

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
*Кафедра фармакології та фармакогнозії*

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » \_ 08 \_ 2021р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ**

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 11. "Засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез та згортання крові.  
Кровозамінники."

Курс:	3	Медичний факультет - "медицина"
	3	Фармацевтичний факультет – “фармація”
	2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

к.мед.н., доц. Шемонаєва К.Ф.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27» \_ 08 \_ 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

## Лекція № 11.

### "Засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез та згортання крові. Кровозамінники." - 1 рік

#### 1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Сучасна фармакотерапія порушень еритропоезу дає можливість ефективно впливати на такі захворювання, як гіпохромна (нормобластична), гіперхромна (мегалобластична), гемолітична і гіпопластична анемії. Проблема вивчення препаратів, які використовують для боротьби із зневодненням організму і порушенням кислотно-лужної рівноваги, є однією з актуальних для сучасної інтенсивної терапії. Потреба в них постійно збільшується, у зв'язку з чим створюються нові препарати.

Речовини, що впливають на лейкопоез і згортання крові, посідають важливе місце в сучасній фармакології. Детальні поглиблені знання про причини порушення лейкопоезу визначають і нові підходи до комплексної фармакотерапії цих станів, зокрема, застосування стимуляторів лейкопоезу. За останні роки досягнуто певних успіхів і у лікуванні пухлинних захворювань крові, наслідком цього стало значне подовження тривалості життя хворих з деякими формами лейкозів. Знання засобів, що впливають на згортання крові та фібриноліз, необхідне кожному лікарю у зв'язку з їх широким застосуванням при гострій серцево-судинній патології (тромбозах, інфаркті міокарда та ін.), в післяопераційну періоді, травмах та ін.

#### 2. Цілі лекції (мета):

##### - *навчальні*

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що впливають червоний кістковий мозок (лейко-, еритро- та тромбоцитопоез), основні напрямки застосування стимуляторів та депресантів кістково-мозкового кровотворіння, розуміти основні напрямки впливу на систему згортання крові.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

##### - *виховні*

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань засобів, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники у практичній діяльності лікаря.

#### 3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
<b>I.</b>	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
<b>II.</b>	<b>Основний етап</b>			
3.	<p>Викладення лекційного матеріалу за планом:</p> <p>1. Особливості фармакологічного впливу функції червоного кісткового мозку.</p> <p>2. Засоби, що впливають на еритропоез. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>3. Засоби, що впливають на лейкопоез. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p> <p>4. Засоби, що впливають на зсідання крові. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.</p>		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
	5. Кровозамінники. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.			
<b>III.</b>	<b>Заключний етап.</b>			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

#### 4. Зміст лекційного матеріалу:

**"Засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез та згортання крові. Кровозамінники."**

### **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕРИТРОПОЕЗ**

#### **ПРЕПАРАТИ ЗАЛІЗА**

Залізо - есенціальний мікроелемент, структурний компонент гемоглобіну і міоглобіну, бере участь у функціонуванні ферментів дихального ланцюга мітохондрій і антиоксидантних ферментів, процесах детоксикації (в складі цитохрому Р-450) і імунітету (фагоцитоз, активність природних кілерів, синтез імуноглобулінів, комплементу, пропердину, лізоциму, інтерферонів), регулює активність ферментів ЦНС. Відомо 75 ферментів, що містять залізо або потребують його присутності для підтримки активності. Патогенна роль надлишку заліза пов'язана з його участю в індукції перекисного окислення ліпідів, розривів ДНК, мутагенезі і канцерогенезі.

#### **Потреба в залізі і його кінетика**

У дорослих чоловіків щоденна потреба в залізі становить близько 1 мг, у жінок -1,4 мг. В останньому триместрі вагітності і у дітей потреба в залізі підвищується до 5-6 мг.

При нормальному збалансованому харчуванні в їжі міститься 6 мг заліза на 1000 ккал. Велика кількість заліза (> 5 мг / 100 г) знаходиться в м'ясі, печінці, яєчних жовтках, устрицях, пивних дріжджах, зародках пшениці, квасолі, горіхах, сушених фруктах. Менше 1 мг заліза в 100 г міститься в молоці і коренеплодах. Джерелом невеликої кількості заліза може бути сталевий посуд.

Залізо всмоктується в дванадцятипалій кишці (90%) і верхніх відділах тонкого кишечника: у чоловіків - 1 мг / добу, у жінок - 1,4 мг / добу. При дефіциті

заліза в їжі, виснаженні його депо, посилення еритропоезу всмоктування заліза зростає до 3-4 мг / добу.

Механізми всмоктування гемового і негемового заліза розрізняються. Гем, що містить  $Fe^{2+}$ , всмоктується в незміненому вигляді з біодоступністю 40-50%. Всмоктування збільшують компоненти м'ясної їжі - пептиди, амінокислоти, вітамін  $B_{12}$ . В ентероцитах залізо вивільняється з гема.

Негемове залізо характеризується більш складним механізмом всмоктування. Його біодоступність становить 3-5%. При вегетаріанському харчуванні всмоктування заліза погіршують фосфати, фітини, танін. Всмоктування негемового  $Fe^{2+}$  втричі вище, ніж  $Fe^0$  і  $Fe^{3+}$ . Неіонізоване залізо окислюється в  $Fe^{2+}$  під впливом соляної кислоти шлункового соку,  $Fe^{3+}$  відновлюється в  $Fe^{2+}$  за участю транспортера з феррооксидазною активністю апікальної мембрани ентероцитів - цитохрому В. Відновленню сприяє аскорбінова кислота.

Всмоктування негемового заліза пов'язане з життєвим циклом ентероцитів - починається в багатопрофільних клітинах-попередниках крипт і завершується в зрілих ентероцитах верхній частині ворсинок. У транспорті  $Fe^{2+}$  крізь апікальну мембрану беруть участь полівалентний металлотранспортер і мобілферрін. В ентероцитах  $Fe^{2+}$  окислюється в  $Fe^{3+}$  білком гефестіном. У транспорті  $Fe^{3+}$  через базолатеральну мембрану бере участь ферропортін.

Ентероцити отримують сигнали про потребу в залізі від різних тканин. Основною сигнальною молекулою є гепсідін - поліпептид печінки з 25 амінокислот, що містить дисульфідні зв'язки. При високому вмісті заліза в організмі гепсідін, пригнічуючи металлотранспортер і ферропортін, гальмує всмоктування заліза. При дефіциті заліза синтез гепсідіна в печінці знижується, що за принципом негативного зворотного зв'язку стимулює надходження заліза в кров. Синтез гепсідіна гальмується при інфекції і запаленні, що створює дефіцит заліза.

Частина  $Fe^{3+}$  затримується в ентероцитах в формі феритину. Якщо залізо феритин не використовується протягом 2-3 діб, то воно втрачається при десквамації епітелію.

У крові залізо транспортується апотрансферріном -  $\beta_1$  глікопротеїном з молекулярною масою 76 кДа. Два атома  $Fe^{3+}$  зв'язуються з двома активними центрами апотрансферріна з утворенням трансферину (сідерофіліна). Дві третини молекул апотрансферріна не беруть участі в транспорті заліза і складають латентну зв'язану ємність.

Трансферрин доставляє  $Fe^{3+}$  в кістковий мозок, ретикулоендотеліальній системі, скелетні м'язи. У клітинах трансферрин взаємодіє з трансферріновими рецепторами, піноцитозом занурюється в цитоплазму і в кислому середовищі ендосом відщипляє залізо. Кисле середовище створює протонна АТФаза. Експресію рецепторів трансферину підвищують  $Fe$ -регуляторні білки, знижує - трансмембранний білок сімейства білків основного комплексу гістосумісності. Відомі 15 генетичних варіантів апотрансферріна, що призводять до спадкової гіпо і атрансферрінемії.

Загальна кількість заліза в організмі становить 2-6 г (у чоловіків - 50 мг / кг, у жінок - 37 мг / кг). Воно знаходиться в гемоглобіні ( $\text{Fe}^{2+}$ ), міоглобіні ( $\text{Fe}^{2+}$ ), гемінових і негемінових ферментах ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ), депоновано у складі феритину ( $\text{Fe}^{3+}$ ), у жінок, що годують міститься в лактоферину молока.

Молекула гема містить чотири атома  $\text{Fe}^{2+}$ , в 1 мл еритроцитів міститься 1,1 мг (20 мМ)  $\text{Fe}^{2+}$ . До геміновим ферментам відносять цитохроми, каталазу, пероксидазу, до негемінових - сукцинатдегідрогеназу, ацетил-КоА-дегідрогеназу, НАДН-дегідрогеназу.

Ферритин - комплекс  $\text{Fe}^{3+}$  і білка апоферитину (24 субодиниці), присутній у вигляді окремих молекул або утворює агрегати. Усередині апоферитину поміщається порожнину для полінуклеарних фосфату гідроксиду заліза. Одна молекула феритину депонує 4000 атомів  $\text{Fe}^{3+}$ . Агрегати феритину, видимі в світловому мікроскопі, отримали назву «гемосидерин». Він накопичується в ретикулоендотеліальній системі, гепатоцитах, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, суглобах при надлишку заліза в організмі.

Щодня з старіючих еритроцитів в фагосомах макрофагів вивільняється 30-40 мг заліза. З цієї кількості 80% переноситься трансферином в кістковий мозок для включення в гемоглобін нових еритроцитів, інше залізо депонується в складі феритину і переходить в еритроцити в міру необхідності. Ферритин може повністю забезпечувати залізом чоловіків протягом 1,5-2, жінок - 1-1,5 років. При порушенні дозрівання еритроцитів у хворих на макроцитарну і апластичну анемію велика частина заліза виявляється в ферритині.

Дві третини заліза виводиться кишечником (з жовчю, епітелієм), одна третина - нирками. Чоловіки втрачають 1 мг заліза на добу (при дефіциті заліза в їжі - 0,5 мг / сут, при надлишку - 1,5-2,0 мг / добу). У жінок втрати заліза збільшуються до 1,5-2 мг / сут внаслідок менструацій. На побудову тканин плода витрачається близько 600 мг заліза, з грудним молоком виділяється 20-30 мг / міс.

Причини анемії: крововтрата внаслідок хронічних шлункових, кишкових, легеневих, ниркових, маткових кровотеч, лікування гемодіалізом або постійного донорства; порушення всмоктування заліза при резекції шлунка, кишечника і синдромі мальабсорбції; дефіцит апотрансферріна. Рідше до анемії у дорослих людей призводить недолік заліза в їжі. Залізодефіцитна анемія виникає у недоношених дітей і при вигодовуванні новонароджених коров'ячим молоком. Негативний баланс заліза в організмі супроводжується:

- зменшенням вмісту заліза в еритроцитах і ферритині;
- зниженням кількості трансферину;
- порушенням функцій железозалежних ферментів;
- накопиченням протопорфірину в еритроцитах.

## **Лікування препаратами заліза**

Всім хворим на залізодефіцитну анемію показано патогенетичне лікування препаратами заліза . Слід наголосити на хибності думки про можливість корекції дефіциту заліза за допомогою харчових продуктів з високим вмістом заліза. Це - міф в уявленні про ведення хворих на залізодефіцитну анемію.

У медичній практиці використовують солі заліза і його неіонні комплекси з гідроксіполімальтозою. Своєчасна верифікація залізодефіцитної анемії і виявлення її причини, адекватне патогенетичне лікування препаратами заліза з оптимальною фармакокінетикою, високу клінічну ефективність і хорошу переносимість дозволяють усунути анемічний синдром і забезпечити достатню якість життя у даної категорії пацієнтів.

### **Препарати заліза для прийому всередину**

Біодоступність заліза при прийомі його препаратів всередину становить 10-15%, при анемії вона може збільшуватися втричі. Краще всмоктуються неіонні комплекси заліза. Серін, аскорбінова і фолієва кислоти, ціанокобаламін збільшують надходження заліза в кров.

При залізодефіцитній анемії середнього ступеня тяжкості щоденне надходження в кістковий мозок заліза в кількості 60 мг забезпечує посилення еритропоезу в 2-3 рази. Дорослим хворим зазвичай призначають залізо всередину по 100-300 мг / добу. Застосування більш високих доз не має сенсу, так як всмоктування заліза при цьому не збільшується. При виборі препаратів заліза слід орієнтуватися на вміст у них елементарного заліза.

Про ефективність лікування судять по збільшенню в крові кількості ретикулоцитів і еритроцитів, вмісту гемоглобіну (на 1-2 г / л за добу), кольорового показника. Визначають також обсяг еритроцитів, показник їх анізоцитозу і вміст гемоглобіну, рівень в крові заліза, феритину, трансферину і його розчинних рецепторів, залізовв'язуючих ємність крові. Самопочуття хворих поліпшується через 3-4 діб, число ретикулоцитів підвищується через 7-10 діб, кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну відновлюються через 3-4 тижні (у деяких хворих - через 6-8 тижні). У наступні 3-6 міс приймають препарати заліза в підтримуючій дозі (60-100 мг / добу) для поповнення ресурсів феритину.

Препарати заліза приймають за 1 год до їжі або через 2 години після їжі, таблетки, капсули і драже ковтають, не розжовуючи. Не поєднують з солями кальцію, фосфатами, тетрацикліном, хлорамфеніколом, фторхінолонами, а також з молоком, молочними продуктами, чаєм, кавою, яйцями, хлібними злаками, бобовими, що містять іони кальцію і фітинову кислоту.

Таблиця

Препарати заліза

Препарат	Форма випуску	Зміст елементарного заліза	Інші інгредієнти
Препарати заліза для прийому всередину			
Препарати заліза закисного (Fe <sup>2+</sup> ) сульфату			



Препарат	Форма випуску	Зміст елементарного заліза	Інші інгредієнти
Заліза сульфат (гемофер пролонгатум)	Драже	105 мг	-
Заліза сульфат (тардиферон)	Таблетки пролонгованої дії	80 мг	Аскорбінова кислота, мукопротеоза
Заліза сульфат + [аскорбінова кислота] (сорбіфер дурулес)	Таблетки	100 мг	Аскорбінова кислота
Заліза сульфат + [аскорбінова кислота] (ферроплекс)	Драже	10 мг	Аскорбінова кислота
Заліза сульфат + серин (актіферрін)	Капсули	34,5 мг	D, 1 -серін
	Сироп	34 мг / 5 мл	D, 1 -серін, глюкоза, фруктоза
	Краплі	9,8 мг / мл	D, 1 -серін, глюкоза, фруктоза, калію сорбат
Заліза сульфат + серин + фолієва кислота (актіферрін композитум)	Капсули	34,5 мг	D, 1 -серін, фолієва кислота
Заліза сульфат + фолієва кислота (гінотардіферон)	Таблетки пролонгованої дії	80 мг	Фолієва кислота, мукопротеоза
Заліза сульфат + фолієва кислота + ціанокобаламін (феррофольгамма)	Капсули	37 мг	Фолієва кислота, ціанокобаламін
Полівітаміни + мінерали (фенюльс)	Капсули	45 мг	Аскорбінова, пантотенова кислоти, рибофлавін, тіамін, піридоксин
Препарати заліза закисного (Fe <sup>2+</sup> ) хлориду			
Заліза хлорид (гемофер)	Краплі	44 мг / мл	-
Препарати заліза закисного (Fe <sup>2+</sup> ) глюконату			

Препарат	Форма випуску	Зміст елементарного заліза	Інші інгредієнти
Заліза глюконат + марганцю глюконат + міді глюконат (тотема)	Розчин для прийому всередину в ампулах	5 мг / мл	Марганцю і міді глюконат, глюкоза
Препарати заліза закисного ( $Fe^{2+}$ ) фумарату			
Заліза фумарат + фолієва кислота (ферретаб комп)	Капсули	50 мг	Фолієва кислота
Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) протеїн сукцинілату			
Ферлатум	Розчин	40 мг / 15 мл	Протеїн сукцинілат
	Суспензія	40 мг / 5 мл	
Неіонні препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) на основі гідроксіполімальтозного комплексу			
Заліза гідроксид полімальтозат (мальтофер, феррум лек)	Жувальні таблетки	100 мг	Полімальтози
	Сироп	50 мг / 5 мл	
Заліза гідроксид полімальтозат + фолієва кислота (мальтофер фол)	Жувальні таблетки	100 мг	Полімальтози, фолієва кислота
Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) для внутрішньом'язового введення			
Заліза гідроксид полімальтозат (феррум лек)	Розчин	100 мг / 2 мл	Полімальтози
Препарати заліза окисного ( $Fe^{3+}$ ) для внутрішньовенного введення			
Заліза гідроксид сахарозний комплекс (венофер)	Розчин	100 мг / 5 мл	Сахароза

Неіонні препарати  $Fe^{3+}$  роблять менший подразнюючий вплив, не взаємодіють з лікарськими засобами та їжею, швидше включаються в трансферин.

