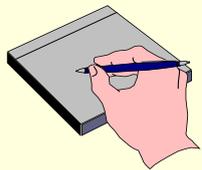


Одеський національний медичний університет

Кафедра фармакології і фармакогнозії

**ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ
НА ЕРИТРОПОЕЗ, ЛЕЙКОПОЕЗ
ТА ЗГОРТАННЯ КРОВІ.
КРОВОЗАМІННИКИ**



КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА СИСТЕМУ КРОВІ

■ впливають на кровотворення :

- еритропоез : стимулюючі і пригнічуючі
- лейкопоез: стимулюючі і пригнічуючі

■ впливають на згортання крові :

➤ тромболітичні :

- ↓ згортання крові(антикоагулянти)
- ↑ фібриноліз (фібринолітичні)
- антиагреганти

➤ гемостатичні :

- ↑ згортання (прокоагулянти)
- інгібітори фібринолізу
- тромбообразуючі



■ впливають на об'єм і склад крові(крово- і плазмозамінні розчини)

СТИМУЛЯТОРИ ЛЕЙКОПОЕЗУ

Лікарські засоби для лікування лейкопеній (агранулоцитозу)

Агранулоцитоз (крайні прояви лейкопенії) – клініко-імунологічний синдром, який характеризується різким зниженням (менш $0,75 \cdot 10^9/\text{л}$) або повним зникненням **гранулоцитів** і загальною кількістю лейкоцитів менше $1,0 \cdot 10^9/\text{л}$

Типи і етіологія

іmunний

- ✓ аутоіmunний: при СЧВ, ревматоїдному артриті
- ✓ гаптеновий: інсектициди, ЛЗ – НПЗС (похідні піразолона, АСК, індометацин), барбітурати, мепробамат, клозапін, діакарб, новокаїнамід, метицилін, сульфаніламід, триметоприм, хлорохін, ізоніазид, левамизол, ін.

мієлотоксичний: радіація, бензол, ЛЗ – цитостатики, похідні фенотиазина

генуінний (неясної етіології); можуть викликати інфекції (малярія, грип, вірусні гепатити, ін.)

СТИМУЛЯТОРИ ЛЕЙКОПОЕЗА

клініка агранулоцитозу, викликаного ЛЗ:

- **іmunний гаптеновий** – гострий початок, швидке ураження шкіри і слизових інфекційним процесом (ангіна, стоматит, абсцес, фурункули та ін.), озноб, лихоманка, важкий загальний стан; **при різкому ↓ гранулоцитів в крові N зміст еритроцитів і тромбоцитів**
- **мієлотоксичний** – поступове, непомітне розвиток, нездужання, часті інфекції, підшкірні гематоми при ударах; **↓ гранулоцитів, еритроцитів, тромбоцитів в крові, ↓ всіх паростків в кістковому мозку**

лікування:

1. Усунення етіологічних факторів
2. Асептичні умови для хворого
3. Лікування інфекційних ускладнень (антибіотики)
4. Переливання лейкоцитарної маси
5. Лікування глюкокортикоїдами (при імунній)
6. **Стимуляція лейкопозза**
7. Дезінтоксикаційна терапія
8. Лікування геморагічного синдрому

СТИМУЛЯТОРИ ЛЕЙКОПОЕЗА

класифікація

- вітамінопрепарати пластичного обміну– піридоксин, фолієва кислота
- нестероїдні анаболічні засоби– пентоксил, метілурацил, натрію нуклеїнат
- мієлодні фактори росту (колониестимулюючі фактори)– філграстім (нейпоген), молграмостим (лейкомакс), сарграмостім і ін.
- інші - лейкоген, літію карбонат і ін.

особливості лікування

- ✓ мієлотоксичний – стимулятори лейкопоеза
- ✓ імунний гаптеновий – + імуносупресивна терапія (глюкокортикоїди)

СТИМУЛЯТОРИ ЛЕЙКОПОЕЗА

мієлодидні фактори росту: філграстім (G-CSF, нейпоген), сарграмостім (GM-CSF), молграмостим (лейкомакс)

фармакодинаміка

- ✓ мієлоїдні фактори росту: рекомбінантні людські гранулоцитарно-макрофагальні колонієстимулюючі чинники – G-CSF и GM-CSF ⇒ діючи на специфічні рецептори, проліферацію і диференціювання відповідних клітинних ліній

показання до призначення

- ▶ лейкопенії різного генезу
- ▶ трансплантація кісткового мозку
- ▶ СПІД

небажані ефекти

нечисленні; сарграмостім - болі в кістках, судоми, міалгії, синдром підвищеної проникності капілярів, алергічні реакції, тощо.

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЛЕЙКОПОЕЗ

(протипухлинні)

- алкілюючі з'єднання - сарколізін, допан, міелосан, циклофосфан та ін.
- антиметаболіти - метотрексат, фторурацил
- протипухлинні антибіотики - доксорубіцин, дактіноміцин, блеоміцин, мітоміцин і ін.
- алкалоїди - вінбластин, вінкрістин, колхамін
- гормональні препарати і їх антагоністи - фосфострол, преднізолон, тамоксифен та ін.
- ферменти - аспарагіназа (краснітін)
- засоби тваринного походження - пропес

ЗАСОБИ,ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЛЕЙКОПОЕЗ

ціклоспецифічні
(на пухлинні клітини, що
проходять клітинний цикл)

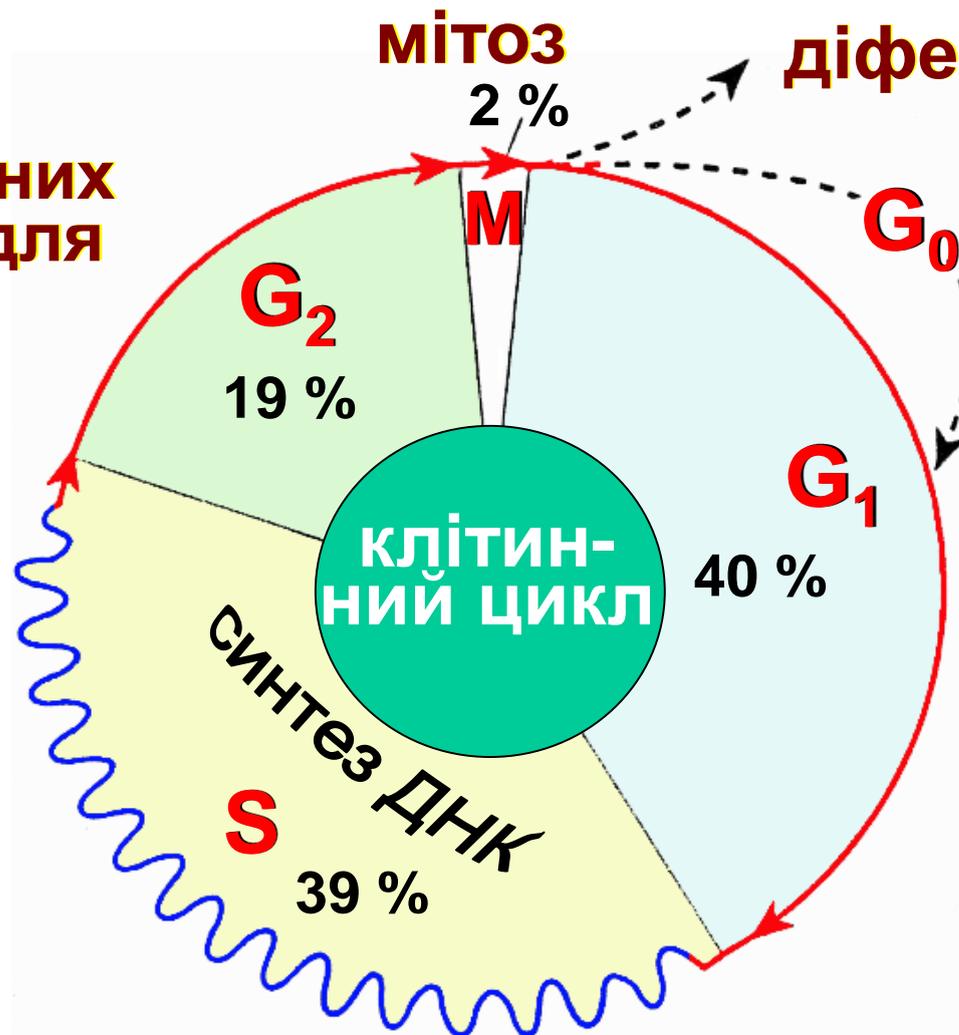
ціклонеспецифічні (ліквідують
здатність ракових клітин до
поділу)

антиметаболіти;
алкалоїди; блеомицин

алкілюючі; антибіотики
(дактіноміцин, даунорубіцин)

