierul legat de transferină este ușor dissociabil putând fi cedat cu ușurință fie eritroblaștilor din măduva hematogenă care au receptori specifici pentru transferină și utilizează fierul preluat pentru sinteza hemului, fie celulelor reticulo-endoteliale sau hepatocitelor. La acest nivel, fierul se leagă de *apoferritină* și este stocat formând complexe de tip hidroxid feric -proteină precum *feritină*, ușor mobilizabile la nevoie sau *agregate de feritină (hemosiderină)*, mai greu de mobilizat (figura nr. VIII. 1).

Количество железа, доставленного в кровь, отвечающего за гематопоез, зависит от::

- Количества мембранных рецепторов;
- Депо железа;
- Количества феритина и трансферина.

La încheierea ciclului de viață a eritrocitelor, fierul este recirculat fiind preluat de sistemul reticuloendotelial și depozitat sub formă *de feritină* sau este preluat de transferină și refolosit la nivelul măduvei osoase la sinteza hemului. O mică parte este eliminat pe cale biliară, apoi reabsorbit, cantitatea eliminată zilnic prin fecale fiind de cea. 1 mg.

Datorită faptului că absorbția este dependentă de apotransferina la nivelul intestinului subțire, absorbția este crescută în condiții carentiale și redusă când depozitele de fier sunt normale prin saturarea apotransferinei (*blocaj al mucoasei*), prin acest mecanism realizându-se reglarea absorbției orale a fierului.

Dieta normală zilnică conține 8-20 mg fier, din care se absoarbe aproximativ 10%, mai mult în anemia feriprivă, când rata absorbției crește (15-40%).

Administrarea parenterală crește rapid sideremia, apoi fierul este preluat de sistemul reticulo-endotelial hepatic și splenic și redistribuit măduvei osoase.

Fdin.: fierul are un rol fiziologic important intervenind în numeroase procese metabolice:

- intră în componența hemoglobinei, legarea și transportul tisular al oxigenului făcându-se prin legarea coordinativă la nivelul Fe^{+2} din molecula hemului;
- intervine în lanțul respirator, fiind un constituent al citocromilor;
- intervine în secreția gastrică (hiposideremia scade secreția gastrică);
- favorizează dezvoltarea și menținerea integrității țesuturilor epiteliale;
- intervine în apărarea antiinfecțioasă nespecifică, prin intermediul sistemului reticulo-endotelial;

Ftox: Reacții adverse:

- constipație (prin legarea hidrogenului sulfurat, cu un rol important în menținerea peristaltismului normal; prin formarea sulfurii de fier scaunul se colorează în negru - *falsă melenă*);
- diaree (prin lezarea epiteliului intestinal, mai ales la doze mari);
- iritație gastrică, grețuri, epigastralgie;
- hemocromatoză (mai ales la administrare parenterală la doze mari) care poate evolua spre ciroză hepatică sau fibroză pancreatică;
- colorarea tegumentelor în brun (administrarea parenterală se face prin deplasarea pielii, administrare în formă de Z);
- alergii, flebită, tulburări vasomotorii, hipotensiune, convulsii, șoc anafilactic (la administrare parenterală);

CI: hemocromatoză, hemosideroză, anemie hemolitică, talasemie.

Precauții: ulcer gastro-duodenal, colită.

Intoxicația acută: se manifestă prin iritație gastro-intestinală (diaree, colici), șoc, citoliză hepatică, acidoză metabolică și comă. **Antidot:** *desferoxamina* (acid polihidroxic de proveniență fungică, produs de *Streptomyces pilosus*), chelator specific al fierului cu care formează combinații complexe solubile, neionizabile, netoxice și care se elimină pe cale renală; se poate administra atât oral, cât și parenteral.

Intoxicația cronică: hemocromatoză cu afectarea ficatului (ciroză) și a pancreasului (fibroză, diabet zaharat).