Лікувальна дія заліза значно зменшується при кровотечі. У пацієнтів з кровотечею кількість ретикулоцитів зростає без адекватного підвищення рівня гемоглобіну.

Профілактично препарати заліза призначають вагітним в II-III триместрі (в дозі 15-30 мг / добу), в перші 6 тижнів грудного вигодовування, недоношеним новонародженим (в дозі 1-4 мг / добу), дівчатам-підліткам в період становлення

менструацій, при хронічній крововтраті, на тлі лікування макроцитарної анемії ціанокобаламіном і фолієвою кислотою.

### **Препарати заліза для парентерального введення**

Внутрішньом'язові і внутрішньовенні ін'єкції неіонних комплексів заліза проводять в стаціонарі при тяжкому перебігу анемії, анемії при виразковій хворобі, запальних захворюваннях кишечника, резекції шлунка і кишечника, спру, парентеральному харчуванні, непереносимості сполук заліза для прийому всередину, перед операцією в III триместрі вагітності. Парентеральне введення препаратів заліза необхідно при лікуванні препаратами еритропоетину короткого дії, коли на 2-3 ч різко зростає включення заліза в еритроцитах.

За 2-3 доби до переходу на парентеральне введення відмінюють прийом препарату заліза всередину. Максимальна доза заліза - 100 мг / добу, так як це кількість повністю насичує апотрансферрін, а надлишок чинить токсичний вплив. Швидкість настання терапевтичного ефекту при парентеральному введенні заліза така ж, як при призначенні всередину, проте кількість феритину відновлюється швидше.

### **Побічна дія препаратів заліза**

При прийомі всередину препарати солей заліза знижують апетит, викликають абдомінальний біль, нудоту, блювоту, кольки, діарею або запор (пов'язують сірководень). У просвіті кишечника іони заліза денатурує білки слизової оболонки з розвитком запалення. Лікування залізом в дозі 200 мг / добу супроводжувалося диспепсичними розладами у 25%, при подвоєнні дози - у 40% хворих. Неіонні комплекси заліза менше ушкоджують травний тракт.

Залізо, утворюючи сульфід заліза при реакції з сірководнем, забарвлює зуби, фекалії і рідше сечу в чорний колір.

У дітей тривалий прийом препаратів заліза у великих дозах може викликати рахіт, так як порушується асиміляція фосфору.

При окисленні  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  утворюються вільні радикали, що викликають перекисне окислення мембранних ліпідів, модифікацію білків, ДНК і РНК. Неіонні комплекси заліза не провокують оксидативний стрес.

При внутрішньом'язовому введенні препаратів заліза виникає біль, утворюються інфільтрати, в рідкісних випадках розвиваються пахова лімфаденопатія і навіть злоякісні пухлини. Внутрішньовенне вливання сполук заліза викликає у деяких пацієнтів флебіт, головний біль, запаморочення, нудоту, блювоту, металевий присмак у роті, тахікардію, гіпертермію, генералізована лімфаденопатія, кропив'янку, біль в м'язах і суглобах. Серйозними ускладненнями є анафілактичний шок (1 випадок на 1 млн ін'єкцій), енцефалопатія з судорожним синдромом, гемоліз, гемохроматоз, лейкоцитоз, патологія нирок.

Препарати заліза протипоказані при гіпохромній анемії на тлі нормального або надмірного вмісту заліза в організмі, порушення утилізації заліза в кістковому мозку (гемохроматозі, апластичної і гемолітичної анемії), лейкозі. Крім того, парентеральне введення заліза протипоказано при тяжкій коронарної

недостатності, артеріальної гіпертензії, гострому гломерулонефриті, активному пієлонефриті, гепатиті, нирковій та печінковій недостатності, алергічних захворюваннях.

### **Отруєння препаратами заліза**

Гостре отруєння залізом протікає важко, особливо при парентеральному введенні. У дітей у віці 12-24 міс летальний результат може наступити при вживанні всередину заліза в кількості 1-10 м. Причиною отруєння у дітей іноді стає прийом препаратів заліза з домашньої аптечки, що залишилася після вагітності матері (капсули і драже, що містять залізо, зовні нагадують цукерки).

Залізо в токсичній концентрації пошкоджує ендотелій, викликає масивний гемоліз, параліч артеріол і венул, падіння артеріального тиску, підвищує проникність капілярів, зменшує ОЦК. Залізо активує перекисне окислення ліпідів, пригнічує ферменти циклу трикарбонових кислот, знижує рН крові.

У клінічному перебігу гострої інтоксикації розрізняють чотири стадії:

- I - через 30-60 хв після прийому виникають абдомінальний біль, блювота і діарея з кров'ю (внаслідок діapedезу еритроцитів), блідість, ціаноз, млявість, сонливість, ацидоз;
- II - протягом 8-16 год стан поліпшується у 80% постраждалих;
- III - через 24 годин виникають серцево-судинний колапс, судоми, кома, можливий летальний результат;
- IV - через 1-2 міс розвивається рубцювання з непрохідністю шлунково-кишкового тракту.

Для постановки діагнозу визначають концентрацію заліза в крові і вміст шлунка. Рівень заліза в крові вище 3,5 мг / л свідчить про небезпеку для життя потерпілого.

Лікувальні заходи при отруєнні залізом: невідкладне внутрішньом'язове або внутрішньовенне введення антидотів - дефероксаміну або натрію кальцію едетату, промивання шлунка розчинами натрію гідрокарбонату і дефероксаміну, ліквідація шоку, судинного колапсу, дегідратації, ацидозу. Адекватне лікування зменшує летальність при отруєнні залізом з 45 до 1%.

Дефероксамін - похідне гідроксамової кислоти, комплексоутворювач, вперше виділений як метаболіт актиноміцетів. Утворює з вільним  $Fe^{3+}$  крові хелатний комплекс фероксамін, елімінуємий нирками  $[R-NHOH + Fe^{3+} \rightarrow (R-NHO^-) Fe^{3+} + H^+]$ . Дефероксамін не взаємодіє з  $Fe^{2+}$  гемоглобіну,  $Fe^{3+}$  трансферину, залізом дихальних ферментів, а також з іншими іонами.

Дефероксамін застосовують також для лікування спадкового гемохроматозу, таласемії, сидероахрестической і апластичної анемії. При цих захворюваннях страждає утилізація заліза.

При таласемії порушується утворення білкової частини гемоглобіну, при сидероахрестической анемії - синтез порфіринових кілець гема. Це створює надлишок вільного заліза, яке депонується в ферритині. Виникає небезпека гемосидерозу легких, печінки, підшлункової залози, шкіри. Гемосидероз посилюється частими гемотрансфузіями, невиправданим парентеральним введенням препаратів заліза.

Дефероксамін у окремих хворих викликає кропивницю і висип, при його швидкому внутрішньовенному вливанні можливий судинний колапс. Тривале призначення препарату вимагає систематичного контролю зору через ризик виникнення катаракти. Дефероксамін протипоказаний при вагітності.

### **ГЕМОПОЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОСТУ**

В процесі кістково-мозкового кровотворення щодня утворюється більше 200 млрд клітин. При необхідності продукція клітин крові може зростати в багато разів. Зрілі клітини крові утворюються з невеликого числа попередників. Для їх проліферації і диференціювання необхідні клітинні і гуморальні фактори: фактор стовбурових клітин, еритропоетин, тромбопоетин, інтерлейкіни, гранулоцитарно-макрофагальний, гранулоцитарний і моноцитарно-макрофагальний колониестимулюючі фактори (табл. 45-3).

Фактори росту клітин мієлопоез і лімфопоезу мають будову глікопротеїнів, синтезуються в кістковому мозку і периферичних тканинах, діють в дуже малих концентраціях на одну або кілька комітованих (уніпотентних) клітинних ліній.

### **ПРЕПАРАТИ ЕРИТРОПОЕТИНУ**

Еритропоетин - не єдиний, але найбільш важливий фактор зростання, який регулює еритропоез. При його недоліку розвивається важка анемія.

Еритропоетин утворюється в перитубулярних фібробластах коркового шару нирок (епоцити), 10% продукується в гепатоцитах і фібробластоподібних клітинах печінки. У плода і новонароджених переважним джерелом еритропоетину є печінку.

Еритропоетин - кислий глікопротеїн, піддається Глікозилюванню, що збільшує стійкість і тривалість циркуляції в крові. У нирках утворюється суміш різних ізоформ еритропоетину з неоднаковим числом вільних сіалових кислот в бічних ланцюгах. Найвищою еритропоетическою активністю має ізоформа 14. Молекулярна маса еритропоетину - 30,4 кДа.

У нормі в крові визначаються сліди еритропоетину (0,01-0,03 МО / мкл). При анемії недостатнє постачання нирок киснем підвищує продукцію еритропоетину в 1000 разів і більше. Гіпоксичний стимул сприймається специфічними сенсорними клітинами проксимальних звивистих каналців нирок. Вони утворюють фактор- $\alpha_1$ , який активує ген еритропоетину.

Еритропоетин зв'язується з двома молекулами рецептора на мембрані клітин-попередників еритропоезу. Рецептор представляє собою білок, має один пронизливий мембрану домен, активує фосфорилування протеїнкінази. Рецептори еритропоетину експресуються також в нейронах, серці, ендотелії і гладких м'язах судин. Активація цих рецепторів обумовлює нееритропоетичні функції еритропоетину. Період напівелімінації еритропоетину становить 6-8 год.

У 1977 р еритропоетин був виділений з сечі хворого апластичну анемію, в 1985 р ідентифікований ген еритропоетину. З 1987 р препарат еритропоетину застосовують для лікування анемії у хворих з термінальною нирковою недостатністю.

Рекомбінантні (генно-інженерні) препарати еритропоетину епоетін-альфа і епоетин-бета ідентичні нативному еритропоетину. Вони складаються з 165 амінокислот, мають однакову амінокислотну послідовність, але відрізняються ступенем глікозилування, складаються з ізоформ 9-14. Період напівелімінації препаратів епоетину - від 4-12 ч (при внутрішньовенному вливанні) до 13-28 год (при підшкірній ін'єкції).

Епоетін-альфа і -бета вводять підшкірно або внутрішньовенно 1-3 рази на тиждень при анемії, викликаній недостатністю еритропоетину (хронічні захворювання нирок, гемодіаліз, множинна мієлома, ревматоїдний артрит, недоношеність), а також для стимуляції еритропоезу при хіміотерапії ВІЛ-інфекції і злоякісних пухлин, перед хірургічними операціями з очікуваною високою крововтратою. Застосування препаратів епоетину дозволяє уникнути переливання крові, знижує ризик інфікування, викликає кардіо- та нейропротективні ефекти, захищає від дегенерації нейрони головного мозку і сітківки.

Терапевтичний ефект епоетін починається через 1-2 тижні, еритропоез повністю відновлюється через 8-12 тижнів. Епоетін комбінують з препаратами заліза. Не рідше 1 разу на тиждень визначають рівень гемоглобіну і феритину, підраховують кількість еритроцитів, постійно вимірюють артеріальний тиск. Розраховують індекс резистентності до еритропоетину як співвідношення щотижневої дози епоетину (в МО / кг маси тіла) і концентрації гемоглобіну (в г / дл). Індекс повинен становити не більше 10 МО / кг / тиждень / г. Кількість гемоглобіну може спонтанно коливатися на 2,5 г / дл з тривалістю циклу 8 тижнів, що змушує змінювати дози епоетину.

Препаратами еритропоетину тривалої дії є дарбепоетін-альфа і епоетін-бета (метоксіполіетіленгліколь) . У дарбепоетіна-альфа кількість залишків сіалових кислот збільшено з 14 до 22, тому період його напівелімінації втричі більше, ніж період напівелімінації епоетину короткої дії. Епоетін-бета (метоксіполіетіленгліколь), отриманий метоксіпегілюванням епоетину-бета, відрізняється найбільш тривалим періодом напівелімінації (130 ч). Препарати еритропоетину тривалої дії вводять підшкірно або внутрішньовенно при нефрогенній анемії. Дарбепоетін-альфа вводять в фазі корекції анемії 1 раз в тиждень, в фазі підтримуючої терапії - 1 раз в 2 тижні. Пегільований епоетін вводять 1 раз в 2 тижні для лікування анемії і 1 раз на місяць з метою підтримки ефекту. Вміст гемоглобіну зберігається на постійному рівні.

Серйозну проблему представляє резистентність до препаратів еритропоетину у 10-20% хворих. При резистентності доводиться застосовувати препарати еритропоетину в високих дозах, повільніше досягається цільовий рівень гемоглобіну. Причинами резистентності є дисфункція щитовидної залози, дефіцит заліза, вітаміну В<sub>12</sub>, фолієвої кислоти і L-карнітину, гемоліз, накопичення в організмі алюмінію, гострі і хронічні інфекції, запалення, злоякісні новоутворення (секрецію еритропоетину, активність його рецепторів, засвоєння заліза і проліферацію клітин -передчасників еритропоезу пригнічують С-реактивний білок, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкін-1, інтерферони- $\alpha$  і - $\gamma$ ).

Резистентність до препаратів еритропоєтину неминує виникає при апластичній анемії (кістковомозковий фіброз при гіперпаратиреозі, злаякісні процеси з ураженням кісткового мозку). Інгібітори АПФ і блокатори АТ<sub>1</sub> рецепторів ангіотензину II, розширюючи судини, послаблюють гіпоксичний стимул для синтезу еритропоєтину. Вони також усувають вплив, що активує ангіотензину II на еритропоєз, збільшують плазмовий рівень інгібітора проліферації гемопоєтичних попередників - N-ацетил-серил-аспартам-лізил-проліну.

В експерименті та клінічній практиці вивчають плейотропні ефекти еритропоєтину і його аналогів, позбавлених еритропоєтичної активності. При ХСН еритропоєтин вивільняє NO і активує протеїн В. Цей фермент є серінтреонінкіназу, активується фосфатидилинозитол-3-кінази і пригнічує ферменти апоптозу - каспаз. При гіпоксії еритропоєтин перешкоджає апоптозу ендотелію і гіпертрофії міокарда, посилює скорочення лівого шлуночка, покращує коронарний кровообіг. При інфаркті міокарда еритропоєтин зменшує активність каспаз, продукцію ядерного фактора-кВ, гальмує залежно від нього освіту прозапальних цитокінів - фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та ІЛ-6, збільшує продукцію протизапального інтерлейкіну-10.

Мозковий еритропоєтин відрізняється від ниркового низькою молекулярною масою і меншим глікозуванням. Його продукція посилюється при гіпоксії, гіпоглікемії, стійкої деполяризації нейронів. Мозковий еритропоєтин гальмує апоптоз нейронів, продукцію в ЦНС прозапальних цитокінів, стимулює утворення нейротрофічних факторів, покращує нейрогенез і мозковий кровообіг.

Препарати еритропоєтину не стимулюють продукцію антитіл і не викликають серйозних алергічних реакцій. У невеликої кількості пацієнтів з'являються висипання на шкірі і біль в суглобах як реакція на альбумін, присутній в препаратах еритропоєтину. При нирковій недостатності препарати еритропоєтину можуть підвищувати артеріальний тиск, згортання крові і викликати судоми. Ці побічні ефекти обумовлені збільшенням обсягу і в'язкості крові через зростання еритроцитарної маси. До підвищення артеріального тиску призводить також активація еритропоєтином РАС і продукції ендотеліну.

Протипоказання до застосування препаратів еритропоєтину: гіперчутливість, тяжка артеріальна гіпертензія, апластична анемія. Введення препаратів еритропоєтину не рекомендують хворим з тромбозом глибоких вен.