синтез клітинних
компонентів для
мітозу

реплікація
генома ДНК



синтез клітинних
компонентів,
необхідних для
синтезу ДНК

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЛЕЙКОПОЕЗ

алкілюючі з'єднання

допан, сарколізін, циклофосфан, мієлосан

фармакодинаміка

- ✓ алкілування нуклеофільних центрів ДНК і РНК ⇒ порушення структури ДНК, синтезу ряду білків ⇒ **порушення життєдіяльності клітин**, здатності до їх поділу
- ✓ ціклонеспецифічні препарати, але клітини найбільш чутливі в пізній фазі G1 і фазі S клітинного циклу
- ✓ особливо виражений цитостатичний ефект щодо швидко проліферуючих клітин ⇒ **висока додозалежна токсичність:**
 - кістковий мозок (↓ мієлопоеза);
 - ШКТ (виразки слизової, стоматит, ентерит);
 - гонади (вірилізація, гінекомастія, маткові кровотечі)
 - місцеві реакції (шкірно-наривні)
 - резистентність до препаратів

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЛЕЙКОПОЕЗ

антиметаболіти

- аналоги фолієвої кислоти – метотрексат
- аналоги пуріна – меркаптопурін, фопурін
- аналоги піримідина - фторурацил, фторафур

механізм дії

конкурентні антагоністи природних метаболітів (структурно подібні) ⇒ заміщають природні метаболіти ⇒ ДНК і РНК нездатні до функції, «летальний» синтез ⇒ ↓ ділення пухлинних клітин

протипухлинні антибіотики

- актіноміцини – блеоміцином, дактіноміцин і ін.
- антрацікліни – доксорубіцин, рубоміцин і ін.

механізм дії

- ✓ ↓ реплікації ДНК ⇒ порушення утворення РНК ⇒ порушення синтезу ферментних і ін. білків
- ✓ цитостатичний, антибактеріальний

ЗАСОБИ, ЩО ПРИГНІЧУЮТЬ ЛЕЙКОПОЕЗ

алкалоїди

Барвінка (вінбластин, вінкристин); мандрагори або подофіліну (етопозид); пізньоцвіту (колхамін); тиса (паклітаксел)

механізм дії

↓ утворення веретена поділу клітин пухлини, зв'язуючись з мікротубулярними білками ⇒
вибірково ↓ поділ пухлинних клітин на стадії мітозу (ціклоспецифічні)

гормональні препарати і їх антагоністи

кортикостероїди (преднізолон), андрогени (тестостерон), естрогени (сінестрол, фосфестрол), гестагени (мегестрол), антиестрогени (тамоксифен, тореміфен), антиандрогени (флутамід)

механізм дії

- ✓ сприяють відновленню порушеної гормональної регуляції функції клітин
- ✓ ↓ ділення клітин і сприяють їх диференціюванню

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВОПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

- раціональний вибір препаратів в залежності від типу і локалізації пухлини**
- раціоналізація схем: застосування цитостатиків «пульсуючими» курсами кожні 3-4 тижні**
- комбіноване застосування (одночасне або послідовне) цитостатиків з різних груп**
- синхронізація мітотичних циклів клітин пухлини: після циклонеспецифічних підбір необхідних циклоспецифічних препаратів**
- включення в комбіновану терапію імуностимуляторів (інтерферони та ін.)**

НЕДОЛІКИ СУЧАСНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

- як правило, забезпечують **тільки ремісію (10-40%)**, лише при деяких пухлинних захворюваннях можна досягти повного лікування
- особливо важко піддаються лікуванню солідні пухлини **з відносно повільним темпом зростання** (рак шлунка, підшлункової залози, печінки, товстого кишечника, бронхів, сечовивідних шляхів)
- **резистентність пухлинних клітин до препаратів**
- **мала вибірковість дії відносно пухлинних клітин**
- **виражені небажані ефекти, що погіршують якість життя хворого**



НЕБАЖАНИЙ ДІЯ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

- **пригнічення активно проліферуючих тканин :**
 - ✓ **кістковий мозок** ⇒ **мієлотоксичність** (лейкопенії, агранулоцитоз, тромбоцитопенії та ін.)
 - ✓ **слизова ШКТ** ⇒ **анорексія, стоматити, ентерити та ін.**
 - ✓ **репродуктивні органи** ⇒ **↓ фертильності, фемінізація у чоловіків, маскулінізація у жінок (гормонопрепарати), тератогенну, ембріо-, фетотоксичну дії**
- **алопеція, дерматити, пігментація шкіри**
- **кардіотоксичність (аритмії, гіпотензія)**
- **нефро- (набряки) і гепатотоксичність (холестаза)**
- **фіброз легенів**
- **імуносупресія**
- **анафілактичні реакції (блеоміцин)**
- **вторинні злоякісні утворення (алкілюючі засоби - гострий лейкоз)**

ЗГОРТАННЯ КРОВІ

I етап –

активація тромбоцитарного гемостазу

травма, пошкодження

руйнування тканин і судин

адгезія і агрегація тромбоцитів

виділення вазоконстрикторів

звуження судин

утворення тромбоцитарної пробки

II етап –

активація плазмового гемостазу

Внутрішній шлях

плазмові фактори + каталітична поверхня колагену

ЗОВНІШНІЙ ШЛЯХ

плазмові фактори + тканевий фактор(III)