Fier: sărurile de fier sunt utilizate în tratamentul anemiei feriprive. În general, se respectă câteva criterii importante privind tratamentul cu fier:

- se preferă administrarea orală a sărurilor de fier, deoarece reglarea absorbției fierului se face la nivelul mucoasei intestinale, transferul fierului în sânge fiind dependent de nivelul de saturare a apotransferinei;
- tratamentul trebuie să asigure corectarea anemiei, dar și refacerea depozitelor tisulare de fier (nivelul sideremiei se normalizează în cea. 3 săptămâni, dar refacerea depozitelor necesită un tratament oral de 4-6 luni);
- corectarea anemiei conduce la regresia simptomatologiei - cu *diminuarea tulburărilor la nivelul nutriției epitelilor* (glosite, deformații unghiale, ragade), a asteniei, a dispneei de efort;
- tratamentul parenteral se face *numai când administrarea orală nu este posibilă* sau când sideremia și valorile hemoglobinei sunt foarte scăzute, impunând un tratament injectabil.

Fierul se poate administra profilactic în sarcină și alăptare, în perioada de creștere, la cei gastrectomizați.

Fgraf.: Produse cu administrare orală:

- Glutamat feros (*Glubifer*), drajeuri de 100 mg (cu 21-22% Fe);
- Sulfat feros (*Ferrogradumet, Tardyferon*), comprimate retard 105 mg (cu 20% Fe);
Gluconat feros (*Ferglurom*), fiole buvabile (cu 12, respectiv 24 mg fier /fiolă);
- Fumarat feros (*Ferrum Hausmann, Ferronat*), sirop 50 mg Fe/5 ml;
- Ferocolinat (*Fer-sol*), soluție de uz intern 200 mg Fe/ml: *Produse cu administrare parenterală:*
- Dextriferon {*Fierpolimaltozat*}, fiole inj. 100 mg/2 ml;
- Fier sorbitex (*Jectofer*), fiole inj. 100 mg Fe/2 ml

Interacțiuni medicamentoase:

Scad absorbția fierului: antiacidele, cimetidina, cafeina, colestiramina, produsele lactate, acidul citric;

Cresc absorbția fierului: acidul ascorbic, fructoza, cisteina, alcoolul. Fierul diminuează absorbția orală a tetraciclinelor.

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 folie - 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 celulele cu un turnover rapid - precursorii hematopoetici și celulele epiteliale gastro-intestinale.

Deficitul de vitamină B₁₂ conduce la o carență tisulară de folat, prin afectarea sintezei tetrahidrofolatului, împiedicând transferului grupelor metil. Această reacție biochimică este dependentă de cobalamină și conduce la diminuarea sintezei formei conjugate a acidului folie, forma conjugată a acidului folie având nucleul pteric substituit cu resturi de acid glutamic. Interrelațiile biochimice între vitamina B₁₂ și acidul folie, precum și rolul acestora în metilarea uracilului (caracteristic moleculei de ARN) în timidină (prezentă în molecula de ADN) este prezentată în figura VIII.2. Practic are loc conversia acidului dezoxiuridilic (dUMP) în acid dezoxitimidinic (dTMP). Acest proces biochimic este afectat în anemia megaloblastică și explică creșterea raportului între ARN și ADN.

O formă particulară a anemiei megaloblastice este anemia pernicioasă (anemia Biermer) care apare datorită atrofiei mucoasei gastrice devenite incapabilă să secrete factorul intrinsec (Castle) indispensabil pentru absorbția vitaminei. În apariția anemiei Biermer sunt incriminați factori genetici, iar afectarea mucoasei stomacale poate evolua spre cancer gastric.

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, rezecții 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).

Дефицит фолиевой кислоты может быть обусловлен:

- ❑ недостаточное поступление, обусловленное скудным содержанием железа в растительных продуктах;
- ❑ Нарушениями абсорбции;
- ❑ Нарушениями использования: хронич. алкоголизм (с повреждениями печени, вплоть до цирроза);
- ❑ Применение лекарств: ингибиторов синтеза АДМ (анalogи ai bazelor purinice și pirimidinice), antifolice (metotrexat, inhibitorii dihidrofolat reductazei), antiepileptice inductoare enzimaticе (fenitoina, fenobarbitalul, primidona).