## **ПРЕПАРАТИ ЧИННИКІВ ЗРОСТАННЯ МІЄЛОЇДНИХ КЛІТИН**

Глікопротеїнові фактори росту мієлоїдних клітин утворюються в фібробластах, ендотелії, макрофагах і Т-лімфоцитах мікрооточені гемопоєтичних стовбурових клітин. Стимулюють проліферацію і диференціювання однієї або декількох ліній мієлоїдного паростка кровотворення, підвищують функціональну активність зрілих гранулоцитів і моноцитів, захищають від бактеріальної і грибової інфекції. У медичній практиці використовують гранулоцитарно-макрофагальний, гранулоцитарний і тромбоцитарний колониестимулючі фактори. Проходять клінічні випробування

фактор стовбурових клітин і моноцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор. Всі ці фактори - рекомбінантні.

Препарат рекомбінатного людського гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора молграмостим отримують з культури дріжджових клітин. Він складається з 127 амінокислот і ідентичний природному фактору (заміщений лейцин в позиції 23, інші ділянки глікозилювання). В кістковому мозку молграмостим стимулює проліферацію і диференціювання попередників гранулоцитів, моноцитів / макрофагів і мегакаріоцитів. Підвищує функціональну активність нейтрофілів, еозинофілів і моноцитів / макрофагів крові: міграцію, фагоцитоз, продукцію супероксидних аніонів, антитіл і цитокінів (фактора некрозу пухлини- $\alpha$ , інтерлейкіну-1). Є кофактором еритропоєтину в регуляції еритропоєзу. Період напівелімінації молграмостіма - 1-3 ч.

Молграмостим вводять підшкірно і повільно внутрішньовенно (протягом 3-6 год) для стимуляції лейкопоєзу при хіміотерапії ВІЛ-інфекції і злоякісних пухлин, мієлодиспластичний синдром, апластичної анемії, пересадці кісткового мозку, тяжких інфекційних захворюваннях. Лейкопоєз зазвичай відновлюється через 2-4 діб. При аутогенній пересадці кісткового мозку молграмостим, скорочуючи тривалість лейкопенії, покращує приживлення трансплантата, знижує небезпеку інфекційних ускладнень, хоча не змінює виживаності пацієнтів і не попереджає рецидиву злоякісної пухлини. Менший лікувальний ефект розвивається при пересадці внутрішніх органів.

Побічна дія молграмостіма: слабкість, гіпертермія, задишка, біль в кістках і м'язах, анорексія, диспепсичні розлади, стоматит, грипоподібний синдром, шкірні висипання. У перші дні лікування можливі припливи крові до голови, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність і аритмія. При тривалому лікуванні виникає небезпека пошкодження капілярів з розвитком периферичних набряків, ексудативного перикардиту і плевриту.

Молграмостим протипоказаний при гіперчутливості, мієлоїдному лейкозі, захворюваннях легенів, аутоімунної патології.

Препарат рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора філграстим - глікопротеїн з 175 амінокислот. На відміну від природного фактора, що не піддається глікозилюванню, має додатковий метіонін. В кістковому мозку філграстим прискорює проліферацію і диференціювання гранулоцитів, вихід нейтрофілів в периферичну кров. Активує фагоцитоз, підвищує цитотоксичність нейтрофілів. Гідролізується до олігопептидів, які виводяться з сечею. Період напівелімінації філграстиму становить 3,5 год.

Філграстим вводять підшкірно або швидко внутрішньовенно при уродженою, періодичною, злоякісної лейкопенії, а також для корекції лейкопенії при хіміотерапії ВІЛ-інфекції і злоякісних пухлин, трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин та кісткового мозку. Фактори зростання використовують для отримання гемопоетичних стовбурових клітин, щоб вводити їх хворим після інтенсивної мієлосупресивної терапії.

Побічні ефекти виникають в 30% випадків як у пацієнтів, так і у донорів кісткового мозку. Філграстим може викликати біль у хребті, кістках тазу, стегнах



і ребрах, остеопороз, оборотний лейкоцитоз, спленомегалію, дизуричні порушення, гематурію, головний біль, роздратування в місці підшкірних ін'єкцій, алергічні реакції, рідко - тромбози і некротизуючий васкуліт шкіри. Біль в кістках проходить через 2-3 доби після відміни. У віддалені терміни після застосування філграстиму виникає небезпека рецидивів гемобластоза. Відомі випадки гемобластозов у донорів.

Близький до філграстиму препарат - Ленограстим.

Філграстим і Ленограстим протипоказані при гіперчутливості, важкої вродженої лейкопенії, мієлоїдному лейкозі, цитогенетичних аномаліях, захворюваннях печінки і нирок. Всі гемопоетичні фактори зростання не застосовують при вагітності і вигодовуванні грудним молоком.

Стимулятором тромбоцитопоеза є елтромбопаг, стимулюючий продукцію мегакаріоцитів. Він активує тромбопоетинний рецептор на клітинах мегакаріоцитарної лінії. Елтромбопаг приймають всередину при імунній тромбоцитопенії.

## **ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ПРИ МАКРОЦИТАРНІЙ АНЕМІЇ**

### **ВІТАМІН В<sub>12</sub>**

Середня добова потреба у вітаміні В<sub>12</sub> становить 2-5 мкг, мінімальна гігієнічна норма - 1 мкг. Вітамін В<sub>12</sub> утворюється мікрофлорою кишечника, тому він міститься в продуктах тваринного походження - м'ясі, печінці (10 мкг / 100 г). Менша кількість вітаміну знаходиться в молоці, сирі, яйцях, рибі. Він відсутній в рослинах, за винятком бобових, у яких утворюється бульбочкових бактерій. Вегетаріанці можуть отримувати достатню кількість вітаміну В<sub>12</sub>, вживаючи в їжу бобові.

Молекула вітаміну В<sub>12</sub> складається з хромофорної і нуклеотидної частини. Хромофорна частина являє собою порфірин з чотирма відновленими піррольними кільцями і атомом кобальту, пов'язаним з ціаногрупою (ціанокобаламін), гідроксилем (гідроксокобаламін), метилом (метилкобаламін) або дезоксіаденозілом (дезоксиадено-зілкобаламін). За хімічною будовою хромофор нагадує гем. Препарати вітаміну В<sub>12</sub> можна вводити в одному шприці з тіаміном (вітаміном В<sub>1</sub><sup>\*</sup>) і піридоксин (вітамін В<sub>6</sub>), так як кобальт їх руйнує. Крім того, вітамін В<sub>12</sub> посилює алергізуючий вплив тіаміну.

### **Фармакокінетика**

У шлунку і тонкому кишечнику вітамін В<sub>12</sub> звільняється від білків їжі і приєднує внутрішній фактор Касла - глікопротеїн з молекулярною масою 59 кДа. Внутрішній фактор утворюється в парієтальних (обкладочних) клітинах залоз шлунка. Біодоступність вітаміну В<sub>12</sub> в комплексі з внутрішнім фактором досягає 80-90%, без нього - знижується до 0-30%.

У тонкому кишечнику комплекс вітаміну В<sub>12</sub> з внутрішнім фактором Касла зв'язується з білковим рецептором на ентероцитах і піноцитозом доставляється в кров. Для всмоктування необхідні витрати енергії, присутність жовчі, іонів кальцію та нейтральне середовище, створювана натрію гідрокарбонатом соку

підшлункової залози. При надлишку в їжі вітамін В<sub>12</sub> всмоктується в кров простою дифузією по градієнту концентрації.

β-Глобулін крові транскобаламіном II транспортує вітамін В<sub>12</sub> в печінку, кістковий мозок і селезінку. Відомий спадковий дефіцит транскобаламіна II. Транскобаламіном I і III, пов'язуючи вітамін В<sub>12</sub>, вимикають його з реакцій метаболізму.

Близько 90% кількості вітаміну В<sub>12</sub> (1-10 мг) знаходиться в печінці, щодня використовується 0,5-8,0 мкг. Близько 3 мкг вітаміну В<sub>12</sub> кожен день секретується з жовчю в кишечник, з цієї кількості 50-60% повторно всмоктується в кров. При захворюваннях печінки і кишечника ентерогепатична циркуляція порушується, що супроводжується розвитком авітамінозу.

Нормальна концентрація вітаміну В<sub>12</sub> в плазмі крові становить 200-900 пг / мл, при концентрації нижче 150 пг / мл виникають симптоми авітамінозу.

### **Механізм дії, застосування, побічні ефекти**

Коферментні форми вітаміну В<sub>12</sub> мають різних біологічних значенням. Метилкобаламін (СН<sub>3</sub> В<sub>12</sub>) регулює синтез ДНК і метіоніну, дезоксиаденозилкобаламін (дезоксид В<sub>12</sub>) необхідний для утворення мієліну нервової тканини (рис. 44-1).

Метилтетрагідрофолат (СН<sub>3</sub> ТГФ) передає метильні групи (СН<sub>3</sub>) вітаміну В<sub>12</sub>, в молекулі якого ціаногрупи замінюється на метил.

Надалі СН<sub>3</sub> В<sub>12</sub> метилується гомоцистеїн з утворенням метіоніну - універсального донатору метильних груп, що бере участь в синтезі білка, фосфоліпідів, бетаїну і холіну.

Звільнений від метильної групи тетрагідрофолат (ТГФ) приєднує метилен (СН<sub>2</sub>) у вигляді містка між 5-м і 10-м атомом азоту, при цьому утворюється 5,10-метиленТГФ (5,10-СН<sub>2</sub> ТГФ). Донатор метилена - амінокислота серин - перетворюється в гліцин в реакції, що каталізується вітаміном В<sub>6</sub>.

5,10-СН<sub>2</sub> ТГФ за допомогою метиленової групи трансформує попередник піримідинових основ - дезоксиурідинмоно-фосфат в компонент ДНК - тімідинмонофосфат. Після віддачі метилена 5,10-СН<sub>2</sub> ТГФ стає дигідрофолат. Метаболічний цикл завершується відновленням дигідрофолат в ТГФ під впливом дигідрофолатредуктази.

При дефіциті вітаміну В<sub>12</sub> в клітинах еритропоезу порушується реплікація ДНК, дозрівання ядра відстає від дозрівання цитоплазми. Гемопоез стає неефективним, так як в циркулює кров надходять мегалобластичні еритроцити. Мегалобласти інфільтрують бронхи, кишечник, піхву. У крові ці клітини швидко піддаються гемолізу внаслідок недостатньої активності глутатіонредуктази і низький вміст відновленого глутатіону. При важкому авітамінозі розвиваються лейкопенія, тромбоцитопенія і навіть панцитопенія.

Дезоксиаденозилкобаламін як кофактор мутази бере участь в ізомеризації L-метилмалонової кислоти в бурштинову. Метилмалонова кислота пригнічує продукцію мієліну. У дітей з метилмалоновою ацидурия і гомоцистеїнурия зменшується здатність клітин синтезувати акцептори для вітаміну В<sub>12</sub>.

Найбільш часта причина гіпо- та авітамінозу В<sub>12</sub> - зменшення кількості внутрішнього чинника Касла при різних патологічних станах:

- атрофії слизової оболонки шлунка у хворих важким хронічним гастритом, поліпоз і сифілісом шлунку;
- резекції шлунка;
- продукції аутоантитіл до внутрішнього фактору.

Авітаміноз розвивається також при захворюваннях кишечника, панкреатиті, зараженні лентецом широким, дивертикульозі тонкого кишечника і синдромі сліпої кишки (паразит і патогенні бактерії інтенсивно споживають вітамін В<sub>12</sub>).

Симптомами авітамінозу В<sub>12</sub> є макроцитарна анемія і фунікулярний мієлоз (дем'єлінізація, набухання і деструкція аксонів в корі головного мозку і бічних канатиках спинного мозку). У хворих виникають парестезія, розлади рівноваги і координації рухів, пригнічені сухожильні рефлексії. При прогресуванні авітамінозу приєднуються паралічі, амнезія, порушення зору центрального походження, галюцинації, деменція, епізоди втрати свідомості.

Для медичних цілей вітамін В<sub>12</sub> отримують методом мікробіологічного синтезу. Препарати вводять парентерально. Прийом ціанокобаламину всередину в складі полівітамінних засобів показаний тільки при його дефіциті в їжі.

Ціанокобаламін і гідроксикобаламін вводять підшкірно і внутрішньом'язово, кобамамід - підшкірно, внутрішньом'язово і внутрішньовенно. Гідроксикобаламін швидше ціанокобаламіна перетворюється в коферментні форми, більш міцно зв'язується з білками і триваліша знаходиться в організмі. Препарат дезоксиаденозилкобамамід кобамамід володіє анаболічним, гепатопротективним і ліпотропним впливом.

Профілактичне застосування ціанокобаламину виправдано у строгих вегетаріанців, при резекції шлунка, синдромі мальабсорбції. Ін'єкції необхідні 1 раз на місяць.

Для лікування макроцитарної анемії ціанокобаламін вводять в великих дозах через день або щодня протягом 6-12 міс. Хворі з неврологічними ускладненнями, тромбоцитопенією, лейкопенією вимагають негайного введення еритроцитарної маси, ціанокобаламину і фолієвої кислоти. При легких і середніх формах терапію можна відкласти до постановки діагнозу. Самопочуття поліпшується через добу, кількість нормобластичних еритроцитів (4,0-4,5 млн / мм<sup>3</sup>) відновлюється через 10-20 діб, функції нервової системи нормалізуються через багато місяців. Вітамінотерапія зменшує в крові рівень вільного заліза за рахунок його включення в гемоглобін.

Лікування ціанокобаламіном неефективно при дефіциті заліза в організмі, інфекціях, запальних захворюваннях, пухлинах, гіпотиреозі, нирковій недостатності.

Препарати вітаміну В<sub>12</sub> призначають при залізодефіцитної і апластичної анемії, діабетичної нейропатії, невралгії трійчастого і язикового нерва, радикуліті, паралічі, психічних захворюваннях, гепатиті і цирозі печінки, в періоді одужання після важкої операції. У дітей вітамінотерапія показана при недоношеності, гіпотрофії, хвороби Дауна, церебральному паралічі,

метилмалоновій ацидурії. Кобамамід включають в комплексну терапію міокардіодистрофії і міокардиту.

Гідроксокобаламін знайшов застосування як антидот при отруєнні ціанідами, наприклад, у випадках передозування нітропрусида натрію. Механізм антидотного дії - заміна гідроксилу на ціано, при цьому гідроксокобаламін перетворюється в ціанокобаламін (хімічний антагонізм).

Ціанокобаламін добре переноситься хворими і лише зрідка викликає побічні ефекти: зростання кількості еритроцитів, тромбоцитів, лейкоцитів, підвищення згортання крові, нервово збудження, тахікардію, біль в області серця, аритмію (внаслідок гіпокаліємії), алергічні реакції. Гідроксокобаламін менше ціанокобаламіна збільшує згортання крові. В експерименті встановлено здатність ціанокобаламіна стимулювати розвиток пухлин і лейкозу. Гідроксокобаламін і кобамамід не володіють канцерогенними властивостями.

Препарати вітаміну В<sub>12</sub> протипоказані при тромбозах, тромбоемболії, еритроцитозі, інфаркті міокарда, доброякісних і злоякісних новоутвореннях, оптичної атрофії Лебера.

### **ФОЛІЄВА КИСЛОТА**

Середня добова потреба в фолієвої кислоти - 50 мкг, вона зростає при вагітності (до 400-800 мкг), годування грудним молоком (до 300-600 мкг), гемолітичної анемії, одужання після важких операцій. Діти в першому півріччі життя повинні отримувати 40 мкг /добу, у другому - 20 мкг / добу, у віці з 2 до 12 років - 200 мкг / добу фолієвої кислоти.

Фолієва кислота міститься в зеленому листі рослин, овочах, фруктах, злаках, бобах, сирі, печінці, дріжджах, синтезується мікрофлорою кишечника. При кулінарній обробці продуктів може руйнуватися до 90% вітаміну.

За хімічною структурою фолієва кислота - птероїлглутамінова кислота. Основну частину її молекули становить птеридінове кільце, пов'язане метиленовим містком з ПАБК. У свою чергу, ПАБК з'єднана амідним зв'язком з L-глутаміновою кислотою.