1 фаза

утворення протромбінази

2 фаза

протромбін

тромбін

утворення тромбіну

3 фаза

фібриноген

фібрин

утворення фібринового згустку

III етап – ретракція згустку

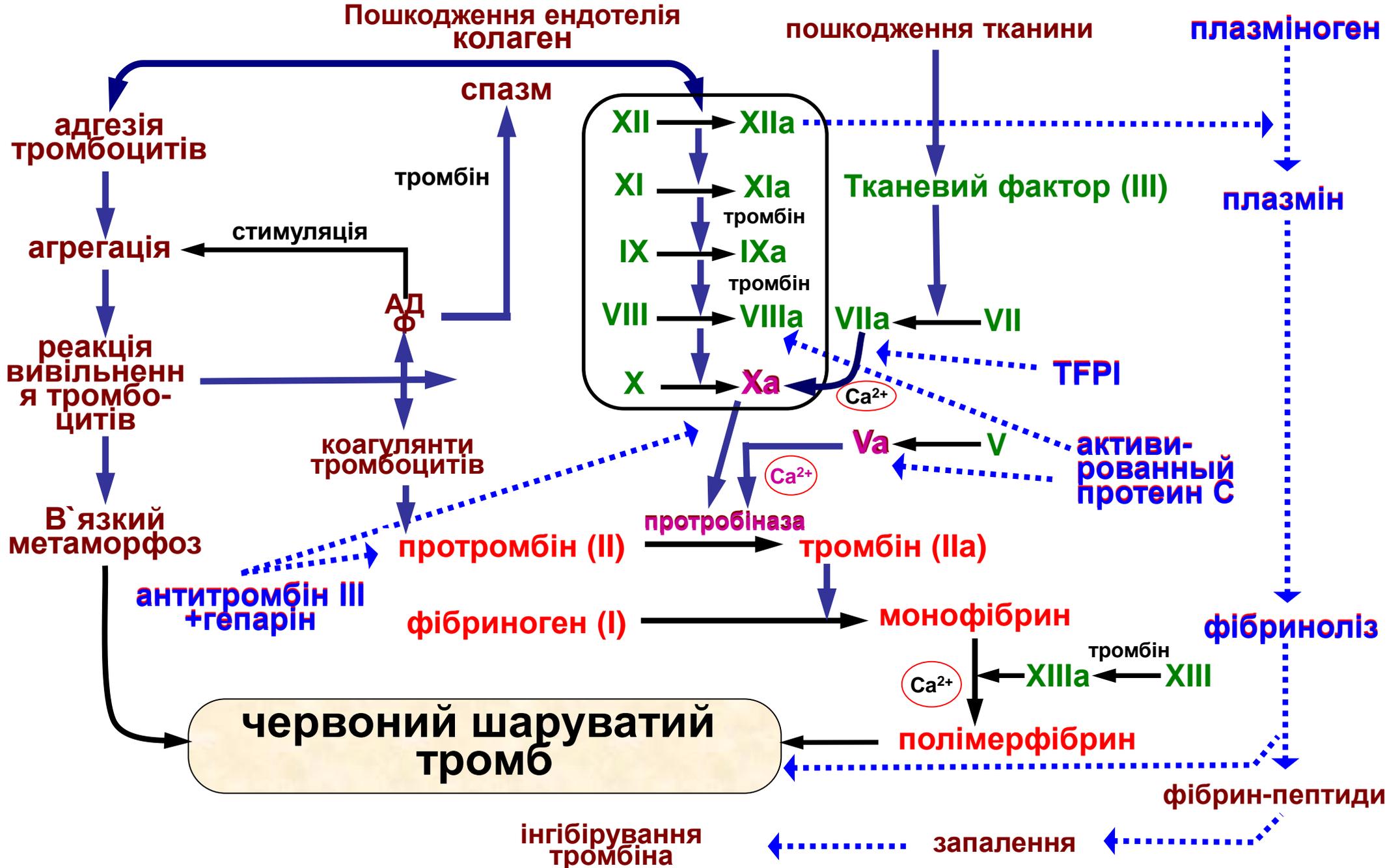
ретрактоензим

ретракція згустку

ФАЗИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

- I. утворення протромбіназного комплексу або активного тромбoplastину : X_a , V_a , фосфоліпіди тромбоцитів (фактор 3 тромбоцитів), Ca^{2+} :
 - ✓ **зовнішній шлях** (захист при травмі тканини): надходження з тканин або з лейкоцитів крові тканинного фактора (III); взаємодія з VII і активація X (утворення активного тканинного тромбoplastину або протромбінази)
 - ✓ **Внутрішній шлях**:
 - **клітинний механізм**: пошкодження ендотелія \Rightarrow адгезивні білки субендотелія (колаген, фібрoneктин, фактор Віллебранда та ін.) + БАВ, \uparrow тромбоцити (тромбін, адреналін, серотонін, ФАТ, АДФ, TxA_2 , PgG_2) \Rightarrow адгезія і агрегація тромбоцитів \Rightarrow виділення з них речовин (АДФ, серотонін, адреналін, Ca^{2+} і ін.) і синтез TxA_2 , Pg , ФАТ і ін., активують плазмовий механізм
 - **плазмовий механізм** : послідовно \uparrow в комплексах «фактор Хагемана (XII) + прекалікреїн + фактор XI», а потім «фактор XI + фактор IX + фактор VIII» з подальшою активацією X (утворення активного кров'яного тромбoplastину)
- II. під дією протромбінази протромбін(II) \rightarrow в тромбін (IIa)
- III. тромбін перетворює фібриноген (I) в фібрин-мономер, потім полімер і \uparrow ф. XIII \Rightarrow стабілізація фібрин – тромб

ІНТЕГРАЛЬНА СХЕМА ГЕМОСТАЗУ І АНТИГЕМОСТАЗУ



ТИПИ ПОРУШЕННЯ ЗГОРТАННЯ КРОВІ

- ➡ **↑ згортання крові і тромбоутворення— гіперкоагуляція і розвиток тромботичного синдрому**
- ➡ **↓ згортання крові і тромбоутворення — гіпокоагуляція і розвиток геморагічних синдромів**
- ➡ **фазне порушення стани системи гемостазу – ДВС-синдром (дисемінованого внутрішньосудинного згортання): фаза гіперкоагуляції, переходить у фазу гіпокоагуляції; розвиваються коагулопатія і тромбогеморагічний синдром**

ЗГОРТАННЯ КРОВІ

- ▶ **тромбоцитарно-судинний гемостаз** (пошкодження судини, вазоспазм, адгезія і агрегація тромбоцитів, накопичення плазмових факторів)
- ▶ **коагуляційний гемостаз з утворенням фібринового тромба** (*білих* – частіше в артеріях; провідна роль - агрегація тромбоцитів) і *червоних* (+ерітроцити, тромбоцити), частіше в венах; мають «хвіст» ⇒ тромбоемболія)
- ▶ **відновлення кровотоку внаслідок фібринолізу тромботичних мас і ін. факторів антигемостаза**



гемостатичні (антигеморагічні)

- ▶ проагреганти
- ▶ прокоагулянти (прямые і непрямі)
- ▶ інгібітори фібринолізу

- **прямої дії** препарати діють **in vivo і in vitro**, ефект настає швидко
- **непрямої дії** – діє тільки **in vivo**, ефект розвивається повільно



антитромботичні (тромболітичні)

- ▶ антиагреганти
- ▶ антикоагулянти (прямі і непрямі)
- ▶ фібринолітики (прямые і непрямі)

ГЕМОРАГІЇ (синдроми і діатези)

класифікації

- **за джерелом виникнення** : артеріальні, венозні, капілярні, змішані
- **за спрямованістю** : внутрішні і зовнішні
- **за часом виникнення** : первинні (травми) і вторинні
- **за механізмом** :
 - **тромбоцитарно-судинний гемостаз**: порушення тромбоцитів (кількісні – **тромбоцитопенії** ($< 3,0$ Г/л) і якісні – **тромбоцитопатії**) і судин (**вазопатії**)
 - **коагуляційний гемостаз (коагулопатії)**: **1 фаза** – **тромбопластинопатії**, **2 фаза** – **тромбопатії**, **3 фаза** - **фібринопатії**
- **по етіології** : **спадкові (дефіцит факторів, ін.):** гемофілії А і В, хвороба Вілебранда і ін.; **придбані внаслідок** : гіповітаміноз К, В_с, В₁₂, захворювання печінки, крові, пухлинах (лейкози), колагенозах (СЧВ), інфекційних і вірусних захворювань (геморагічна лихоманка), токсичного впливу (радіація, ліки, алкоголь), ↑ фібринолізу при травмі (операції) легких, матки, підшлункової залози; опіку, шоці, сепсисі і ін.

ГЕМОСТАТИЧНІ ЗАСОБИ

➤ **прокоагулянти:**

- **прямої дії: місцево** – тромбін, гемостатична колагенова губка, фібриновий клей і ін.;
- **системно** – препарати факторів крові (фібриноген, концентрат фактора VIII, IX, кріопреципітат і ін.)
- **непрямої дії:** вікасол /менадіон/, фітонадіон, етамзилат / діцинон /, десмопресин

➤ **інгібітори фібриноліза:**

- **сінтетичні:** кислота амінокапронова, кислота транексамова, амбен
- **тваринного походження :** апротинін (контрікал, гордокс, трасилол)

➤ **проагреганти:** солі кальцію, серотоніну адипинат, адроксон

➤ **тромбообразуючі:** децилат

➤ **коагулянти тваринного і рослинного походження :** желатіноль, лагохілус п'янкий, калина, водяний перець і ін.

➤ **антагоністи гепаріна:** протаміна сульфат

ПРОКОАГУЛЯНТИ ПРЯМОЇ ДІЇ

тромбін, гемостатична губка

- **механізм дії** – тромбін є фактором Іа згортання крові; тромбін та інші фактори згортання крові входять до складу різних гемостатиків для місцевого застосування (гемостатична губка, фібриновий клей і ін.)
- **застосовуються тільки місцево!** на орган, що кровоточить під час і після операцій
фібриноген
- **механізм дії** – є фактором І згортання крові (глікопротеїн з молекулярною масою близько 340 000 дальтон)
- **застосовується** як засіб першої допомоги при кровотечах, пов'язаних з його недостатком: гострий фібриноліз під час операцій на органах, багатих тканевими активаторами фібринолітичної системи (легкі, підшлункова, передміхурова, щитовидна залози і ін.); в акушерській практиці (відшарування плаценти, загибель плода та ін.); травматичному, опіковому шоці; радіація: важкі захворювання печінки; пізні стадії ДВС-синдрому; **вводять ex tempore у вигляді 1-2% розчину в / в крапельно**
- **побічна дія** - **тромбози, алергія**

ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНА К

фітонадіон (K₁), вікасол /менадіон/ (K₃)

- кінетика** – всмоктуються K₁ в тонкому, K₂ - в товстому кишечнику (**необхідні жовчні кислоти!**); захворювання ШКТ, печінці ↓ всмоктування ⇒ гіповітаміноз (гіпопротромбінемія, геморагії); здатність накопичуватися обмежена; розподіл залежить від ліпофільності; 20-30% віт. До при прийомі всередину не всмоктується і виводиться
- показання до застосування** – з профілактичною метою (**120 мкг**, в період вагітності, у новонароджених, в старечому віці, підготовка до операції, тривала хіміотерапія та ін.) і лікувальної (**10-15 мг**, при патології з геморагічним синдромом і гіпопротромбінемією: порушення функції печінки (гепатити, цирози) і шлунково-кишкового тракту, туберкульоз, тиреотоксикоз, гіпертермія та ін. ; передозування непрямих антикоагулянтів (**антагоністи!**), застосування НПЗС, антибактеріальних засобів. Лікувальний ефект розвивається до 24 год. **Вікасол неефективний при захворюваннях печінки і передозуванні непрямими антикоагулянтами.** Фітонадіон ефективний при всіх K-гіповітамінозних станах
- побічна дія** – ↑ пітливість, почервоніння обличчя, при в / в - задишка, біль у грудях, спині, алергія ⇒ введення **дуже повільно!**; вікасол - метгемоглобінемію, гемоліз еритроцитів, гемоглобінурію

ПРОКОАГУЛЯНТИ НЕПРЯМОЇ ДІЇ

етамзілат (дицинон)

- **механізм дії** – гемостатичне (помірно ↑ утворення тканевого тромбопластину, а також діє на тромбоцитарну ланку гемостазу + ↑ утворення тромбоцитів, їх вихід з кісткового мозку); ангіопротективне (володіючи антигіалуронідазною активністю і стабілізуючи аскорбінову кислоту, ↑ резистентність капілярів, ↓ їх проникність)
- **показання до призначенням** – паренхіматозні і капілярні кровотечі, тромбоцитопенії і тромбоцитопатії, профілактика інтра- та післяопераційних кровотеч, діабетична мікроангіопатія
- **небажані ефекти** - іноді печія, відчуття важкості в надчеревній ділянці, гіперемія обличчя, парастезії нижніх кінцівок, ↓ АТ