Следует отметить, что существуют анемии независимые от витамина B12 и/или фолиевой к-ты.

Кобаламины

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 metabolic: *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 tetrahidrofolc 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 cobalamină 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;*

Для трофического действия витамин В12 может использоваться и при других патологиях, не связанных с мегалобластной анемией:

- ❖ Хронические гепатиты, цирроз;
- ❖ тиреотоксикоз;
- ❖ склероз в ранах;
- ❖ nevralgie de tngemen;
- ❖ стерильность;
- ❖ мальнутриция.

Fgraf: *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, adenozilcobalamina).

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)0.g) sau la 2 luni cu 1 mg (1000 \xg) 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 asemenătoare 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 plasmatică, 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 enzimatiche 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 extraeritrocitare 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 antieritrocitari sau prin complexe imune (III);*
- *anemii extraeritrocitare cauzate de agresiuni neimunologice, precum:*
 - *agenți biologici (bacterii, virusuri, paraziți intraeritrocitari 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.

În 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 eritrocitare, cu diminuarea consecutivă a hematocritului. Eritrocitele se reface în mod normal după 30 de zile sau chiar mai mult.

Лечение

В случае **гемолитической анемии** терапевтическое лечение соблюдает следующие пункты фармакологического устава:

- ❖ Симптоматическое лечение;
- ❖ Кортикотерапия при гемолитических анемиях иммунологического механизма.

Постгеморргическая анемия лечится в зависимости от тяжести и продолжительности потери крови:

- ✓ хроническая кровопотеря в малых количествах приводит в железодефицитной анемии, и лечение должно соответствовать ей;
- ✓ Острое кровотечение с большими потерями крови нуждается в быстром восполнении утерянного плазматического объема, требующего использования компонентов плазмы.

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.

Cl.: 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).

Лечение сидеробластных анемий

Физиопатологические основы

Сидеробластная анемия - это микроцитарная гипохромная анемия, обусловленная снижением синтеза гемоглобина. Присутствует внутриклеточное накопление железа в эритроидных клетках.

В этиологии этой формы анемий играет роль недостаток пиридоксальфосфата, активной формы витамина В6, причиной которой могут быть:

- недостаточное поступление пиридоксина (часто у алкоголиков);
- лекарства-антагонисты эффектов витамина (антитуберкулезное лечение изониазидом или пиразинамидом);
- повешенное потребление, из-за роста уровня протеинового синтеза при неопластических болезнях;
- наследственность (врожденная сидеробластная анемия).

Фармакотерапия и Фармакография

Приобретенные формы сидеробластной анемии иногда отвечают на лечение витамином В6 (пиридоксин) в фармакологических дозах (50-250 мг/день).

Средства, стимулирующие лейкопоз

Nucleinat de sodiu- для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов.

Pentoxil- Стимулирует лейкопоз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным эффектом.

Molgramostim- Рекомбинантный человеческий гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Образуется в Т-лимфоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах, макрофагах. Стимулирует пролиферацию, дифференцировку и функцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов.

Molgramostim- также стимулирует пролиферацию эозинофилов и является кофактором эритропоэтина в регуляции эритропоэза.

Показания:

- при угнетении лейкопоэза
- Апластические анемии
- лейкопения
- При пересадке костного мозга
- В комплексной терапии СПИДа

Побочные явления: тошнота, рвота, анорексия, диарея, гипертермия, аллергические реакции, мышечные боли

Filgrastim- продуцируется моноцитами, фибробластами и клетками эндотелия. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку предшественников гранулоцитов и активность зрелых гранулоцитов.

Показания: см. molgramostim.

Побочные явления:

- Мышечные боли
- Аллергические р-ции
- Нарушения функции печени
- дизурия