### **Фармакокінетика**

В їжі фолієва кислота знаходиться в формі поліглутамату. Відщеплення залишків глутамінової кислоти каталізує фермент слизової оболонки тонкого кишечника - фолатдекон'югаза (птероїл- $\gamma$ -глутамілкарбоксипептідаза). Її активність знижується при хронічному алкоголізмі, тропічному і нетропічному спру (від англ. *Sprue*).

В ентероцитах фолієва кислота спочатку відновлюється дигідрофолатредуктази в ТГФ, потім, приєднуючи метил, перетворюється в 5-СН<sub>3</sub> ТГФ, що надходить в кров. 5-СН<sub>3</sub> ТГФ бере участь в ентерогепатичній циркуляції.

У крові ТГФ і в меншій мірі 5-СН<sub>3</sub> ТГФ зв'язуються з альбумінами (60-70%). Концентрація фолатів в крові становить 420 нг / мл, при концентрації нижче 4 нг / мг виникають симптоми авітамінозу. Загальний вміст фолатів в організмі - 5-10 мг (найбільша кількість знаходиться у печінці і спинномозкової рідини). Фолієва кислота елімінується нирками.

Дефіцит фолієвої кислоти виникає при захворюваннях кишечника і печінки, зловживанні алкоголем, гемолітичній анемії. Всмоктування фолієвої кислоти порушують протизаплідні і протиепілептичні засоби (фенітоїн, фенобарбітал, примідон). Останні як індуктори метаболізму також прискорюють інактивацію фолієвої кислоти в печінці. Метотрексат і триметоприм інгібують дигідрофолатредуктазу.

Фолієва кислота активно транспортується через плаценту до плоду, створюючи концентрацію в його плазмі і еритроцитах відповідно в 5 і 2 рази вищу, ніж в плазмі і еритроцитах матері. Вітамін виділяється з грудним молоком у кількості 50-60 мкг / л.

### **Механізм дії, застосування**

ТГФ грає роль акцептора одноуглеродних залишків. Вони приєднуються до азоту в положенні 5 і 10 птеридина або утворюють місток між цими атомами азоту з формуванням нового п'ятичленного кільця.

Фолієва кислота каталізує багато біохімічних реакцій:

- перетворення гомоцистеїну в метіонін (5-СН<sub>3</sub> ТГФ віддає метил, використовуючи вітамін В<sub>12</sub> в якості кофактора);
- трансформацію серина в гліцин (ТГФ, приєднуючи групу СН<sub>2</sub> від серина, утворює 5,10-метіленТГФ, який бере участь в синтезі компонента ДНК - тимідинмонофосфата);
- метаболізм гистидина (ТГФ служить акцептором формілімінової групи при переході форміліміноглутамінової кислоти в глютамінову);
- включення атомів вуглецю в кільце пуринових підстав (гліцінамід рибонуклеотид приєднує групу -СНОт 5,10-метенілТГФ, 5-аміноімідазол-4-карбоксамід отримує групу -СНО від 10-формілТГФ).

Симптоми авітамінозу фолієвої кислоти: макроцитарна анемія, лейкопенія, діарея, втрата маси тіла. Неврологічні розлади обмежуються дратівливістю, сонливістю, погіршенням пам'яті.

Макроцитарна анемія у добровольців, які отримували їжу, позбавлену фолієвої кислоти, розвивалася через 10-12 тижнів - раніше, ніж при нестачі вітаміну В<sub>12</sub>.

У медичній практиці використовують синтетичний препарат фолієвої кислоти для прийому всередину. Вона входить також до складу багатьох полівітамінних засобів.

Для профілактики авітамінозу фолієву кислоту призначають недоношеним дітям, а також при вагітності, грудному і штучному вигодовуванні, парентеральному харчуванні, гемолітичній та залізодефіцитній анемії, прийомі антибіотиків і сульфаніламідів.

Лікувальне застосування фолієвої кислоти одночасно з ціанокобаламіном необхідно при макроцитарній анемії і спру.

При адекватному лікуванні фолієвою кислотою пацієнтів з макроцитарною анемією еритропоез нормалізується через 48 год, ретикулоцити з'являються через 3 доби. Крім того, значно зменшується концентрація вільного заліза в крові, припиняється діарея.

Макроцитарна анемія у хворих на цингу резистентна до лікування фолієвою кислотою і ціанокобаламіном.

Препарат фолієвої кислоти - кальцію фолінат вводять внутрішньом'язово і внутрішньовенно для корекції токсичних ефектів протипухлинного засобу метотрексату.

При прийомі всередину фолієва кислота малотоксична (не робить побічної дії в дозі 15 мг). Зрідка вона викликає диспепсичні розлади. Фолієва кислота послаблює протисудомний ефект протиепілептичних засобів, що може стати причиною судомних нападів у хворих на епілепсію. Кальцію фолінат протипоказаний при макроцитарній анемії, викликаній авітамінозом В<sub>12</sub>.

## **ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ**

Згортання крові (гемокоагуляції) при пошкодженні судинної стінки і утворення тромбу, який зупиняє кровотечу, забезпечується дуже складною багатоступеневою коагулянтною системою, в якій задіяні кілька факторів. Ця система функціонує за типом каскаду з посиленням на кожному етапі. Потенційна потужність коагуляційної системи така, що якщо б не було обмежуючих механізмів (антикоагулянтна система), то, будучи запущений по самому малому приводу, цей механізм протягом небагатьох секунд привів би до дисемінованого внутрішньосудинного згортання всієї крові. Тому життєво важливий процес тромбоутворення і зупинки кровотечі утримується в «розумних» межах за часом і протяжності настільки ж складною антикоагулянтною системою, що має свої блокуючі античипинник і механізм розчинення фібрину основи тромбу, - процесом фібринолізу. Далеко не всі деталі і «дійові особи» цих процесів вивчені, але те, що вже відомо, дозволяє регулювати згортання крові за допомогою лікарських засобів як в сторону відновлення або посилення тромбоутворення, так і (частіше) в сторону попередження тромбозу і активації механізму лізису тромбу. Ці дії можуть бути профілактичними або лікувальними і нерідко носять невідкладний і рятівний характер.

## **ЗАСОБИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ ЗГОРТАННЯ КРОВІ**

До таких засобів відносять препарати, що перешкоджають гемокоагуляції на різних стадіях процесу і лизуючі свіжоутворені тромби. Необхідність в таких засобах виникає найчастіше у хворих з серцево-судинної патологією (атеросклероз, порушення коронарного і мозкового кровообігу, кровопостачання нижніх кінцівок і т. П.), При опіках і обмороженнях, при пластичних операціях і після них (протези судин, клапанів серця і ін.), в найближчому післяопераційному періоді у хворих з ризиком тромбозу, при запаленні стінок вен, тромбоемболіях і при багатьох інших патологічних станах.

До лікарських засобів, що знижує згортання крові, можна від нести такі групи препаратів:

1) антиагрегаційні засоби, що діють на самому початковому етапі тромбоутворення; застосовуються в основному з профілактичною метою;

2) антикоагулянти прямої і непрямой дії, що перешкоджають формуванню фібрину – нитчатої основи тромбу;

3) фібринолітичні засоби прямого і непрямой дії, активуючі процес лізису тромбів.

### ***АНТИАГРЕГАНТИ***

Препарати, різними шляхами пригнічують індуковане пошкодження ендотелію агрегацію тромбоцитів або викликають розчинення агрегантів до стадії незворотного їх склеювання (антиагреганти і дезагреганти).

Вивчення початковій стадії (профази) гемокоагуляції показало вирішальне значення для неї найдрібніших клітин крові - тромбоцитів (Тц), яким властива досить складна організація, включаючи наявність на мембрані ряду специфічних рецепторів, здатність локально виділяти ряд біологічно активних речовин, взаємодіяти один з одним і з пошкодженої судинної стінкою.

Особливою властивістю Тц є дуже висока спорідненість до колагену і іншим субендотеліальним елементам стінки судин, які оголюються при пошкодженні ендотелію або розбіжності його клітин, до незмочуваним і позбавленим негативного заряду поверхонь. Ця властивість забезпечує Тц виняткову здатність адгезії (прилипання) до колагену пошкодженої ділянки судини. При цьому Тц розпластуються і випускають псевдоподії, якими можуть «зчіплюватися» один з одним і з судинною стінкою. Одночасно зростає проникливість мембран Тц і з них посилено виділяються АДФ, іони  $Ca^{2+}$ , серотонін, тромбоксан  $A_2$ , а також деякі фактори згортання, сорбованих на їх по поверхні Тц. Ці речовини впливають на рецептори інших Тц і втягують їх у процес освіти агрегантів; цей процес стає самопідтримуючим і швидко веде до утворення білого тромбу. Білі тромби характерні для артерій з відносно високим артеріальним тиском, вони перешкоджають нормальному кровотоку і ініціюють каскад гемокоагуляції з локальним випаданням ниток фібрину, осіданням в них еритроцитів і формуванням навколо осьового білого тромбу вже червоного тромбу. Утворення кінцевого тромбу дуже сприяють уповільнення кровотоку в судині і втрата еритроцитами «гнучкості» при проходженні через розгалуження дрібних судин (судин мікроциркуляції).

В судинах з фізіологічно уповільненим кровотоком, перш за все в венах, роль Тц менш значна, тут швидко втягується коагуляційний каскад, рясно випадають нитки фібрину, в них заплутуються еритроцити з невеликою домішкою Тц і відразу формується червоний тромб. Червоні тромби мають зазвичай більш подовжений вид (типу хвоста); такий «хвіст» може відриватися, з струмом венозної крові переноситися в легеневі артерії і викликати небезпечну для життя емболію. Особливо небезпечні в цьому відношенні червоні тромби, які виникають в варикозних розширених глибоких венах нижніх кінцівок.

На початку формування білого тромбу процес є оборотним, що створює передумови для його інгібування і профілактики закупорки судини за допомогою

лікарських речовин. Дія останніх націлене або на рецептори, через які в агрегацію залучаються все нові Тц, або на синтез хімічних чинників, які індукують агрегацію (більш перспективний шлях), і перетворення пристінкового тромбу на ділянці пошкодженого ендотелію (цю ділянку, як правило, невеликий) в закупорює судину. Ефективні антиагреганти і дезагреганти в плані профілактики тромбозу, так як на певній стадії і швидко оборотна агрегація переходить в необоротну з міцними зв'язками Тц один з одним і залученням до процесу їх скорочувального білка тромбостенина і констрикцією клітин. Як правило, втручання на пізній стадії формування тромбу за допомогою цих речовин малорезультативно, час виявляється втраченим. Проте вони корисні для попередження розростання тромбу, захоплюючого здорові розгалуження судин. Відомі і ймовірні мішені для лікарських речовин представлені на рис. 23. Вони дають основи для застосування окремих препаратів (їх арсенал невеликий) і для комплексного фармакологічного впливу.

### ***Ацетилсаліцилова кислота (аспірин).***

Антиагрегантний ефект препарату обумовлений пригніченням ферменту Тц циклооксигенази, який починає «каскад арахідонової кислоти». На різних етапах каскаду про роззуються простагландини, тромбоксани, простацикліни. Ці продукти синтезу мають різноспрямовану дію на функції гладком'язових клітин судів і порожнистих органів, на Тц і багато інших клітин, що беруть участь в згортанні, мікроциркуляції крові, запальних і алергічних реакціях. В процесі тромбоутворення найбільш «шкідливим» є тромбоксан  $A_2$ , для якого в мембранах Тц є спеціальні рецептори. Тромбоксан утворюється в активованих колагеном Тц і впливає на інші Тц, залучаючи їх в агрегацію. Ацетилсаліцилова кислота зупиняє синтез тромбоксану, але, на жаль, одночасно припиняється утворення його антагоністів - простацикліну і простагландинів  $E_2$  і ін. Тромбоксан  $A_2$  проявляє два види дії:

- 1) різко стимулює агрегацію тромбоцитів;
- 2) спазмує дрібні судини, сповільнюючи в них кровотік, що є додатковою умовою тромбоутворення.

Ацетилсаліцилова кислота необоротно блокує циклооксигеназу-1 і надає на агрегацію тромбоцитів стійкий ефект - не менше 3-4 діб після прийому; відновлення агрегації, мабуть, пов'язано з надходженням з кісткового мозку нових порцій Тц (тривалість життя цих клітин 6-10 днів). Препарат проявляє антиагрегантну дію в малих дозах, і їх збільшення не тільки не потрібно, але і недоцільно, так як в більш високих дозах він починає гальмувати синтез корисного простацикліну в ендотелії, який протидіє агрегації Тц. Вплив препарату на циклооксигеназу ендотелію триває трохи більше доби, а сам фермент стійкіше до блокади аспірином. Тому оптимальними вважають дози ацетилсаліцилової кислоти як антиагрегантного препарату в межах від 01-025 г 1 раз в день (при порушеннях мозкового кровообігу) до 0,3-0,325 г також 1 раз в день (нестабільна стенокардія, профілактика по повторних інфарктів).

*Показання до застосування:* профілактика тромбозів коронарних судин при нестабільній стенокардії, реабілітаційний період після інфаркту міокарда; попередження тромбозів при атеросклеротичному ураженні мозкових судин,



судин нижніх кінцівок; стан після гемотрансфузії; екстра корпоральний кровообіг, гемодіаліз; стан після пластики судин, клапанів серця, інші складні пластичні операції.

Приймати препарат доводиться довго, часто роками, і проблемою стає ульцерогенний вплив на слизову шлунка і дещо слабше - кишечника, можливі геморагічні ускладнення (кровотечі), алергічні реакції.

*Протипоказання.* Деякі фірми випускають лікарські форми ацетилсаліцилової кислоти, розраховані на всмоктування в кишечнику, проте наявність виразкової хвороби навіть в анамнезі є протипоказанням до його призначенням. Протипоказаний він і при вагітності, а також при підвищеній до нього чутливості (відзначається при астмі та інших алергіях).

**Тиклопідин (тінілід) і клопідогрель (плавікс)** мають здатність гальмувати фази адгезії і оборотної агрегації Тц, індуковані АДФ. Необоротно блокують АДФ рецептори на мембрані Тц, знижують вміст іонів кальція в цитоплазмі, попереджають активацію глікопротеїнових (ІІЬ / ІІІа) рецепторів (GР<sub>ІІЬ / ІІІа</sub>) мембрани Тц, з якими зв'язується фібриноген, в результаті не відбувається утворення фібриногенових містків між Тц, НЕ формується тромбоцитарний тромб. На синтез простагландинів (і тромбокса на А<sub>2</sub>) не впливають.

*Показання до застосування:* профілактика тромбозу артеріальних судин при ішемічній хворобі серця, порушеннях мозкового кровообігу, облітеруючих захворюваннях нижніх кінцівок, діабетичній ангіопатії, а так само при аортокоронарному шунтування і стентуванні коронарних артерій. Особливо корисні ці препарати хворим, яким протипоказана ацетилсаліциловою кислота.

Призначають препарати всередину в таблетках, підтримуюча доза тиклопіди на 250 мг 1-2 рази на добу; клопідогрелю - 75 мг 1 раз на добу. Обидва препарати є проліками, активні метаболіти утворюються в печінці (клопідогрель - один з активних метаболітів тиклопидина). Антиагрегантну дію розвивається повільно і досягає максимуму через 4-5 днів.

Тц через особливі рецептори взаємодіють з колагеном, оголюється в результаті дефекту ендотелі судини і прилипають до нього (адгезія). Вони утворюють псевдоподії, якими склеюються один з одним (агрегує). Колаген викликає звільнення тромбоксану А<sub>2</sub>, (Тх А<sub>2</sub>) серотоніну, АДФ. На мембранах Тц є множинні рецептори для колагену, серотоніну, АДФ, тромбоксану А<sub>2</sub>, тромбіну, фібриногену, фактора активації Тц, через які різко стимулюється агрегація тромбоцитів і утворення білого тромбу. Спочатку оборотна агрегація, після скорочення (ретракції) клітин стає незворотною

*Протипоказання.* Препарати не слід призначати вагітним і годуючим матерям, при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, при інших станах із загрозою кровотечі, при геморагічних (!) Інсультах, недо статочно печінки і при підвищеній до них чутливості.