десмопресин (синтетичний аналог АДГ)

- **механізм гемостатичної дії** –
↑ утворення факторів Вілебранда і VIII

ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛИЗА

- **синтетичні** - кислота амінокапронова, кислота транексамова, амбен
- **тваринного походження** - апротинін (контрикал, гордокс, трасилол)

причини генералізованого фібринолізу

- ✿ гіперреактивність захисної фібринолітичної системи у вигляді неадекватної реакції на згортання крові
- ✿ звільнення тканевих протеїназ при великих пошкодженнях легень, нирок, підшлункової, щитоподібної, передміхурової залоз, матки, яєчників, вен
- ✿ септицемія з ↑ токсинів і ферментів типу стрептокінази

зовнішній механізм активації (тканинні активатори)

тканевий активатор плазміногену (t-PA), урокіназа нирок, з клітин крові, бактерій (стрептокіназа)

внутрішній механізм активації (плазмові активатори)

комплекс «ф. XIIa+калікреїн+ВМК», активовані протеїни C+S

плазміноген (профібринолізин)

плазмін (фібринолізин)

амінокапронова кислота

апротинін

α_2 -антиплазмін і ін. інгібітори

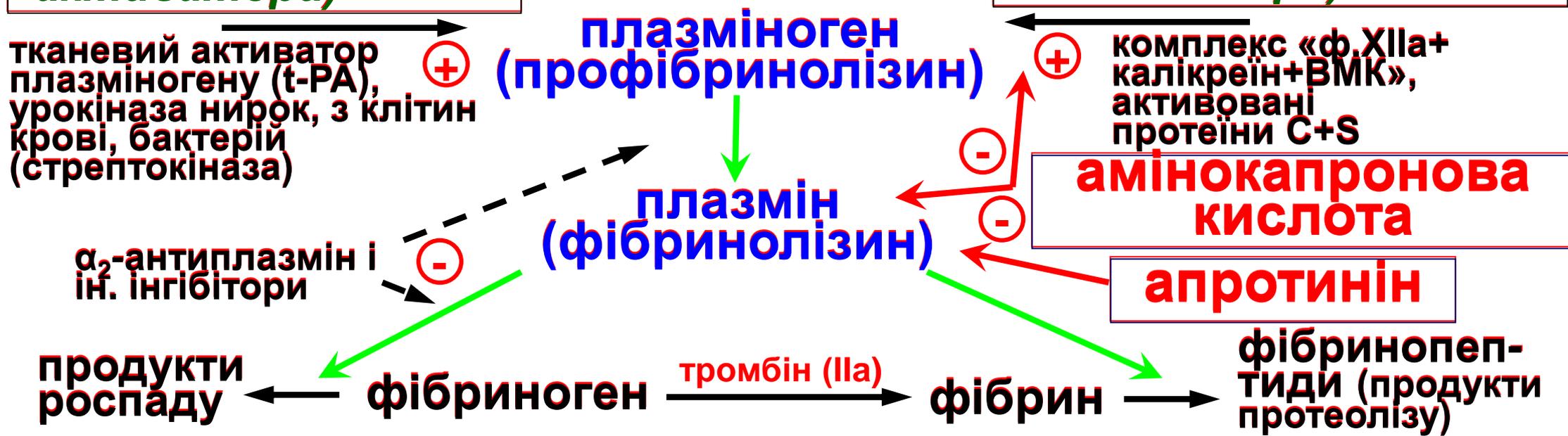
продукти розпаду

фібриноген

тромбін (IIa)

фібрин

фібринопептиди (продукти протеолізу)



ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ

синтетичні (аміно- і карбонові кислоти, структурно близькі до амінокислоти лізину) - кислота амінокапронова, кислота транексамова, амбен

● механізм дії:

- ✓ ↓ фібриноліз за рахунок ↓ перетворення профібринолізину (плазміногену) в фібринолізин (плазмін) шляхом конкурентного блокування (через подібність з лізином) активного центру активатора профібринолізіна + ↓ самого фібринолізину
- ✓ інгібітори кинінів (брадикінін, калідін) і деяких факторів системи комплементу, що утворюються при гіпоксії, ацидозі, пошкодженні тканин, запаленні, алергії
- ✓ противошокова активність (↓ протеолітичні ферменти і ↑ знешкоджують функцію печінки)

ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ

синтетичні

показання до призначення : стани, що характеризуються надмірним фібринолізом, що веде до небезпечних кровотеч:

- ✓ передозування фібринолітиками, масивні переливання крові
- ✓ травми (операції) органів, багатих активаторами плазміногену (легені, мозок, матка, передміхурова, щитовидна, підшлункова залози)
- ✓ відшарування плаценти, внутрішньоутробна загибель плода, сепсис
- ✓ екстракорпоральний кровообіг
- ✓ легеневі, шлункові кровотечі
- ✓ субарахноїдальні кровотечі, травми черепа
- ✓ стадії гіпокоагуляції ДВС-синдрому
- ✓ важкі гепатити, пневмонії та ін.
- ✓ променева хвороба
- ✓ **небажані ефекти**: *малотоксичні; можливо запаморочення, нудота, діарея, легкий катар верхніх дихальних шляхів*

ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ

тваринного походження (поліпептид з тканин великої рогатої худоби) - апротинін (контрікал, гордокс, трасілол)

механізм дії: інактивують протеїнази крові і тканин (плазмін, калікреїн, кініногеназу, трипсин, хімотрипсин), утворюючи з ними неактивні комплекси, а також ↓ їх утворення з проактиваторів ⇒ ↓ **фібриноліз крові і протеоліз в тканинах при запаленні, великому ушкодженні**

показання до призначення (лікування і профілактика): кровотеча, **обумовлені гіперфібринолізом** (після операцій на передміхуровій залозі, легенях, легеневі емболії і навколоплідними водами, жирові емболії при політравмах; посттравматичні; після екстракорпорального кровообігу; до, під час і після пологів; при тромболітичній терапії та ін.)

- ✓ гострий панкреатит, некроз підшлункової залози, хронічний рецидивний панкреатит
- ✓ ангіоневротичний набряк
- ✓ важкі форми шоку (ендотоксिनного, травматичного, опікового, геморагічного)
- ✓ великі і глибокі пошкодження тканин (пневмонії, деструкція легень, опіки)
- ✓ захворювання суглобів (внутрішньосуглобово)

ІНГІБІТОРИ ФІБРИНОЛІЗУ

тваринного походження (поліпептид з легенів великої рогатої худоби) - апротинін (контрікал, гордокс, трасілол)

дозування: індивідуально, в залежності від показань і клінічної ситуації; в / в болюсно або краплинно (**лежачи на спині!**). В середньому початкова лікувальна доза = 500 000 КІО, підтримуюча = 50 000 КІО/ч. Активність може виражатися в Од, калікреїн-інактивуючих одиницях (КІО), в трипсин інактивуючих одиницях (ТІО) і в антитрипсинових одиницях (АТО)

небажана дія:

- ✓ **ССС:** артеріальна гіпотензія і/або тахікардія
- ✓ **алергічні реакції:** висип на шкірі, кропив'янка, риніт, кон'юнктивіт, бронхоспазм, симптоми анафілактичних реакцій аж до розвитку анафілактичного шоку
- ✓ **ЦНС:** психотичні реакції, галюцинації, сплутаність свідомості
- ✓ **ШКТ:** при швидкому введенні - нудота, блювота
- ✓ **місцеві реакції:** при тривалій інфузії - тромбофлебіт
- ✓ **ембріотоксичність**

ПРОАГРЕГАНТИ

кальцій хлорид і глюконат

- **механізм дії:** кальцій безпосередньо бере участь в агрегації і адгезії тромбоцитів, а також сприяє утворенню тромбіну і фібрину (↑ утворення тромбоцитарних і фібриних тромбів)
- **показання :**
 - ✓ як засіб, що зменшує проникність судин, при геморагічних васкулітах
 - ✓ як гемостатичний при легеневих, шлункових, носових, маткових кровотечах, а також перед операцією;
 - ✓ при кровотечах, пов'язаних зі ↓ кальцієм в плазмі крові (після переливання великих кількостей цитратної крові, плазмозамінників)
- **побічні ефекти:** при швидкому в / в введенні відзначається відчуття жару ("гарячий укол"); можлива зупинка серця, ↓ АТ; при підшкірному введенні кальцію хлориду - некроз тканин

ПРОАГРЕГАНТИ

**серотоніну адипінат,
адроксон (продукт окислення адреналіну)**

- **механізм дії:** серотонін, адреналін ↑ агрегацію тромбоцитів, викликають вазоконстрикцію, що сприяє виникненню тромбоцитарних тромбів; ↑ міцність капілярів; серотонін також ↑ утворення тромбіну
- **показання:**
 - ✓ паренхіматозні і капілярні кровотечі при операціях і травмах
 - ✓ тромбоцитопенії і тромбоцитопатії
 - ✓ гіпо- і апластичні анемії, хворобі Вілебранда I типу, Верльгофа, геморагічні васкуліти
- **побічні ефекти:** серотоніну адипінат - при швидкому введенні біль по ходу вени; біль в животі, в області серця, ↑ АТ, нудота, діарея, ↓ діурезу