*Побічні ефекти:* нудота, біль в епігастральній ділянці, діарея, агранулоцитозія і тромбоцитопенія, шкірні висипи. Найбільш типовими є гемороїдальні ускладнення - кровотечі (у 5% хворих). Клопідогрел переноситься краще, ніж тиклопідин, побічні ефекти викликає рідше, останнім часом ви тісняться тиклопідин з клінічної практики. Може використовуватися в комбінації

з ацетилсаліциловою кислотою. Більш високою антиагрегантну активність і швидким початком дії мають нові фторовані похідні аналогів тиклопидина: *прасугрел (еффіент)* і *тікагрелор (брілінта)*.

**Дипіридамол (курантил)** і **пентоксифілін (трентал)** мають антиагрегантну помірну судинорозширювальну дію. Обидва ефекти ДИПРИДИЛУ пояснюються інгібуванням ферментів аденозіндезамінази (АДА) і фосфодіестерази (ФДЕ). Гальмування АДА попереджає руйнування важливого антиагрегантного і судинорозширювальний фактора аденозину, а ФДЕ призводить до накопичення цАМФ і зниження концентрації іонів кальцію в клітинах. Дія пентоксифіліну пов'язана з пригніченням фосфодіестерази в клітинах, покращанням еластичності мембран еритроцитів і прохідності ними судин мікроциркуляції.

За антиагрегантну дію препарати поступаються ацетилсаліцилової кислоті, тиклопидину, клопідогрель. Застосовуються при хронічних порушеннях мозкового кровообігу (профілактика інсультів), після операцій на периферичних судинах, протезування клапанів серця, при гемодіалізі. Можуть викликати головний біль, зниження артеріального тиску, феномен «обкрадання» (перерозподіл кровотоку в неішемізовану зону), що небезпечно при ішемічній хворобі серця, ішемічних порушеннях мозкового кровообігу.

**Абциксимаб (реопро)** і **ептифібатид (інтегрин)** відносяться до нової групи антиагрегантів - блокаторів глікопротеїнових ІІb / ІІІ-рецепторів (GP ІІb / ІІІa) мембрани Тц. Абциксимаб отриманий імунологічним методом і має антитіла до ІІb / ІІІa-рецепторів; ептифібатид - синтетичний циклічний пептид, конкурентний блокатор цих рецепторів. Препарати селективно блокують ІІb / ІІІa-рецептори Тц, перешкоджають їх зв'язування з фібриногеном, гальмують формування містків між суміжними Тц і таким чином пригнічують кінцевий етап агрегації. Діють значно ефективніше, ніж інші антиагреганти.

**Показання до застосування:** попередження тромбозів при чрезшкірних коронарних втручаннях, ангіопласичних операціях (аортокоронарне шунтування і ін.); гострий інфаркт міокарда (в комбінації з гепарином), постінфарктний період, нестабільна стенокардія (в комплексній терапії). Вводять препарати внутрішньовенно спочатку струмно, потім крапельно протягом 12 год і більше (ептифібатид - до 72 год). Антиагрегантний ефект розвивається швидко; дію препаратів нетривалий, агрегація Тц відновлюється через 18-24 год після припинення інфузії абциксимаба і через 6-12 год - ептифібатіда.

**Побічні ефекти:** кровотечі, тромбоцитопенія, зниження артеріального тиску, алергічна реакції.

Дуже велике значення надають боротьбі з тромбозами на їх початкових стадіях, і антиагрегантам різного характеру тут належить провідна роль. Крім цих препаратів, показані засоби, що поліпшують реологічні властивості (плинність) крові. Таку властивість має пентоксифілін. У лікарняних умовах з тією ж метою можуть застосовуватися плазмозамінники з групи декстранів (*реополіглокін, поліглокін* і ін.).

## **АНТИКОАГУЛЯНТИ**

Препарати, здатні безпосередньо гальмувати ферментативні реакції в каскаді гемокоагуляції або діяти опосередковано за рахунок пригнічення синтезу факторів згортання в печінці.

Гемокоагуляційний каскад крові являє собою дуже впорядкований послідовний ланцюг ферментативних (протеолітичних) реакцій, в якій беруть участь численні фактори згортання з обов'язковим залученням на ряді етапів іонів  $Ca^{2+}$ . Пусковим фактором є тромбопластін, що звільняється при пошкодженні тканин, Тц, еритроцитів. Суть кожного етапу гемокоагуляції полягає в перекладі неактивних факторів в активні, після чого вони здійснюють наступний етап процесу. Кінцевим підсумком є формування активного тромбіну з його впливом на фібриноген, який пре обертається в нерозчинні нитки фібрину. Останні випадають в місці пошкодження судини, в них «заплутуються» формені елементи крові, і утворюється тромб.

Залежно від механізму і умов дії розрізняють:

- прямі антикоагулянти - їх ефект настає дуже швидко в результаті прямої інактивації того чи іншого чинника, вони активні як в організмі, так і в пробірці (гепарин, гірудин, натрію цитрат);

- непрямі антикоагулянти - діють тільки в організмі, повільно, але триваліше шляхом гальмування в печінці синтезу факторів згортання крові, не впливають на згортання крові в пробірці (варфарин, аценокумарол, фе ніндіон).

**Гепарин** . Нормальний фізіологічний антикоагулянт, постійно присутній в судинах і тримає «під контролем» систему згортання, попереджаючи її включення за випадковим або малозначущими приводів, утримує в раціональних межах часу і масштабу процес гемокоагуляції. Природний гепарин не є однорідною речовиною, це - суміш сірчаноокислих ефірів мукополісахаридов різної молекулярної маси (від 2000 до 30 000 Да).

Гепарин виробляється переважно огрядними клітинами пухкої зі сполучної тканини і базофільними лейкоцитами і може депонуватися в різних органах. У звичайному комерційному гепарині лише 1/3 молекул має антикоагулянтними властивостями, інші, по суті, - баласт, з яким пов'язані можливі алергічні реакції. Гепарин випускають у вигляді натрієвої солі, він піддається біологічній стандартизації, оскільки склад суміші молекул при його отриманні виявляється різним. Згідно міжнародному стандарту, в 1 мг препарату повинно бути 130 ОД.

В даний час перевагу віддають низькомолекулярних фракцій гепарина (молекулярна маса 2000-6000 Так), які мають високу біодоступність, більш вираженим, стабільним і тривалим антикоагулянтним ефектом, дають менше ускладнень, в першу чергу алергічного характеру, - *еноксапарин натрію (клексан, анфібра)*, *надропарин кальцію (фраксіна рин)*, *далтепарин натрію (фрагмін)* і ін. Отримують їх шляхом деполімеризації природного гепарину. Випускають в спеціальних шприцах-дозаторах разового використання по 0,2-1 мл з вмістом антикоагулянту 10 тис. МЕ в 1 мл.

Полісахаридні ланцюжка гепарину несуть на собі безліч негативних зарядів сірчаної кислоти - це найсильніша органічна кислота з усіх відомих.

Вважають, що в судинах гепарин покриває мономолекулярним шаром звернену в просвіт поверхню ендотелію, повідомляючи їй додатковий і сильний електронегативний заряд, що перешкоджає адгезії Тц і утворення мікро тромбів, і що це - ще одна захист від неконтрольованого згортання крові. Механізм дії гепарину складний, сам він власне антикоагулянтним дією не володіє. Функція його полягає в зв'язуванні фрагмента молекули (12-16 сульфатованих моносахаридів в складі ланцюжка) з білком крові - антитромбіном III. Цей специфічний білок переходить з неактивної форми в активну і в складі комплексу з гепарином блокує протеолітичну здатність факторів згортання на різних етапах коагуляційного каскаду (див. Рис. 24).

Результатами цього є:

- інактивація Ха, I Ха, X I а, X II а й V I а активованих факторів згортання;
- блокування протеолітичної активності тромбіну (фактор II а) і фактора XIII, що забезпечують перетворення фібриногену в фібрин і стабілізацію фібрину.

Однак найбільш сильно інактивуються комплексом антитромбін III - гепарин фактори Ха (низькомолекулярні фракції гепарину) і II а (Високомолекулярні фракції).

Найбільш надійно гепарин пригнічує згортання крові у венах. Він попереджає як локальне утворення тромбів, так і дисемініроване всередині судинне згортання.

Гепарин є *найбільш* надійним і чинним дуже швидко антикоагулянтом. Після одноразового введення у вену ефект розвивається майже відразу і триває 8-12 год.

Еноксапарин і фраксипарин вводять підшкірно, причому оптимальної областю ін'єкції вважають підшкірну клітковину передньої стінки живота (шкірну складку відтягують двома пальцями і тримають до кінця введення, голку направляють перпендикулярно), при цьому ефект триває до 18 год, а пік дії (максимальна концентрація в крові) досягається через 3 год після ін'єкції. Ці препарати досить вводити 1-2 рази на добу.

Гепарин натрію застосовують у гострих випадках внутрішньовенно по 15-20 тис. ОД (гострий інфаркт міокарда), а в критичних ситуаціях (тромбоемболія легеневої артерії) - 40-60 тис. ОД; потім переходять на підшкірне введення по 5-10 тис. ОД кожні 4 год. Перші порції гепарину можуть вливатися і крапельно. Вважають, що мінімальна доза гепарину, що проявляє антикоагулянтний ефект, становить 35 ОД / кг. За один-два дні до відміни гепарину добову дозу поступово знижують на 2500-5000 ОД при кожній ін'єкції, без збільшення інтервалів між введеннями. Це попереджає можливу реакцію віддачі у вигляді гіперкоагуляції при раптовій відміні препарату.

Показаннями для застосування гепарину є:

- 1) тромбоз коронарних судин, ускладнений інфарктом міокарда;
- 2) тромбофлебіти; профілактика тромбоемболій у хворих з емболіями в анамнезі при операціях і в найближчому післяопераційному періоді;

3) великі ортопедичні операції; операції на серці та судинах - про профілактичних за 1-2 год до операції, потім кожні 8-12 годин протягом періоду іммобілізації, як правило, не менше 7 днів;

4) операції гемодіалізу і при екстракорпоральному кровообігу;

5) тромбофлебіти поверхневих вен ніг - гепарин в формі мазі, що наноситься двічі на добу під добре перфоровані покриття з поліетилену і нетуге бинтування.

При застосуванні гепаринів з профілактичною метою особливе значення надається його впливу на фактор Ха, інактивація якого має ключове значення, так як далі починається прискорюється процес гемокоагуляції на кожному з наступних етапів. Цей фермент, на щастя, проявляє особливу чутливість до комплексу гепарин - антитромбін III і блокується відносно малими дозами антикоагулянту. Як зазначалося, особливо активні щодо його низькомолекулярні фракції препарату. Засобом вибору для профілактичної терапії є еноксапарин 100 МО / кг (1 мг / кг) 1-2 рази на добу або надропарин кальцію 86 МО / кг 2 рази на добу.

Оптимальним і обов'язковим критерієм достатності (і відсутності надмірності) антикоагулянтної дії гепарину, еноксапарину і фраксипарин є активований (часткове або парціальний) тромбoplastиновий час (АЧТЧ), яке рекомендується підтримувати на рівні, який перевищує норму в 1,5-2,5 рази, в залежності від стану хворого і мети застосування.

*Ускладнення при використанні гепарину.* Основне і найбільш тривожне - кровотечі, обумовлені недостатньо обґрунтованим дозуванням, поганим гемостазом в ході операції і іншими важко прогнозованими причинами. Як антидот гепарину використовують поліпептид з позитивним зарядом, який пов'язує в крові заряджені негативно молекули гепарину, - *протаміну сульфат*. Він випускається спеціально для цієї мети в ампулах і повинен бути під рукою при лікуванні гепарином, еноксапарином, фраксипарин. Застосовують його з розрахунку 1 мг протаміну на 1 мг введеного раніше гепарину (близько 130 ОД). Дія антидоту проявляється відразу і триває приблизно 2 ч. Зазвичай початкові дози становлять 50 мг, при триваючому кровотечі введення повторюють у тій же дозі, але не перевищуючи максимальну дозу в 150 мг протягом 1 ч. Добові дози визначені в 5-8 мг / кг не менш ніж у 2 прийоми з інтервалом (інтервалами) в 6 ч. Контроль за АЧТЧ обов'язковий.

Кровотечі як ускладнення гепаринотерапії частіше спостерігаються у жінок і хворих з нирковою недостатністю. Еноксапарин і фраксипарин рідше викликають це ускладнення. З інших побічних ефектів слід мати на увазі минуца тромбоцитопенія (у 25% хворих) і її важку форму (у 5%). До гепарину, рідше - до його низькомолекулярних фракцій, може спостерігатися підвищена чутливість. Тому препарати повинні обережно призначатися хворим з алергічною налаштованістю. У осіб з генетично зумовленим дефіцитом антитромбіну III препарати не надають антикоагулянтного ефекту.

*Протипоказання.* Гепарин протипоказаний хворим з кровотечами, геморагічним діатезом, гемофілією, тромбоцитопенією, важкої гіпертонією, геморагічними інсультами, інфекційний ендокардит, активний туберкульоз,

виразковою хворобою. Вагітним його призначають тільки за життєвими показаннями. Низькомолекулярні фракції протипоказані вагітним, особливо в I триместрі.

**Гірудин, бівалірудин (ангіокс).** Протеолітичний фермент слинних залоз п'явок гірудин володіє унікальною здатністю специфічно пригнічувати тільки активований тромбін (фактор II a), в тому числі в тромбах. Його дія не залежить від наявності антитромбіну III. Медичні п'явки застосовуються з глибокої давнини для лікування поверхневих тромбофлебітів вен нижньої кінцівки. Отримання гирудина з природних джерел в відчутних кількостях нереально; Зараз синтетичним шляхом отримують поліпептидний аналог гирудина - **бівалірудин (ангіокс)**. Він увійшов в медичну практику як альтернатива гепарину при операціях на серці та судинах, а також у випадках тромбоцитопенії, спричиненої гепарином. Вводять препарат внутрішньовенно. Як і раніше в медицині користуються п'явками (гірудотерапія). Інтерес до гірудотерапії зріс в зв'язку з відкрилася можливістю використання протизапальних, розсмоктуючих властивостей біологічно активних ферментів п'явок крім гирудина.

**Дабігатрану етексилат (прадакса)** - антикоагулянт прямої дії, призначений для перорального застосування. Безпосередньо пригнічує тромбін (фактор II a) і перешкоджає перетворенню фібриногену в фібрин. Є пролікама, в плазмі крові швидко гідролізується і перетворюється в активну речовину дабігатран. Застосовується для профілактики тромбоемболічних ускладнень (тромбоемболії легеневої артерії, інсульту і ін.) При фібриляції передсердь і після операцій на тазостегновому суглобі в якості альтернативи антикоагулянтів непрямої дії варфарину. Призначається всередину в капсулах по 150 мг 2 рази на добу. Подовжує час згортання крові (АЧТЧ), регулярного контролю показників згортання крові не вимагає.

**Побічні ефекти** : кровотеча, нудота, блювота, діарея, підвищення активності трансаміназ і рівня білірубину в плазмі крові.

**Ривароксабан (Ксарелто)** - антикоагулянт прямої дії для перорального застосування. Селективно інгібує фактор згортання крові Ха і гальмує перехід протромбіну в тромбін. Застосовується для профілактики інсульту та артеріальних тромбоемболій при фібриляції передсердь і після ортопедичних операцій; лікування венозного тромбозу та тромбоемболії. За ефективність і безпеку застосування перевершує низькомолекулярні гепарини.

Призначають для профілактики тромбоемболічних ускладнень всередину в таблетках по 20 мг 1 раз на добу, для лікування тромбозу і тромбоемболії - по 15 мг 2 рази на добу. Не вимагає контролю показників згортання крові.

**Побічні ефекти:** може викликати кровотечу, нудоту, рідше головний біль, жовтяницю.

**Наптрію цитрат** використовується практично тільки для консервування крові. Цитратний аніон пов'язує в важко диссоційовану сіль іони кальцію, виводячи з реакцій цей необхідний учасник гемокоагуляції. В консервованій крові цитрат знаходиться в деякому (що гарантує) надлишку, тому при масивних гемотрансфузіях він починає відчутно пов'язувати також іони кальцію власної крові хворого. В результаті порушуються не тільки згортання крові, а й інші

кальційзалежні процеси, в тому числі знижуються скоротність міокарда, судинний тонус. Для попередження і лікування цих ускладнень гемотрансфузії доцільно компенсувати зрушення внутрішньовенним введенням невеликих кількостей розчину кальцію хлориду.

### ***Антикоагулянти непрямої дії.***

До них відносять синтетичні речовини - похідні кумарину - *варфарин*, *аценокумарол* (*синкумар*) - і індандіону - *феніндіон* (*фенилин*). Їх називають також антагоністами вітаміну К. Механізм протизсідної дії полягає в інгібуванні ферменту печінки епоксидредуктази, необхідного для утворення активної форми вітаміну К - гідрохінону. Вітамін К-гідрохінон активує в печінці карбоксилазу - фермент, який здійснює карбоксилювання (включення  $CO_2$ ) кількох залишків глутамінової кислоти білків синтезуються факторів згортання II, VII, IX, X. При цьому сам вітамін К переходить в неактивну форму - епоксиду. Антикоагулянти цієї групи виступають в якості конкурентних антагоністів вітаміну К, вони виключають його участь в циклічній реакції (блокують його реактивацію в цьому процесі). Функція ферменту карбоксилази стає неможливою. В результаті утворюються неповноцінні фактори, які не здатні брати участь в коагуляційному каскаді. В першу чергу проявляється гальмування синтезу факторів VII і IX, в подальшому - II і X, т. Е. Раніше і сильніше страждає утворення активного тромбoplastину, що запускає каскад, потім вже ключового фактора X і протромбіну.

Відповідно до механізму дії непрямі антикоагулянти ефективні тільки в організмі. Препарати діють не відразу, оскільки в крові фактори згортання вже є, причому елімінуються вони досить повільно (наприклад,  $T_{1/2}$  фактора VII становить 6 год, а протромбіну - 60 год). Латентний період у різних препаратів становить 24-72 год, зате ефект зберігається протягом декількох діб. Непрямі антикоагулянти добре і майже повністю всмоктуються в шлунково-кишковому тракті, в плазмі крові значна частка їх зв'язується альбуміном. У печінці вони піддаються біотрансформації (найменше - аценокумарол) і виділяються з сечею. Вони добре проникають через плацентарний бар'єр і можуть викликати крововилив у плода, в зв'язку з чим *протипоказані* при вагітності і годуванні. Внаслідок тривалої дії і щодо повільне виведення при лікуванні даними засобами (частіше застосовується варфарин) легко розвивається функціональна і матеріальна кумуляція, що потребує відповідного догляду дозування як на початку лікування, так і при підтримці ефекту, а також контролю за згортанням крові.

Критерієм ступеня антикоагуляційного ефекту служить протромбіновий час (час згортання плазми крові в секундах), що визначається за Квіку.

Час кровотечі - критерій для гепарину - під впливом непрямих антикоагулянтів не змінюється. Завдання полягає в тому, щоб обережно збільшити тривалість протромбінового часу в 2-3 рази (до 25-30% норми) і утримувати його на цьому рівні протягом усього курсу терапії (іноді - роками). Це досягається індивідуальним дозуванням під контролем АЧТЧ. Останнє визначають щодня в перші дні терапії, потім 1-2 рази в тиждень. Після

досягнення потрібного плато і надійного утримання на ньому - 1 раз на місяць або в кілька місяців, на розсуд лікаря. Для більш певного кількісного позначення ефекту за пропозицією ВООЗ рекомендовано стандартизувати метод і оцінювати стан згортання крові з використанням міжнародного індексу чутливості (МІЧ) тромбoplastина, а протромбіновий тест висловлювати в показнику міжнародного нормалізованого відношення (МНО). Таке дослідження, а також підбір і коригування доз варфарину проводить фахівець-гематолог.

У невідкладних ситуаціях (тромбоемболії, інфаркт міокарда, ішемічний інсульт та ін.) Антикоагулянти непрямої дії по швидкості, надійності і керуваності ефектом сильно поступаються гепарину. Їх місце в антикоагуляційній терапії - попередження тромбоутворення при хронічній патології.

Основними показаннями до призначення є:

- лікування тромбофлебіту, попередження тромбоемболій;
- профілактика тромбозу коронарних і мозкових артерій, в тому числі у осіб, які перенесли інфаркт або інсульт;
- профілактика тромбозів після пластики судин, серцевих клапанів, після інших складних операцій на серці та судинах в порядку заміни антикоагулянтів прямої дії, що застосовуються в гострому періоді, і переходу на тривале лікування;
- профілактика тромбозів і тромбоемболій при ревматичних пороках серця.

*Протипоказання до застосування* непрямих антикоагулянтів ті ж, що і для гепарину. Їх не можна призначати паралельно з гепарином і з обережністю призначати (під гематологічним контролем) спільно з антиагрегантами. Недостатність жиророзчинних вітамінів К (в їжі, при захворюваннях печінки) також є протипоказанням, як і виражена недостатність функцій печінки і нирок. Слід мати на увазі, що антикоагулянти непрямої дії вступають в складне фармакокінетична взаємодія з багатьма лікарськими засобами. Це вимагає обережності і коригування доз при спільному їх застосуванні.

*Побічні ефекти* : кровотеча, діарея, порушення функції печінки, алергічні реакції, рідко некроз шкіри. При проведенні лікування, крім періодичного визначення протромбінового часу, необхідно стежити за можливою появою еритроцитів в сечі, кровоточивістю ясен (при чищенні зубів), кровотечами з носа, крововиливами в підшкірну клітковину при легких ударах, здавленні; за іншими проявами геморагічного діатезу. Для зупинки кровотеч слід вводити водорозчинний аналог вітаміну К<sub>3</sub> - *менадіона натрію бісульфіт* ( *вікасол* , *вітамін К<sub>3</sub>* ), комплекс вітамін К-залежних факторів згортання (*протромплекс 600*), що містить II, VII, IX та X фактори.

Серйозним аргументом на користь призначення антикоагулянтів непрямої дії є високий рівень протромбіну і фібриногену в крові.

### **Фібринолітичні засоби**

Речовини природної природи, прямо беруть участь в лізісі свіжоутвореного тромбу або активують плазміноген крові.



Фибринолітична система призначена для запобігання (разом з іншими античинниками) від внутрішньосудинного згортання крові, обмеження процесу тромбозу і відновлення прохідності судини, після того як кровотеча припинилася. Основний учасник процесу - *плазмін*, або *фібринолізин* (терміни рівнозначні), - постійно присутня в крові в неактивній формі, але під впливом активаторів переходить в активний протеолітичний фермент, для чого від плазіногену потрібно відщипити фрагмент і відкрити його активний центр. Таку ж дію можуть надавати і інші протеолітичні ферменти - трипсин, хімотрипсин, урокіназа, фермент стрептококів стрептокіназа (рис. 25).

Протеолітичну дію фібринолізину проявляється в лізисі свіжоутворених ниток фібрину в тромбі, що формується, до розчинних фрагментів. Продукти деградації фібрину гальмують полімеризацію його мономерів і формування тромбопластина. Фибринолізин надає розсмоктуючу дію тільки на свіжі тромби до ретракції (стиснення) фібрину.

**Фибринолізин (плазмін).** У вигляді профермента отримують з плацентарної крові і переводять в активну форму за допомогою трипсину. Застосування його як засіб профілактики і лікування тромбозів зараз майже скрізь зупинено в зв'язку із занадто широким (не тільки в місці тромбозу) системною дією і великим числом побічних реакцій. Місцеве ж використання в розсмоктуючих очних плівках і для очищення поверхні рани від нежиттєздатних некротичних тканин, які є живильним середовищем для мікроорганізмів, триває.

*Активатори плазіногену.* Саме вони в даний час розглядаються в якості основних засобів проведення фібринолітичної терапії. Для цієї мети запропоновані і використовуються *алтеплаза (актилізе)*, *тенектеплаза (металізе)*, *урокіназа*, *проурокіназа (Пуролаза)*, *стрептокіназа*.

Найбільші надії пов'язують з природним тканинним активатором плазіногену ( $t - PA$ ), який звільняється в основному ендотелієм судин в місці утворення тромбу. Він переводить профермент в активний плазмін в самому формує тромбі, маючи на увазі в тому місці, де це і необхідно. Цей фактор отримують методом генної інженерії і випускають у вигляді препаратів алтеплази і тенектеплази. Передбачалося, що препарат не буде приводити до системної активації профермента і ризик ускладнень зведеться до мінімуму. Не можна сказати, що ці надії повністю виправдалися, хоча частота геморагічних ускладнень і алергічних реакцій у порівнянні з іншими активаторами, тим більше фібринолізином, все ж менше. Тенектеплаза має більшу вибірковість дії на фібрин тромбу, стійка до інгібіторів активатора плазіногену, діє триваліше.

Урокіназа утворюється в нирках, по-видимому, для попередження тромбоутворення в судинах ниркових клубочків при згущенні крові після фільтрації її рідкої частини. У дуже невеликих кількостях вона виділяється з сечею (отримують з культури клітин нирок людини). У крові надає пряму підвищення продуктивності лікарських на плазіноген, не володіє фібріноспецифічності. Проурокінази (попередник урокінази) - рекомбінантний препарат, має більшу вибірковість по відношенню до фібрину тромбу. Таким же дією володіє фермент стрептокіназа, отриманий з культури бета-гемолітичного

стрептокока. Препарат стрептокінази в 5-10 разів дешевше інших активаторів плазміногену. Вводяться все активатори плазміногену внутрішньовенно крапельно, але оптимальним вважають ін'єкцію через катетер в область локалізації тромбу, якщо це технічно доступно. Дозуються урокіназа, проурокіназа і стрептокіназа в ОД, алтеплаза і тенектеплаза - в мг. Визначення конкретних показань, дозування і саме застосування здійснюють фахівці-кардіологи або досвідчені реаніматологи.

*Показаннями до застосування активаторів плазміногену є:*

- інфаркт міокарда в гострій фазі (в складі комплексної терапії);
- гостра і рецидивна емболія легеневої артерії та її гілок;
- здійснення реканалізації артеріовенозних шунтів, інших пересаджених судин, протезів;
- тромбоз і емболія периферичних артерій, тромбоз глибоких вен (таза, кінцівок);
- в офтальмології (місцеве застосування) - тромбоз центральних вен сітківки, що завершилося крововилив в передню камеру ока, склоподібне тіло.

Тромболітична терапія ефективна лише в фазу формування тромбу до завершення полімеризації фібрину і ретракції згустку. Стосовно до інфаркту міокарда включає період від 30 хв до 6 год після появи симптомів; менш надійно, але можливо позитивну дію і в інтервалі між 6 і 12 ч. Приблизно такі ж терміни ефективності тромболітичної терапії і за іншими показниками. Результати в цілому оцінюють досить високо, причому для неї не вбачають вікових меж. Разом з тим це невідкладна терапія, яка повинна виконуватися лікарем високої і спеціальної кваліфікації.

Після її закінчення показано застосування гепарину з подальшим переходом на непрямі антикоагулянти.

*Ускладнення тромболітичної терапії* можуть бути серйозними. Перш за все це кровотечі, нерідко приховані, найбільш небезпечні - внутрішньочерепні (близько 0,5% випадків). При використанні стрептокінази - часті алергічні реакції (гіперемія, висип, лихоманка, діарея, болі в животі, хребті, бронхоспазм, рідко - анафілактичний шок), гостра гіпотензія (до 10% випадків). Урокіназа і проурокіназа не володіють антигенними властивостями, вони невеликі у алтеплази і тенектеплази. Іноді виникають так звані реперфузійні аритмії при інфаркті і відновленні кровотоку в раніше тромбірованном судині.

*Основними протипоказаннями до тромболітичної терапії є:* інсульт в попередні 2 міс., Нейрохірургічні операції і травми черепа протягом останніх 6 тижнів., Активну або недавню кровотеча різної локалізації, виражена гіпертензія (АТ вище 180/110 мм рт. Ст.), Артеріовенозні дефекти і аневризми, серйозні операції, біопсії, травми в останні 2 тижні., мерехтіння передсердь при мітральному порозі, активний туберкульоз, перша половина вагітності, менструація.

## ЗАСОБИ, ЩО ПІДВИЩУЮТЬ (ВІДНОВЛЮЮТЬ) ЗГОРТАННЯ КРОВІ

Для профілактики і лікування гострих і хронічних кровотеч і кровоточивості вдаються до призначення засобів, що підсилюють гемостаз. Порушення гемостазу можуть виникати внаслідок генетично обумовленого дефіциту факторів згортання крові (гемофілія та ін.), Різкої активації процесів фібринолізу, придушення адгезії і агрегації Тц, після травматичних операцій, особливо на легких і органах малого тазу, при захворюваннях печінки, білковому голодуванні, шоці, променевої хвороби, інтоксикаціях, під впливом ряду лікарських речовин.

Як гемостатичних речовин використовують такі групи препаратів.

### 1. Коагулянти:

- прямої дії для місцевого застосування - препарати *тромбіну* і *фібриногену*, губка гемостатична, що містить тромбін + фібриноген (Тахокомб);
- непрямой дії - препарат вітаміну К *менадіона натрію бісульфіт* (*вікасол*).

2) Фактори згортання VIII і IX застосовуються для лікування спадкових захворювань - гемофілій А і В (відповідно); призначаються, дозуються і контролюються тільки професіоналами-гематологами.

3) Інгібітори фібринолізу - амінокапронова кислота, транексамова кислота, Амінометилбензойная кислота (амбен), апротинін (контрикал, трасилол, гордокс, інгітріл, апротекс).

4) Інші гемостатичні засоби системної дії - етамзілат ( дицинон), серотонін,

5) Гемостатичні засоби рослинного походження - настоянки, екстракти і настої лагохилуса, водяного перцю, родовика, арніки, калини, кропиви та інших рослин.

## КОАГУЛЯНТИ ПРЯМОЇ І НЕПРЯМОЇ ДІЇ

Препарати кінцевого ланки коагуляційного каскаду або забезпечують синтез факторів згортання.

**Тромбін і фібриноген** . У вигляді порошку *тромбін* отримують з плазми людської крові в формі протромбіну, який штучно активується тромбопластином і іонами Са<sup>2+</sup> (останні знаходяться і в готовому препараті). Він перетворює фібриноген у фібрин-мономер і активує фібринстабілізуючий фактор (XIII). Останній викликає полімеризацію фібрину, який і утворює основу червоного тромбу. Тромбін володіє дуже потужним і швидким ферментативною дією; парентеральне введення його неприпустимо, так як він викликає згортання крові в судинах і множинні тромбози.

Випускається у вигляді порошку у флаконах, які містять в своєму складі не менше 125 одиниць активної речовини, або в ампулах по 10 мл. Перед застосуванням порошок розчиняють фізіологічним розчином.

Застосовується тільки місцево у вигляді змочених розчином серветок. Накладають або наносять шаром на кровоточить тканину при операціях на паренхіматозних органах (зазвичай - печінка), кровотечах з кісткової тканини, ясен, особливо у хворих з порушенням згортання крові.

*Фібриноген* отримують з плазми донорської крові та випускають у формі гемостатичну губки в комбінації з тромбіном (*Тахокомб*). При нанесенні на поверхню, що кровоточить фібриноген під впливом тромбіну швидко формує тромб, і кровотеча зупиняється.

*Протипоказання до застосування:* тромбоз, післяопераційні тромбози, інфаркти міокарда, декомпенсація серця.

**Менадіона натрію бісульфіт (вікасол)** - водорозчинний аналог жиророзчинних вітамінів К<sub>1</sub> позначається як вітамін К<sub>3</sub>. В організм вітамін К надходить з двох джерел: у великих кількостях він міститься в зеленому листі овочів (вітамін К<sub>1</sub> (або *фитоменадион*) і синтезується бактеріями кишечника (вітамін К<sub>2</sub>, або *менахінон*). Власне, вітамін К - збірна назва для групи похідних нафтохінону з однаковими функціями (вітаміни К<sub>1</sub>-К<sub>7</sub>). Всмоктування вітаміну вимагає обов'язкової участі жовчних кислот і може сильно страждати при різних захворюваннях печінки. Дефіцит його часто виникає на тлі парентерального харчування, комплексної антибіотикотерапії. Вітамін К бере участь у синтезі багатьох факторів крові; II, VII, IX, X. Порушення його функції і надмірний дефіцит цих факторів найчастіше виникають в результаті передозування непрямих антикоагулянтів. Він часто зустрічається і у новонароджених, особливо при недоношеності. Вітамін К і його препарати неефективні при гемофілії.