АНТИТРОМБОТИЧНІ ЗАСОБИ

▶ антикоагулянти:

- **прямої дії:** гепарін і його низькомолекулярні фракції (фраксипарин, еноксапарин, дальгепарін і ін.), сулодексид, гірудин і його препарати, натрію цитрат
- **непрямої дії:** похідні кумарину (неодікумарін, синкумар / аценокумарол /, варфарін, фенпрокумарол), похідні індандіону (фенілін)

▶ фібринолітичні :

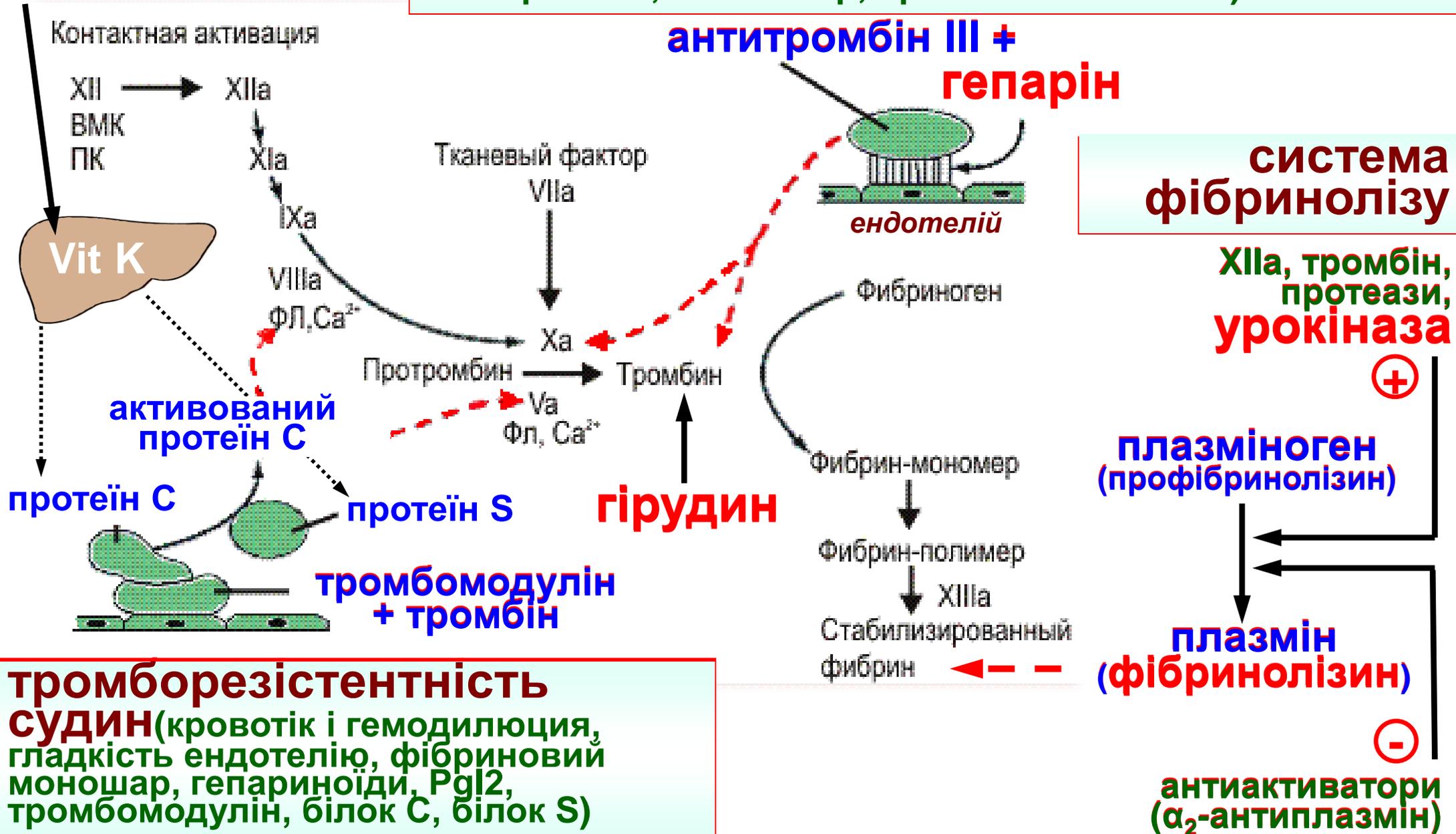
- **прямої дії:** *фібринолізин, гепарін, трипсин*
- **непрямої дії (активізуючі профібринолізину):** *стрептокіназа, стрептодеказа, урокіназа, алтеплаза*

▶ антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота, діпірідамомол, пентоксифілін, тіклопідин, клопідогрель / плавікс /, реопро, ламіфібан, тирофібан

АНТИГЕМОСТАЗ

Непрямі антикоагулянти

антитромботичні фактори (гепаріновий кофактор II, антитромбін III, активатори плазміногену, антитрипсин, С-інгібітор, протеаза-нексін і ін.)



тромборезистентність судин (кровотік і гемодилуція, гладкість ендотелію, фібриновий моношар, гепариноїди, Pgl₂, тромбомодулін, білок С, білок S)

АНТИКОАГУЛЯНТИ ПРЯМОЇ ДІЇ

гепарін та його низькомолекулярні фракції (фраксипарин / надропарін /, еноксапарин, дальгепарін і ін.), сулодексид;
гірудин (десульфатогірудін) і його препарати (гірутен, гірулог); натрію цитрат і ін.

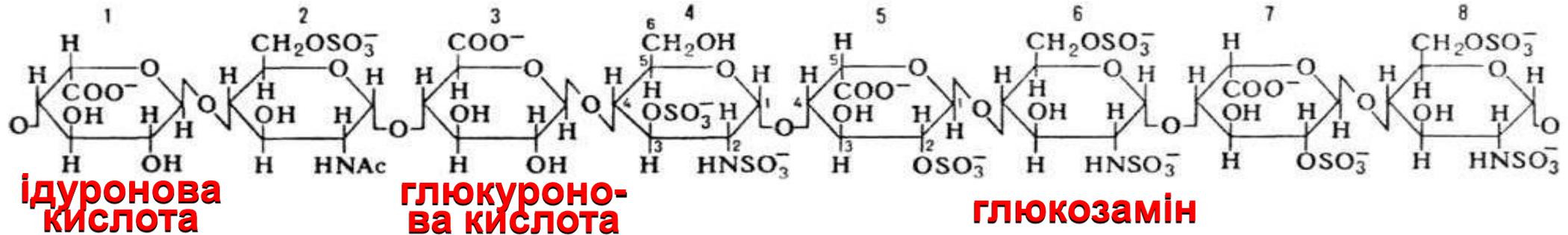
класифікація за механізмом дії

Інгібітори тромбіна (фактор IIa):

- ▶ **прямі (специфічні), тобто діючі незалежно від антитромбіну III (вибірково і оборотно зв'язуючись з активним центром тромбіну, усувають всі його ефекти - перетворення фібриногену в фібрин, ↑ ф. V, VIII, XIII, агрегацію тромбоцитів):**
гірудин (поліпептид слини п'явок) і його препарати
- ▶ **непрямі (в комплексі з антитромбіном III):**
гепарін нефракційний і препарати його низькомолекулярних фракцій

ГЕПАРІН

– глікозаміноглікан, що представляє суміш фракцій сульфатованих мукополісахаридів з різною довжиною полімерного ланцюга от 3000 дальтон (низько-) до 40000 (високомолекулярних); виділений в 1916 році з печінки (hepar), знаходиться в секреторних гранулах тучних клітин



Біологічною дією і спорідненістю до антитромбіну володіє тільки 30% гепарину, що мають пентасахаридний активний центр (глюкуронова, ідуронова кислоти, глюкозамін). Найсильніша органічна кислота (через залишки сірчаної кислоти і наявності карбоксильних груп) \Rightarrow дуже сильний негативний заряд \Rightarrow є аніонним поліелектролітом

джерела отримання

- препарат нефракційного гепарину (НГ) з слизової оболонки кишечника свиней і легенів великої рогатої худоби (доза в ОД); свинячий активніший; натрієва і кальцієва солі по активності однакові (натрієва < побічних реакцій - гематом в місці ін'єкції)
- препарати низькомолекулярного гепарину (НМГ) шляхом деполімерізації з НГ

ФАРМАКОДИНАМІКА ГЕПАРІНУ

- зв'язується з антитромбіном III (АТІІІ), різко ↑ його активність (у 1000 разів) ⇒
 - ✓ інактивація тромбіну (IIa), протромбінази (Ха), ІХа, ХIа, ХIІа, плазміна і калікреїна;
 - ✓ ↓ протеолітичну активність тромбіну та інших ензимів (ф. ХІІ), що стабілізують фібрин (**особливо в венах**)
- за рахунок сильного негативного заряду зв'язується з рецепторами на інтимі судин і тромбоцитів(+ ↓ тромбіну) ⇒ ↓ агрегацію тромбоцитів
- гепарін тільки каталізує антитромбін-протеазну реакцію, залишаючись інтактним : після завершення реакції вивільнюється з комплексу "IIa + АТІІІ + гепарін" і знову використовується, а комплекс "IIa + АТІІІ" видаляється ендотеліальною системою
- при відсутності АТІІІ – резистентність до гепаріну
- для ↓ тромбіну необхідні високомолекулярні фракції ⇒ у НГ **антитромботичну і антикоагулянтну дію**; для ↓ фактора Ха – низькомолекулярні фракції ⇒ препарати **НМГ** мають **антитромботичну дію** і практично не впливають на коагуляцію

ФАРМАКОДИНАМІКА ГЕПАРІНУ

Різноманіття ефектів обумовлено його високою реакційною здатністю як поліаніона : ↓ багатьох ферментів (плазмін, трипсин, калікреїн, фосфатази, пепсин та ін.), стабілізацією ендотелію і ін.

● протиатеросклерозний – «просвітляючий ефект», тобто ↓ атерогенних речовин:

✓ ↑ ліпопротеїнової ліпази (гідроліз тригліцеридів в складі хіломікронів і ЛПДНЩ);

✓ ↓ проліферацію і міграцію ендотеліальних і гладком'язових клітин судинної стінки

● гіпоглікемічний, антитоксичний імуносупресивний (порушення кооперації Т- і В-лімфоцитів, ↓ системи комплемента)

● протизапальний, анальгезуючий, ранозагоювальний, протиалергічний (↓ гіалуронідази, ↓ проникності судин, антагоніст гістаміну, серотоніну, адреналіну)

● діуретичний калійзберегаючий (↓ надлишковий синтез альдостерону)

● судинорозширювальний, коронаророзширювальний (↓ тонузу резистивних судин, коронарних судин)

● ангіопротективний

ФАРМАКОКІНЕТИКА ГЕПАРІНУ

Введення: в/в (болюсно і інфузійно - з лікувальною метою), п/ш (в область живота – профілактично), а також інгаляційно, трансдермально; в ШКТ інактивується

Біодоступність: при п/ш НГ – 15-20 %; НМГ – 90 %

Початок дії: при в/в – негайно, при п/ш – за 30 хв; ефект продовжується 4-5 г; НМГ – 8-12 г

Росподіл: в крові зв'язується з гепариннейтралізуючими білками; швидко (особливо при в / в) захоплюється ендотелієм судин, макрофагами, звідки поступово вивільнюється; при п / ш зв'язується більш міцно + іншими клітинами ⇒ рівень в крові більш стабільний; НМГ мало зв'язується білками крові, ендотелієм, клітинами

Біотрансформація: в клітинах ендотелію і макрофагах, а потім і в печінці гепаріназою деполімеризується

Виведення: незмінний і деполімізований нирками, $T_{el1/2} \approx 1$ г (НМГ $\approx 1,5-4,5$ г)

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАРІНУ

- **лікування** гострих тромбозів (особливо венозних) і емболій (гострий інфаркт міокарда, передінфарктний стан, тромбоз легеневої артерії, мозкових артерій, ниркових вен, ілеоцекальних судин, тромбоемболія у вагітних, стадія гіперкоагуляції ДВС-синдрому та ін.)— болюсно в/в 5000-10000 ОД, потім крапельно 900 ОД/г або фракційно – кожні 4 г 75-100 ОД/кг (з початку СД = 60-90 тис ОД, у наступному– 30-35 тис ОД)
- **профілактика** тромбозів (операції, діагностичні процедури на судинах, серці, органах тазу, нижніх кінцівок; гемодіаліз, штучний кровообіг, ІХС, серцева недостатність; після пологів, опіків, обморожень, сепсисі, травматичному шоці і ін.)— п/ш по 5000-10000 ОД кожні 8 або 12 г
- **місцево:** тромбофлебіт поверхневих вен, хронічна варікозна хвороба, асептичні інфільтрати та ін. (ліотон, гепарінова мазь)
- **в комплексній терапії** хворих бронхіальною астмою, ревматизмом, гіперальдостеронізмом, гломерулонефритом, атеросклерозом та ін.

ЗАСТОСУВАННЯ ГЕПАРІНУ

оптимальність терапії

- ➡ активний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)– припустиме ↑ N (27-35 с) у 1,5-2 рази
- ➡ час згортання крові– ↑ N (5-7 хв) у 2-2,5 рази

особливості препаратів НМГ

- мають антитромботичну дію (не впливають на коагуляцію); забезпечують локальний тромболізис (↑ еластичність еритроцитів, ↓ міграцію лейкоцитів, ↑ тканевих активаторів плазміногену); не впливають на агрегацію тромбоцитів
- ⇒ профілактика **венозного** тромбозу у ортопедичних, хірургічних, неврологічних, терапевтичних хворих та невідкладна допомога гострої тромбоемболії легеневої артерії
- переваги фармакокінетики (більш передбачувана, ↑ біодоступність, пролонгування дії) ⇒ **ВВОДЯТЬ 1-2 рази на добу п / ш без контролю показників згортання крові**
- рідше викликають кровотечі і тромбоцитопенію

НЕБАЖАНІ ДІЇ ГЕПАРІНУ

- **геморагії** (у 10-30 % хворих, часто з операційних ран і заочеревинні гематоми, гематоми в місці ін'єкцій), **тромбоцитопенії** (у 6-16 % хворих; в зв'язку з імуногенністю НГ; зрідка важкий т.зв. «синдром білих тромбів» - внутрішньосудинна агрегація тромбоцитів і артеріальний тромбоз)
- при ↑ чутливості **алергічні реакції** (анафілактичний шок, гіпертермія)
- при тривалому прийомі (більш 5 міс) **алопеція, остеопороз** (↑ паратіреоїдін, остеокластів), **нудота, блювота, діарея**

*при важких кровотежах в / в повільно вводять **антидот** гепаріну – **протаміна сульфат** (білок, що отримується з сперми лосося та інших видів риб); 1 мг нейтралізує 100 ОД гепаріну*

НЕПРЯМІ АНТИКОАГУЛЯНТИ

- похідні кумарину – неодікумарін, сінкумар / аценокумарол, тромбостоп /, варфарін, фенпрокумарол
- похідні індандіону – фенілін

фармакодинаміка

- антагоністи вітаміну К (антивітаміни)
- порушують відновлення епоксиду вітаміну К в мікросомах печінки \Rightarrow \downarrow карбоксилювання II VII, IX, X факторів, а також протеїнів C і S, тобто опосередковано \downarrow коагуляційний гемостаз
- \Rightarrow діють тільки in vivo, ефективні при **венозних тромбозах**



НЕПРЯМІ АНТИКОАГУЛЯНТИ

фармакокінетика

Всмоктування : в тонкому кишечнику гарне (80-90 %) ⇒ введення **пероральне**

Зв'язок з альбумінами : **90 % !**

Початок дії: Т полуелімінації пригноблених факторів згортання крові тривалий ⇒ дія препаратів розвивається через **8-72 г**, тривало і після скасування триває **24-72 г!**

Біотрансформація: в печінці за рахунок мікросомального окислення (450); деяким властива ентерогепатична циркуляція

Виведення: нирками, $T_{1/2}$ різний : **2 г** (неодікумарин), **42 г** (варфарін)

Кумуляція: у більшості **виражена**

непрямі антикоагулянти часто взаємодіють (фармакокінетично і фармакодинамічно) з іншими ліками і змінюють свій ефект при різних захворюваннях!

НЕПРЯМІ АНТИКОАГУЛЯНТИ

взаємодія, викликають

↑ ефекта

↓ ефекта

фармакокінетичне

фармакокінетичне

↓ елімінації: аміодарон,
циметидін, дисульфідрам,
метронідазол, міконазол,
триметопрім /
сульфаметоксазол
↓ зв'язування з альбуміном:
фенілбутазон

↑ елімінації: адсорбенти,
індуктори мікросомального
окислення печінки
(барбітурати, рифампіцин)
↓ всмоктування:
холестирамін

фармакодинамічне

фармакодинамічне

↑ пригнічення синтезу
вітаміну К: цефалоспори́ни 3, 4
поколінь додатковий вплив на
гемостаз: аспірин, гепарін;
хвороби печінки,
тромбоцитопенія, дефіцит
вітаміну К
↑ потребу у вітаміні К:
клофібрат, тиреотоксикоз

діуретики, вітамін К
фактори організму:
спадкова резистентність,
гіпотиреоз, гіперліпідемія

НЕПРЯМІ АНТИКОАГУЛЯНТИ

показання до призначення

тривала терапія для попередження і лікування венозних тромбозів

- попередження системної емболізації при наявності: тромбофлебіту глибоких вен кінцівок, флеботромбозів; протезування клапанів серця; ІХС, мерехтіння / тріпотіння передсердь; тяжкої серцевої недостатності; ішемічних інсультів; ревматичного ураження серця; атеросклерозу коронарних та ін. Судин
- лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії або її рецидивів
- попередження ідіопатичного тромбозу і сімейної схильності до нього
- вроджений і набутий дефіцит факторів згортання

НЕПРЯМІ АНТИКОАГУЛЯНТИ

небажані ефекти

Лікування антикоагулянтами - складне завдання для лікаря (протромбіновий індекс = 40-50, 2 рази на тиждень!). Лікування суворо індивідуально!