Менадіона натрію бісульфіт (вікасол) спочатку трансформується в печінці в вітаміни К<sub>1</sub> і К<sub>2</sub>. Підвищення коагуляції після його застосування незалежно від шляху введення розвивається повільно (максимальний ефект настає через 24 год і більше).

*Показання до застосування:* кровотечі, викликані дефіцитом вітаміну К (причини вказані вище) або придушенням його функції антикоагулянтами непрямой дії; при патологічних станах, що супроводжуються гіпопротромбінемією і кровотечею, в тому числі при гепатитах, паренхіматозних і капілярних кровотечах, після поранення або хірургічних операцій, кровотечах при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки, геморої, тривалих носових кровотечах і т. п. Крім того, призначають перед важкими операціями для зменшення кровоточивості. Застосовують препарат всередину по 15-30 мг / сут (таблетки) і внутрішньом'язово по 10-15 мг / добу (1% розчин 1 мл в ампулах).

Перед операціями, що супроводжуються сильними паренхіматозними кровотечами, рекомендується починати прийом препарату за 2-3-4 дні до операції. Критерієм ефективності є падіння протромбінового часу і кровоточивості.

*Протипоказання до призначення* ті ж, що і для фібриногену.

## **ФАКТОРИ ЗГОРТАННЯ VIII І IX**

Препарати цих факторів призначені для лікування хворих на гемофілію та призначаються фахівцем-гематологом, під наглядом якого ці хворі перебувають.

Дефіцит цих факторів має спадкову природу і пов'язаний з випаданням відповідних генів. Відсутність фактора VIII (антигемофільних глобулін) викликає «класичну» форму гемофілії А, хвороба Віллібранда, відсутність фактора IX (компонент плазмового тромбoplastину) - гемофілію В, хвороба Крістмас. В тому і іншому випадку кров повністю втрачає здатність згущуватися, так як коагуляційний каскад виявляється розірваним. Ступінь дефіциту факторів може бути різною; вважають, що функціонування каскаду коагуляції цілком задовольняється, якщо зміст VIII і IX факторів становить 25-30% норми (власне, тоді й хвороби немає). Для відновлення безпечного рівня згортання достатньо 30 і 10% (перед операціями, при травмах) відповідно, а в більш спокійних умовах - 10 і 5%. Введення ж кожної одиниці дії стандартизованих препаратів підвищує активність на 1,5% (фактор IX) і на 2% (фактор VIII). Залежно від ситуації термінове введення проводять протягом 3-10 днів, причому перед оперативним втручанням дається навантажувальна доза до 100% норми.

Препарати факторів VIII і IX отримують з великого обсягу плазми донорської крові в формі кріопреципітат (зберігають у замороженому вигляді), ліофільних концентратів, одержуваних з дотриманням заходів захисту від змісту вірусів СНІДу, гепатитів В і С. Вони дуже дорогі і використовуються тільки за спеціальними показаннями.

Випускаються і комбіновані препарати (*аутоплена, Фейба*), які містять обидва чинники в активованій формі і активні при наявності в крові хворого антитіл або інгібіторів цих факторів.

## **ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ**

Синтетичні речовини і речовини тваринного походження з антиферментною активністю, що знижують фібринолітичну активність крові і тканин.

При деяких патологічних станах відбувається активація системи фібринолізу, яка не обмежується областю тромбозу, а набуває системного і вельми небезпечний характер. Найбільш ймовірними причинами генералізації фібринолізу вважають:

- індивідуальну гіперреактивність фібринолітичної захисної системи, яка відповідає на тромбоз неадекватною реакцією - таку реакцію важко або неможливо прогнозувати заздалегідь;
- звільнення надлишку тканинних активаторів фібринолізу при великих пошкодженнях тканини легенів, нирок, залоз, стінок вен;
- септицемію із звільненням мікробних токсинів і ферментів типу стрептокінази.

У всіх випадках генералізованого фібринолізу показана екстрена терапія інгібіторами процесу і фібриногеном, вливання плазми.

## **Синтетичні інгібітори фібринолізу.**

До них відносять *амінокапронову, транексамову і Амінометілбензойна кислоти*. За своєю стереохіміною конфігурації вони близькі до амінокислоти лізину. У складі плазміногену лізин маскує його активний центр і повинен бути вилучений активатором ферменту, щоб останній вступив в реакцію протеолізу фібрину тромбу. Синтетичні інгібітори виступають в якості конкурентів з лізином і блокують реакцію активування плазміногену відповідним активатором.

Більш широко і вже давно в якості інгібітора фібринолізу використовується амінокапронова кислота (АКК). Вона добре всмоктується і може призначатися як всередину (10-15 г / сут в 4-6 прийомів), так і внутрішньовенно у вигляді розведеного 5% розчину крапельно по 1 г з інтервалами в 4 год (швидке введення викликає падіння артеріального тиску). Порядку 85% введеної тим чи іншим шляхом дози препарату виводиться нирками в незміненому вигляді,  $T_{12}$  становить 1-2 год.

Внутрішньовенне вливання розчину АКК виробляють при загрозливих кровотечах, генералізованому фібринолізі; пероральний шлях використовують в некритичних випадках; іноді вдаються до місцевого застосування розчину АКК в краплях, тампони. Лікування проводять під контролем вмісту фібриногену в крові і фібринолітичної активності.

Побічні ефекти. З побічних реакцій найчастіше спостерігають нудоту, пронос, запаморочення, сонливість, печію, минуші порушення колірної зору. При зменшенні доз ці явища зазвичай проходять.

Протипоказання: тромбози, тромбоемболія, порушення мозкового та коронарного кровообігу.

### **Інгібітори фібринолізу тваринного походження.**

До них відносять високомолекулярні поліпептиди, що виділяються з різних тканин забійної худоби: з підшлункової залози (*гордокс*), привушних залоз (*трасилол*), легких (*контрикал*).

Загальна назва препаратів *апротинин*. Ці поліпептиди пов'язують вже активний плазмін. Утворений комплекс не володіє фібринолітичною активністю, досить стійкий і піддається незначній дисоціації. Крім того, поліпептиди пригнічують проактиватор плазміну і процес активування плазміногену. Спектр дії інгібіторів поширюється і на інші протеолітичні ферменти, зокрема на калікреїн, під впливом якого утворюються кініни - брадикинин і каллидин (беруть участь в розвитку запальних і алергічних реакцій, а також в активації процесу фібринолізу). Ці інгібітори вводять тільки внутрішньовенно одночасово повільно або крапельно, при прийомі всередину вони руйнуються. Дозуються в одиницях дії (ОД), кількість їх в одиниці об'єму або маси по-різному (вказується на етикетці), як і антипротеолітичної активності (1 ОД). Тому дозування виробляють з урахуванням рекомендації в доданих інструкціях (вони містяться і в довідниках). У зв'язку з досить швидкою елімінацією для надійного інгібування фібринолізу після введення ударної дози в першу добу переходять на підтримуючі дози і їх зниження в подальшому. Їх  $T_{1/2}$  становить 60 хв, через 2-4 год вони вже не визначаються, піддаючись повної інактивації.

Показаннями до застосування інгібіторів фібринолізу є:

- генералізований або визначено надлишковий фібринолиз різного походження, який веде до небезпечних кровотеч, не усуває звичайними методами;
- передозування фібринолитических препаратів або надмірна реакція на них;
- з профілактичною метою при травмах (в тому числі оперативних) органів, багатих активаторами плазміногену (легких, матки, підшлункової, передміхурової залоз);
- відшарування плаценти, внутрішньоутробна загибель плода;
- масивні переливання крові, екстракорпоральний кровообіг; септичні стани; променева хвороба;
- легенева кровотеча при туберкульозі, бронхоектазів, мітральному стенозі; шлункові кровотечі при виразковій хворобі, кровотечі з вен стравоходу, кишкові кровотечі.

## ІНШІ ГЕМОСТАТИЧНІ ЗАСОБИ СИСТЕМНОГО ДІЇ

**Етамзилат (дицинон)** має помірну гемостатичну і ангіопротективну дію. Стимулює утворення тромбоцитів з мегакаріоцитів і вихід їх з депо в кров, сприяє утворенню тканинного тромбoplastину. Пригнічує гіалуронидазу і перешкоджає розщепленню мукополісахаридів судинної стінки, в результаті зменшується проникність і крихкість капілярів, підвищується їх резистентність. Прискорює утворення тромбу в області пошкодження судини. Досить помірковано і короткочасно підвищує час згортання крові.

Показання до застосування : паренхіматозні кровотечі, пов'язані з ангіо - і капілярнопатією, тромбоцитопенією; профілактика і зупинка післяопераційних кровотеч; носові кровотечі, геморагічні діатези.

Призначають внутрішньовенно, внутрішньом'язово і перорально. При внутрішньовенному введенні починає діяти через 5-15 хв, ефект зберігається до 4-6 ч. При прийомі всередину ефект розвивається через 3 ч. Для профілактики післяопераційного кровотечі за добу до операції вводять внутрішньом'язово або внутрішньовенно 500-1000 мг або дають всередину 500-2000 мг. Для зупинки кровотечі вводять парентерально, а потім всередину по 250-500 мг 4 рази на добу протягом 7-14 днів.

**Серотонін (дінатон)** має гемостатичну і судинозвужувальну дію. Сприяє агрегації тромбоцитів, посилює дію факторів агрегації, прискорює формування тромбоцитарного тромбу. Звужує дрібні судини, що також сприяє зупинці кровотечі. Застосовується при геморагічних синдромах, що виникають на тлі різних патологічних станів: гіпо- і апластичної анемії, тромбастенії, після лікування цитостатичними засобами, при онкологічних захворюваннях і т. Д. При вираженій кровоточивості вводять внутрішньовенно крапельно (1 мл 1% розчину розводять в 150 мл фізіологічного розчину), потім переходять на внутрішньом'язові ін'єкції, добова доза становить 15-20 мг. Лікування продовжують до 10 днів.

### **Лікарські рослини з кровоспинну дію.**

Емпіричний досвід народної медицини свідчить про наявність кровоспинної дії у багатьох рослин: листя кропиви, листя і квіток лагохилуса п'яного, трави водяного перцю, квіток арніки, горців перцевого і почечуйного, софори японської і ряду інших рослин. Механізми коагуляційного ефекту погано вивчені. Ця дія пов'язують з містяться в рослинах певними флавоноїдами, вітамінами К, С і Р, дубильні речовини. Препарати деяких рослин (екстракти, настойки) виробляються фармпромисловістю, а прості форми (настої, відвари) готуються самими хворими. Відомості про ці рослини і способи їх застосування в тих чи інших випадках можна знайти в довідниках і посібниках з фітотерапії. При скільки-небудь масивних кровотечах ці рослини неефективні, але, безумовно, мають корисним капіляроукріплючою дією, можуть звужувати дрібні судини, що кровоточить слизової, а при маткових кровотечах - підвищувати тонус матки, сприяючи перетискання судин.

Застосовують лікарські рослини при несильних шлункових і дуоденальних кровотечах (виразкова хвороба), кишкових і гемороїдальних кровотечах (виразкові коліти та ін.), Маткових в менструальному і післяпологовому періодах, капіляротоксикозах. Вони не завжди достатньо ефективні, але завжди безпечні, в тому числі у людей похилого віку. При генералізованому фібринолізі і гемофільї лікарські рослини неактивні.

### **КРОВОЗАМІННИКИ, РОЗЧИНИ ДЛЯ ПІДТРИМКИ ВОДНО-СОЛЬОВОГО БАЛАНСУ І КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ, ЗАСОБИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ**

Лікарські засоби перерахованих груп застосовуються в основному в порядку надання невідкладної допомоги постраждалим з опіками, відкритими травмами, при значній крововтраті і в стані шоку, в найближчому після операційному періоді. Рідше вони використовуються в інших ситуаціях, наприклад, при лікуванні кардіогенного шоку і ішемічного інсульту, для парентерального харчування важких хворих. Застосування їх нерідко виявляється рятівним і проводиться навіть в процесі евакуації постраждалих в обладнаних для цього машинах швидкої допомоги.

#### ***Плазмозамінники та розчини солей електролітів (кристаллоїдів)***

Плазмозамінники використовуються для виконання лише однієї функції плазми - створення необхідного об'єму циркулюючої крові; виконати інші функції вони не можуть (це нереально в принципі). Розчини кристаллоїдів вводять для усунення дегідратації, порушень балансу електролітів.

Плазмозамінники повинні мати такі властивості: розміри молекул не повинні дозволяти їм долати гістогематичні бар'єри і виходити з судинного русла в тканини; володіти стабільним і достатнім осмотичним тиском розчину; відсутністю антигенних властивостей і пирогенности; повільної



біотрансформацією з утворенням або нейтральних кінцевих продуктів, або вступають в нормальний обмін, або добре фільтруються з сечею; стійкістю при зберіганні і дешевизною. Далеко не всі потенційні плазмозамінники задовольняють цим вимогам.

**Плазма донорської крові** (нативна, заморожена, суха) є природним плазмозамінником. Вона містить всі складові рідкої частини крові здорової людини: білки, ліпіди, гормони, фактори згортання і їх антагоністи, електроліти та т. П. Заморожена плазма може зберігатися в холодильнику до 6 міс "суха" - кілька років. Однак препарати плазми дорогі, не можуть забезпечити в потрібному обсязі потреби травматології, вимагають особливих способів зберігання і можуть бути небайдужими в антигенному відношенні. Тому створення штучних плазмозамінників виключно актуально, хоча вони не відтворюють всі властивості нативної плазми. Проте різні плазмозамінники виконують головну функцію: відшкодовують дефіцит ОЦК при масивній крововтраті, плазмовтраті, дегідратації. Крім того, вони зазвичай покращують плинність крові (реологічні властивості) при її згущення і зменшують небезпеку тромбоутворення.

**Декстрини**. До них відносять розчини полісахаридів (на фізіологічному розчині натрію хлориду або глюкози), одержувані з культур певних бактерій і позбавлені антигенних властивостей (у деяких хворих алергічні реакції все ж виникають). Фармацевтично готові до застосування препарати декстранів є сумішами полісахаридів з різною молекулярною масою: *поліглюкін* (молекулярна маса 40 000-100 000 Да, середня 60 000 Да) і *реополіглюкін* (молекулярна маса 10 000 Да й більш, середня 35 000 Да). Завдяки меншій молекулярній масі реополіглюкін («низькомолекулярний поліглюкін») сприятливо позначається на реологічних властивостях крові, істотно знижує агрегацію тромбоцитів, ризик виникнення або прогресування тромбозів. Тому вливання обмежених обсягів реополіглюкіну (близько 400 мл) виробляють при ішемічному інсульті, інфаркті міокарда (кардіогенний шок), а також в післяопераційному періоді, коли очікуються тромбози (пластичні і реконструктивні операції, значна крововтрата під час втручання, перитоніт та ін.). В останніх випадках вливання декстранов (краще реополіглюкіну) виробляють по ходу операції, потім в тому ж обсязі на 1-2-4-7-10-е добу післяопераційного періоду, що дозволяє попередити гіперкоагуляцію і зменшити ймовірність тромботичного процесу і емболій. Залежно від показань загальна кількість введеного розчину декстрану може становити до 2,5 л / сут (масивна крововтрата, травматичний і опіковий шок і т. П.), Частіше ж вводять по 400-1200 мл / добу. На початку вливання обов'язково проводять пробу на переносимість (алергію). Декстрини піддаються частковому гідролізу в організмі, але в основному виводяться нирками (за добу до 70% реополіглюкіну), в зв'язку з чим ниркова недостатність є *відносним протипоказанням* до їх застосування: можна вводити лише в обмежених обсягах за життєвими показаннями і протягом однієї доби. Застосування декстранов *протипоказано* при черепно-мозкових травмах з підвищенням внутрішньочерепного тиску, при крововиливах в мозок (геморагічний інсульт)

**Поливидон (гемодез)** являє собою розчин синтетичного низькомолекулярного полівінілпіролідону з набором фракцій різного молекулярного ваги (молекулярна маса 12 000-27 000 Да). Так, в середньому близько 15 000 Да). Розчинником є збалансований поліелектролітний розчин, що містить катіони натрію, кальцію, магнію, калію, аніони хлору і бікарбонату. Препарат зменшує дефіцит ОЦК, покращує реологічні властивості крові, частково мобілізує в судинне русло інтерстиціальну рідину, збільшує діурез. Передбачається, що гемодез здатний сорбувати різні токсини, що циркулюють в крові, і стимулювати їх виведення нирками. У зв'язку з цим його розглядають швидше як засіб детоксикації, ніж як плазмозамінник.