- кровотечі (0,9-2,7%), крововиливиреже – диарея,
- гепатит, васкуліт, екзема, некроз шкіри, алопеція, синдром «блакитних пальців стоп»
- спадкова резистентність до кумарину
- тератогенність

Антидот - препарати вітаміну К, при необхідності переливання крові

принципи призначення

- негайний результат – антикоагулянти прямої дії
- тривале лікування – антикоагулянти непрямої дії
- комбінація: прямі антикоагулянти, за 2-4 дні непрямої дії

ФІБРИНОЛІТИКИ

- **прямі** – фібринолізин, гепарін, тріпсин
- **непрямі** (що активізують профібринолізин) – стрептокіназа, стрептодеказа, урокіназа, альтеплаза

фармакодинаміка

Сприяють розчиненню фібринових тромбів -
тромболізу

(венозні лізуються легше, ніж артеріальні)

**зовнішній механізм
активації (тканинні
активатори)**

**внутрішній механізм
активації (плазмові
активатори)**

тканевий активатор
плазміногену (t-PA),
урокіназа нирок, з
бактерій (стрептокіназа) ⊕

⊕ комплекс «ф. XIIa+
калікреїн+ВМК»,
активовані протеїни
C+S

**плазміноген
(профібринолізин)**

**непрямі
фібринолітики**
(препарати на основі
активаторів)

**плазмін
(фібринолізин)**

продукти
распада

фібриноген

тромбін (IIa)

фібрин

**фібринопеп-
тиди** (продукти
протеолізу)

ФІБРИНОЛІТИКИ

препарат	джерело	молекулярна маса	спорідненість до фібрину	примітка
Фібринолізин	кров людини	75 000-120 000	+	ліквідує тільки свіжі фібринні тромби у венах, рідко застосовується
Стрептокіназа	бета-гемолітичні стрептококи	47 000	-	антигенні властивості ⇒ алергія, толерантність до препарату
Аністрепаза	аціліровані комплекс стрептокінази і плазміногену	139 000	+	-»-
Урокиназа	культури клітин епітелію ниркових каналців	33 000	+	позбавлена антигенних властивостей
Альтеплаза	рекомбінантний тканевий активатор плазміногену	70 000	+	-»-

ФІБРИНОЛІТИКИ

показання до призначення

- гострий інфаркт міокарда (перші 4-6 г)
- тромбоемболія легеневої артерії (5-14 днів)
- периферичні артеріальні тромбози
- тромбоз центральної вени сітківки, печінкових, ниркових та інших вен, крім нижніх кінцівок
- тромбоз додаткових судинних шунтів, протезів клапанів серця

небажані ефекти

- ➡ кровотечі ⇒ контроль протромбінового часу, АЧТВ (↑ вдвічі), рівня фібриногену, кількості тромбоцитів; комбінує з гепарином, АСК
- ➡ алергічні реакції: неспецифічні реакції на білок (гіперемія обличчя, біль по ходу вени, а також за грудиною і в животі), лихоманка, кропив'янка
- ➡ артеріальна гіпотензія

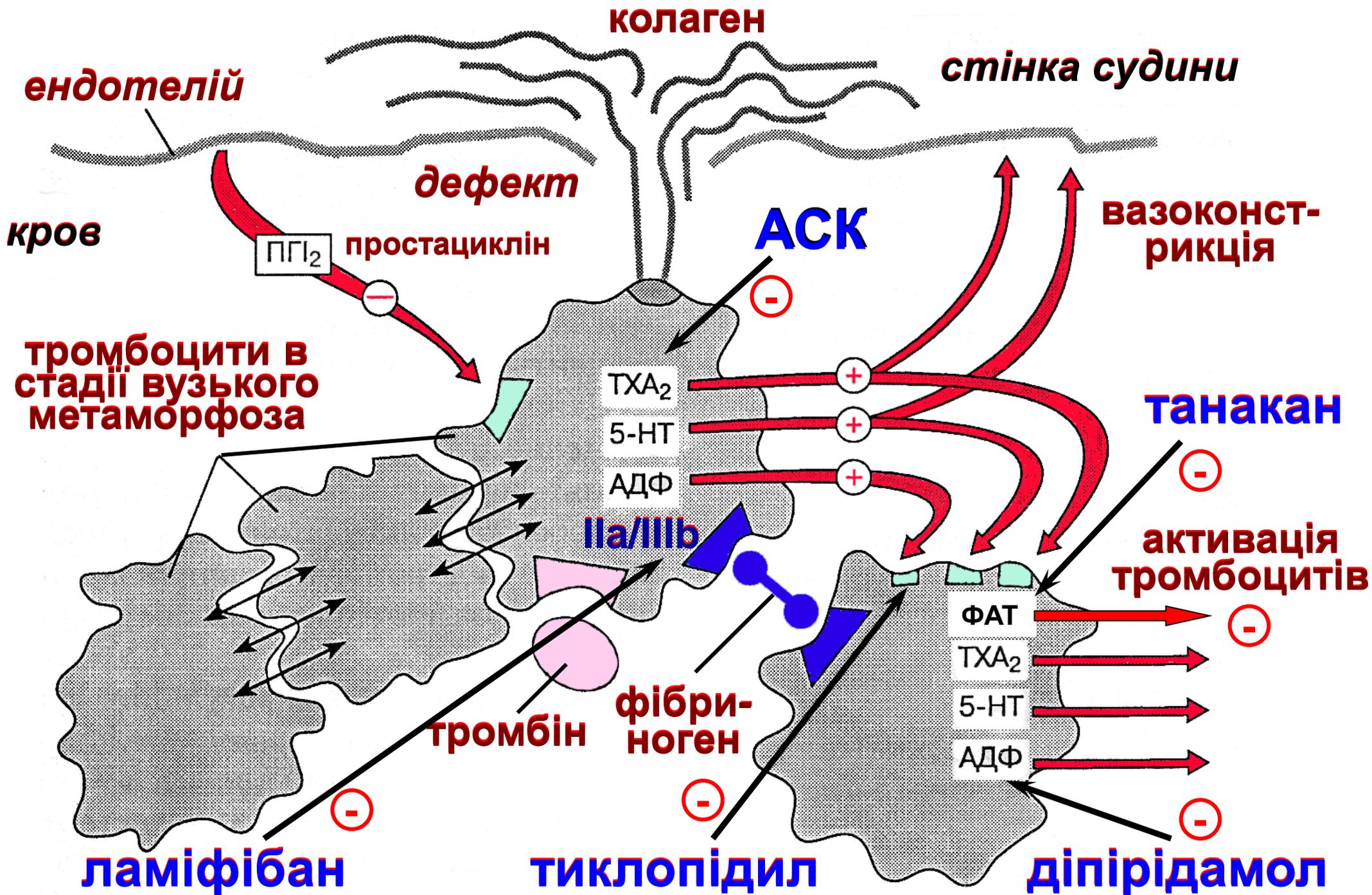
АНТИАГРЕГАНТИ

Ініціатори та активатори агрегації тромбоцитів	Інгібітори агрегації тромбоцитів
колаген	-
АДФ	аденозін і його стабілізатори
норадреналін (через α_2)	α_2 -адренолітики
серотонін	антисеротонінові засоби
гістамін	антигістамінні засоби
тромбін	гепарін
іони кальцію	Блокатори кальцієвих каналів
цГМФ і його індуктори	цАМФ і його індуктори (через β -адренорецептори і інгібітори фосфодіестерази)
арахідонова кислота	декстрини, альбумін
тромбоксан A_2	простациклін I_2

АНТИАГРЕГАНТИ

- ✓ ↓ синтез тромбоксана A_2 : інгібітори ЦОГ (ацетілсалицилова кислота (малі дози!), аспірин-кардіо (325 мг); інгібітори тромбосантінсінтетази (дазоксібен)
- ✓ блокатори рецепторів на тромбоцитах: АДФ (тиклопідин, клопідогрель /плавікс/); фактора, активуючого тромбоцити – ФАТ (кетотифен, препарат гінко двулопастного – танакан); серотоніна (кетансерін), глікопротеїнових типа IIb/IIIa (реопро, ламіфібан, тирофібан, ксемилофібан і ін.)
- ✓ інгібітори фосфодіестерази + аденозіндезамінази (↑ зміст цАМФ і аденозину в тромбоцитах): діпірідамол, пентоксифілін
- ✓ ↑ активності простациклінової системи (↑ простациклінові рецептори): епопростенол

АНТИАГРЕГАНТИ



АНТИАГРЕГАНТИ

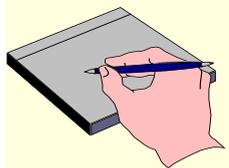
показання до призначення

- ▶ профілактика виникнення тромбів
- ▶ протезування клапанів серця, шунтування судин
- ▶ ІХС, порушення мозкового, периферичного кровообігу, хвороба Рейно
- ▶ для профілактики ДВС-синдрому при інфекційних токсикозах, септицемії (шок)
- ▶ зневоднення, гемодіаліз

небажані ефекти

- кровотечі, тромбоцитопенія
- лейкопенія, анемії, гемоліз еритроцитів
- диспепсія, ульцерогенність, гепатити (АСК, тиклопідин, пентоксифілін)
- почервоніння обличчя, запаморочення, головний біль, тахікардія
- алергія і ін.