*Основними показаннями до застосування є:* інтоксикація при опікової хвороби, важких дизентерійних, амебних і інших ентероколітах, сепсисі, перитоніті; посттравматичні і післяопераційні інтоксикації, важка диспепсія у дітей і т. п. Оскільки низькомолекулярний полівінілпіролідон швидко залишає організм (до 80% введеної дози виводиться нирками протягом 4 год), він захоплює і сорбованих токсини, надає дегідратуючу дію при черепно-мозкових травмах з симптомами набряку мозку.

*Побічні ефекти.* Гемодез зазвичай добре переноситься, але іноді відзначається зниження кров'яного тиску (необхідний контроль), тахікардію, утруднення дихання, що вимагає корекції.

*Протипоказаний* при бронхіальній астмі, гострому нефриті, крововилив в мозок.

Розчини солей електролітів (кристалоїдів). Кілька варіантів таких розчинів стандартного складу призначені для внутрішньовенного вливання з метою усунення явищ дегідратації. Інтенсивна втрата рідини має місце при багатьох патологічних станах; особливо легко вона виникає у дітей, а також у літніх людей з віковим зменшенням загального об'єму рідини в організмі. Дегідратація може бути наслідком тривалої діареї (холера, дизентерія, харчові токсикоінфекції), нестримного блювання (частіше у дітей), посиленого випаровування з легких при тривалих операціях, в післяопераційному періоді, з обпаленої поверхні, результатом масивної крововтрати і т. П. Для попередження небезпечних для життя наслідків дегідратації і крововтрати необхідна термінова і адекватна (без перевантаження рідиною) їх компенсація, в тому числі розчинами кристалоїдів. Переливання крові і плазмозамінників аж ніяк не виключає необхідності подальшого вливання таких розчинів з метою заповнення втрати рідини і поліпшення реології крові. Якщо ж ні крові, ні плазмозамінителів немає, то своєчасне вливання розчинів рив кристалоїдів (навіть найпростішого з них - розчину натрію хлориду) може врятувати життя. У тих же випадках, коли крововтрати немає, а в наявності «чиста» дегідратація, застосування розчинів кристалоїдів є необхідним і достатнім.

Фармпромисловість випускає готові до застосування розчини кристалоїдів різної складності, а деякі солі в таблетках і стерильних порошках (у флаконах або спеціальних упаковках) для приготування стерильних розчинів у внутрішньолікарняних аптеках. Деякі з розчинів мають і більш вузьке призначення (корекція ацидозу або певного електролітного дисбалансу і ін.). У

тих випадках, коли умов для внутрішньовенних вливань на місці події і при евакуації немає, при відсутності протипоказань (проникаючі поранення живота, перфорація або розриви кишечника, шлунку, несвідомий стан, блювота) показано пероральне введення через катетер або пиття (не форсувати, щоб не викликати блювоту) сольового розчину з достатнім обсягом рідини (1-1,5 л). Для цього випускається в пакетиках *оральна регідратаційна сіль* (натрію хлорид і гідрокарбонат, калію хлорид, глюкоза); вміст пакетика перед прийомом розчиняють в 1 л води; по можливості в розчин для поліпшення смаку і профілактики блювоти можна перед прийомом додати 0,3-0,5 г лимонної кислоти.

Для вливань розчинів, що не містять калію, *протипоказаннями* є гіпернатріємія, гіпокаліємія, а для розчинів, збагачених іонами калію, - гіперкаліємія, недостатність нирок.

Навпаки, гіпокаліємія і ознаки передозування серцевих глікозидів є показаннями для застосування таких розчинів. Наявність в розчинах натрію бікарбонату і натрію лактату (лактосол) дозволяє зменшити явища метаболічного ацидозу, зазвичай супроводжує важкі ушкодження і інтоксикації, але не усуває виражені порушення кислотно-основного стану (КОС).

*Спільними протипоказаннями* є: недостатність серця, загроза виникнення або ознаки набряку легенів і мозку, крововилив в мозок, гострі захворювання нирок.

Спеціально для корекції дефіциту іонів калію в серці, стінці кишечника застосовують реполяризується розчин і емульовати розчини калію і магнію аспарагинат (*аспаркам, панангін*). Останній використовується дуже широко внутрішньовенно крапельно в гострих випадках (ампульний розчин розводять в 3 рази 5% декстрозой або фізіологічним розчином натрію хлориду); в менш невідкладних ситуаціях - всередину в драже.

*Показаннями* є; порушення серцевого ритму, в тому числі при інфаркті міокарда, передозуванні серцевих глікозидів, їх профілактика, післяопераційний парез кишечника, паралітична непрохідність. При цій патології має місце збідніння м'язових волокон іонами калію і магнію. *Аспаркам* являє собою комбінацію Аспарагинат цих катіонів. Останні важко проникають всередину м'язових волокон (мета терапії), але в формі солі з амінокислотою аспарагін їх входження до значного покращення. У реполяризується розчині тієї ж мети служать глюкоза (глюкоза) з інсуліном.

*Протипоказанням до застосування* служить гостра недостатність нирок. Застосування розчину калію хлориду для купірування явищ гострої гіпокаліємії вимагає великої обережності і високої професійної кваліфікації (можлива зупинка серця!).

Важливим завданням реаніматології та інтенсивної терапії є корекція порушень КОС - в основному метаболічного ацидозу при важких травмах, інтоксикаціях, в післяопераційному і постреанімаційному періодах.

Нормальний перебіг біохімічних реакцій і функцій органів вимагає підтримки КОС і рН крові в дуже вузьких межах - 7,34-7,40. Зниження рН вже до 7,3-7,25 веде до розладів обміну і функцій органів; множинного

мікротромбозу в дрібних судинах, зростає на фоні гіпоксії і провокує подальший зсув реакції в кислу сторону, підвищення проникності судинної стінки, втрати клітинами іонів калію і магнію, заліза, порушення енергопродукції, прогресуючим розладів функції центральної нервової системи, серця, печінки, нирок, легенів. Сумісні з життям патологічні відхилення рН також невеликі: 6,8-7,8.

Для компенсації ацидозу використовуються розчини буферних речовин, які або пов'язують іони водню і потім виводяться нирками (*трисамін, тр е метамол*), або утворюють з ними слабо диссоціюючі кислоти (*натрію гідрокарбонат, натрію лактат*). Вводять їх внутрішньовенно крапельно.

Значно рідше в невідкладній практиці доводиться стикатися з метаболическіе алкалозом. Він значно важче піддається лікуванню і надає більш руйнівний вплив на функції органів і обмін речовин. Алкалоз викликає гіпокаліємію з порушеннями ритму і скорочень серця, підвищенням темпів їм токсичності серцевих глікозидів, порушення нервово-м'язової передачі аж до розвитку судом, і ряд інших розладів. Для корекції алкалозу використовують розчин *амонію хлориду*, інгібітор карбоангідрази *ацетазола- мід (діакарб)*; при високому алкалозі вдаються до обережного вливання рас твора НС1 на 5% розчині глюкози під контролем рН крові. Всі заходи щодо усунення порушень електролітного балансу і КОС проводяться в больничних умовах під строгим лабораторним контролем.

### ***Засоби парентерального харчування***

Розчини цукрів, ліпідів і амінокислот, призначені для задоволення ренію поточних енерговитрат організму, відновних процесів в клітинах (синтези білків, ліпопротеїнів і ін.), Коли харчування природним шляхом з тих чи інших причин неможливо.

Причин для здійснення парентерального харчування в практиці інтенсивної терапії досить багато: несвідомий стан, порушення акту ковтання, перенесені операції на стравоході, шлунку, найближчий період після інших великих і травматичних втручань, постреанимационной період, важкі інфекції та інтоксикації, опікова хвороба і т. П. у всіх випадках парентеральне харчування - вимушений і тимчасовий захід.

З урахуванням зрослих енерговитрат організму на боротьбу з недугою не обходимо забезпечити його легкозасвоюваними джерелами енергії, що дають як мінімум 1800-2100 ккал / добу (дорослому). Традиційний вихід бачать у внутрішньовенних вливань *розчинів глюкози (глюкози)*. Це доцільно і необхідно в найбільш гострому періоді, але не вирішує проблеми, тому що енергетична ефективність глюкози і вуглеводів взагалі низька (як і амінокислот). За критичної енергопотреби тільки за рахунок вливання (крапельно у вену, під шкіру, в клізмі) ізотонічного 5% розчину глюкози неможливо через перевантаження рідиною, порушень електролітного балансу, а повторні вливання кін зосереджених (25-40%) розчинів чреваті роздратуванням вен, флебітах і іншими ускладненнями. Вихід зі становища знайшли шляхом створення для внутрішньовенного введення ультраемульсій найбільш енергоємних джерел - жирів.

Фармацевтичні фірми випускають кілька препаратів жирових емульсій: *ліпофундін (інтраліпід)* і ін. Вони являють собою 10 і 20% ультра емульсії очищеного соєвого або бавовняного масла, як емульгаторів використовують фосфоліпиди сої, яєчного жовтка. Енергетична цінність одного літра 20% ліпофундіна становить 2000 ккал, тобто. Е. Повністю покриває суточну потребу дорослої людини. Зазвичай крапельно за 5-7 год вводять в добу не більше 500 мл (максимальна доза дорослим 3 г / кг / добу).

Можливими побіжними реакціями є підвищення температури, озноб, нудота.

Повторні вливання ультраемульсій виробляються лише після того, як «проясниться» плазма хворого, т. Е. Очиститься від введенного масла.

Застосування жирових емульсій в поєднанні з розчинами глюкози дозволяє значною мірою покрити потреби організму в калоріях. Тим самим попереджається розпад білків організму і залучення амінокислот в енергетичний обмін з утворенням надлишку азотистих шлаків. До того ж жирові емульсії забезпечують потребу в незамінних (есенціальних) поліненасичених жирних кислотах, необхідних для формування клітинних мембран і процесів репарації.

Препарати амінокислот. При повному або додатковому постачанні організм має не тільки незамінними (не синтезуються в організмі), але і заміни мимі амінокислотами виробляють при підготовці до операцій і в післяопераційному періоді, після втручань на органах шлунково-кишкового тракту, при гіпотрофії, ожоговитах хвороби, після травм і для забезпечення репараційних процесів при неможливості ентерального харчування. Парентеральний шлях використовується змушений але і тимчасово і при першій нагоді повинен бути замінений на природний, навіть якщо для цього доводиться вдаватися до годування хворого через катетер.

З метою поповнення дефіциту білка (амінокислот) фірмами випускається безліч препаратів різного ступеня готовності до включення в обмін і різної вартості. До них можна віднести:

1. розчини нативних білків донорської крові (*альбумін людський*), який використовується і як засіб білкового харчування, і як плазмозамінник (обмежені обсяги), і як засіб детоксикації (сорбція альбуминами чужорідних речовин);
2. розчини гідролізатів (продуктів деградації) білків донорської крові, плацентарної крові, крові забійної худоби, білків молока (*гідролізін, гідролізат казеїну, амінокровін, фібріносол* і ін.). Вони не містять цільних білків і позбавлені антигенних властивостей, але гідроліз їх неповний, тому до складу препаратів входять як замінні і незамінні амінокислоти в нестандартизованих співвідношеннях, так і низькомолекулярні пептиди;
3. стандартизовані препарати амінокислот точного складу (до 12- 20 амінокислот) в оптимальних для протеїнсинтезов відносинах (*Інфузамін, поліамін, Вамін, амінозол, Аміновеноз дитячий* та ін.). Оптимальне співвідношення амінокислот має велике значення, так як при відносному дефіциті будь-який з незамінних амінокислот страждають багато протеїнсинтези.

Внутрішньовенні вливання препаратів виробляють крапельно на початку інфузії з малою швидкістю (близько 20 кап / хв), потім її збільшують до 60 кап / хв. Добові дози розчинів залежать від конкретного показання і характеру препарату (від 1 до 2 л) для дорослих.

*Побої ч ні дії та ускладнення:* частіше відзначають тромбофлебіти в місці введення, нудоту, озноб, відчуття жару, почервоніння шкіри.

*Протипоказаннями є:* гострі розлади гемодинаміки, шок різного генезу, гостра і підгостра недостатність функцій печінки і нирок, уремія, ацидоз, гіпокаліємія.

Для биосинтезов абсолютно необхідно достатнє забезпечення оптимальним набором вітамінів і мікроелементів. Для цього призначений ряд полівітамінних комплексів з набором найважливіших мікроелементів, в тому числі для парентерального застосування.

***Завдання для самоконтролю.*** Виберіть правильні відповіді.

1. *Внаслідок безконтрольного прийому левоміцетину у хворого виявлена лейкопенія. Який препарат призначити для корекції лейкопоезу?*

- A. Меркаптопурин
- B. Метотрексат
- C. Пентоксил
- D. Ціанокобаламін
- E. Преднізолон

2. *Хворому для профілактики тромбоемболії в післяопераційному періоді призначили гепарин. Вкажіть, що є характерним для гепарину:*

- A. Ефективний при пероральному прийомі
- B. Гальмує згортання крові in vitro та in vivo
- C. Дія розвивається через 18-24 год та триває кілька діб
- D. Здатний до значної кумуляції
- E. Є коагулянтом

3. *Після шунтування серця для покращення реологічних властивостей крові хворому призначений блокатор рецепторів АДФ на тромбоцитах. Вкажіть цей препарат:*

- A. Ацетилсаліцилова кислота
- B. Клопідогрель
- C. Пентоксифілін
- D. Дипіридамол
- E. Ламіфібан

4. *Для лікування гострого панкреатиту хворому призначений препарат тваринного походження. Вкажіть цей препарат:*

- A. Кислота амінокапронова
- B. Панкреатин
- C. Контрикал
- D. Амбен
- E. Мезим-форте

5. Вкажіть фібринолітики непрямої дії, позбавлені антигенних властивостей (не викликає алергії, толерантності при повторних введеннях)?
- A. Фібринолізин
  - B. Стрептодеказа
  - C. Стрептокіназа
  - D. Альтеплаза
  - E. Аністреплаза
6. Хворий на гіпохромну анемію приймає Феронал. За допомогою якої речовини можна підвищити всмоктування заліза?
- A. Натрію гідрокарбонат
  - B. Трипсин
  - C. Фестал
  - D. Гастроцепін
  - E. Е. Аскорбінова кислота
7. У зв'язку з великою крововтратою у жінки після пологів виникла анемія. Який препарат слід призначити хворій?
- A. Епомакс
  - B. Пентоксил
  - C. Ферум лек
  - D. Ціанокобаламін
  - E. Сарграмостим
8. З якою метою препарати заліза в порошках для прийому внутрішньо призначають в капсулах?
- A. Для попередження блювання
  - B. Для попередження запору
  - C. С . Для усунення гіркового смаку препарату
  - D. Для попередження взаємодії з сірководнем
  - E. Для усунення неприємного запаху препарату
9. Дезінтоксикаційні кровозамінники повинні:
- A. Метаболізуватися та засвоюватися організмом
  - B. Мати високу молекулярну масу (30000-70000)
  - C. Мати низьку молекулярну масу (6000-15000)
  - D. Повинні тривало циркулювати в крові
  - E. Не володіти органотоксичністю
10. Натрію хлорид є антидотом:
- A. Сульфату магнію
  - B. Броміду
  - C. Кальцію хлориду
  - D. Ціанідів
  - E. Антихолінестеразних засобів

### Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. /

- [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
  3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
  4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

### Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англ. мов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛП "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.



11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

### 15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn\\_20190605\\_1269\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf)
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України [http:// https://www.dec.gov.ua/](http://https://www.dec.gov.ua/)
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>