**ЗАСОБИ, ЩО ВЛИВАЮТЬ
НА ЕРІТРОПОЕЗ.
КРОВОЗАМІННИКИ.**



КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАСОБІВ,ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ЕРИТРОПОЕЗ

➤ стимулятори еритропоезу :

- при гіпохромній анемії – препарати заліза для перорального і парентерального введення
- при гіперхромній анемії – ціанокобаламін, фолієва кислота
- при анеміях різного генезу (пухлини, СНІД, ниркова недостатність, хіміотерапія та ін.) – препарати гемопоетичних факторів росту: *еритропоетину* (епоетин-альфа), *колонієстимулюючого фактора гранулоцитів* (філграстім) і *гранулоцитів-макрофагів* (сарграмостін)



➤ пригнічують еритропоез : натрію фосфат, мічений фосфором-32

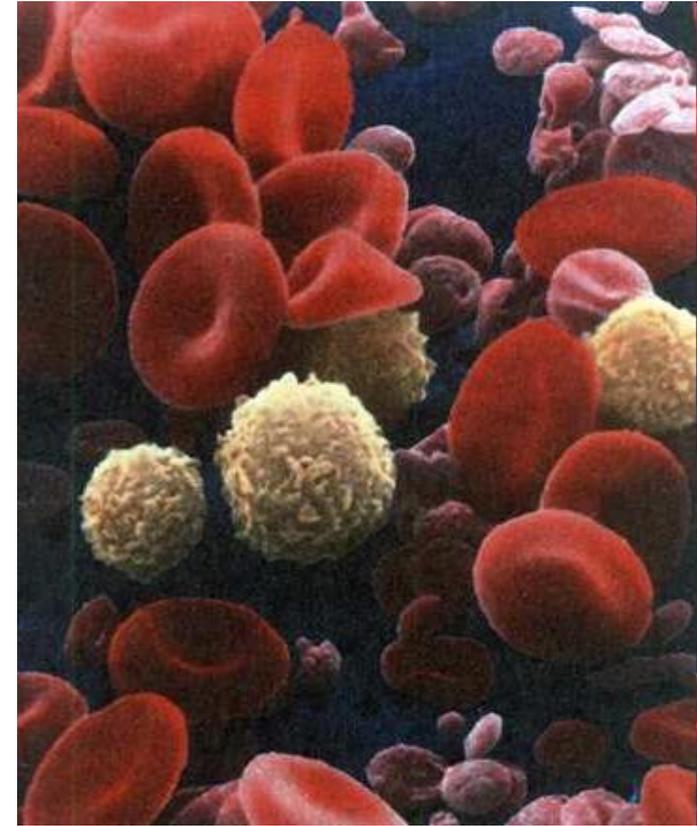
АНЕМІЇ

❖ **Гіпохромна анемія** - анемії, при яких колірний показник крові внаслідок нестачі гемоглобіну, менше 0,8.

КП - відображає вміст гемоглобіну в еритроциті

❖ у чоловіків еритроцитів 4,5-5,5 млн у 1 мм³
у жінок - 3,7-4,7 млн в 1 мм³

❖ при гіпохромних анеміях порушений синтез гемоглобіну при незначному зниженні кількості еритроцитів



Еритроцити мають форму колій з проясненням посередині

ПРИЧИНИ ЗДА

- Хронічні крововтрати різної локалізації: шлунково-кишкові, маткові, носові, ниркові, легеневі, ятрогенні та штучні крововтрати
- Порушення всмоктування заліза: ентерити різного генезу, синдром недостатності всмоктування, резекції тонкої кишки, резекція шлунка з виключенням дванадцятипалої кишки
- Підвищена потреба в залізі: вагітність, лактація, інтенсивне зростання і пубертатний період, В12 дефіцитна анемія, леченная вітаміном В12
- Порушення транспорту заліза (гіпопротеїнемії різного генезу).
- Аліментарна недостатність

МЕГАЛОБЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

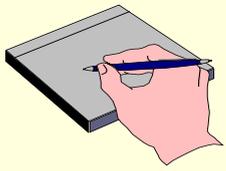
Причини

- ❖ недостатнє надходження вітаміну В12 в організм з продуктами харчування (вегетаріанство, голодування і ін.)
 - ❖ порушення засвоєння вітаміну В12 в організмі (захворювання шлунково-кишкового тракту, паразити і ін.)
 - ❖ В12 міститься в м'ясі, яйцях, сирі, печінці, молоці, нирках.
 - ✓ Віт. В12 утворює комплекс з синтезується в шлунку глікопротеїном і всмоктується в кров - "зовнішній фактор" розвитку анемії
 - ✓ Парієтальні клітини шлунка синтезують "внутрішній фактор" Кастла (глікопротеїн)
- Комплекс вітаміну і глікопротеїну зв'язується зі специфічними рецепторами клітин слизової клубовій кишки і надходить у кров

МЕГАЛОБЛАСТИЧНА АНЕМІЯ

Механізм:

- ✓ Недолік В12 обумовлює синтезу і структури ДНК, розлад процесів ділення і дозрівання еритроцитів
- ✓ еритроцити збільшуються в розмірах (мегалобластов і мегалоцити)
- ✓ Еритроцити, що утворюються в умовах дефіциту вітаміну В12, є результатом патологічного мегалобластичного еритропоезу
- ✓ характеризуються малою мітотичною активністю і низькою резистентністю, короткою тривалістю життя. Велика частина їх (до 50%, в нормі близько 20%) руйнується в кістковому мозку. Істотно знижується кількість еритроцитів і в периферичній крові



КЛАСИФІКАЦІЯ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА

- для перорального застосування :
 - ✓ **монокомпонентні:** феронал (*заліза глюконат*), актиферин, фероградумет (*заліза сульфат*), хеферол (*заліза фумарат*), гемофер (*заліза хлорид*), мальтофер (*заліза гідроксид полімальтозний комплекс*), ферамід;
 - ✓ **комбіновані:** тардіферон, фероплекс (+ *аскорбінова кислота*), ферокаль (+ *церебролецітін + кальцію фруктозодіфосфат*), гемостимулін (+*мідь*), мальтоферфол (+*фолієва кислота*) і ін.
- для парентерального застосування :
 - фербітол, жектофер (*залізосорбітоловий комплекс*), ферковен, ферум лек (*заліза сахарат*), коамід (+*кобальт*)

ФАРМАКОКІНЕТИКА ЗАЛІЗА

з їжею
($\approx 1-2$ мг) і
препаратами

в 12-паллої і
тонкому
кишечнику

плазма
крові

Кістковий
мозок

еритроцити

Fe^0, Fe^{2+}, Fe^{3+}

HCl

Fe^{2+}

пасивна
дифузія

активний транспорт:
+ апоферитін

«феритінова
завіса»

Fe^{3+}

+ трансферін

трансферин
(сидерофилина)

Депо (селезінка,
кістковий мозок,
печінка) у вигляді
феритину і
гемосидерину

Міоглобін,
ферменти

кишківник,
нирки, піт

В
И
В
Е
Д
Е
Н
Н
Я

+ аскорбінова, яблучна,
бурштинова і ін.
фруктові кислоти

ПРИНЦИПИ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА

- **недоцільно лікувати залізодефіцитну анемію тільки дієтою** (краще всмоктується гемічне залізо: 10-30% проти 1-10% з рослин)
- **сприяють всмоктуванню** : органічні кислоти (аскорбінова, бурштинова, лимонна, фолієва і ін.), цистеїн, білки; **зменшують всмоктування** : прийом під час або відразу після їжі, молоко, яйця, хлібні злаки, бобові, солі кальцію, фосфати, антациди, тетрациклін та ін. Краще всмоктуються фумарат, сульфат, гірше - глюконат Fe^{2+}
- **для побудови гемоглобіну на добу необхідно 50-100 мг елементного заліза (НЕ солі!)**, в залежності від дефіциту заліза, статі, віку тощо.
- **призначають препарати заліза за 1 г** (краще всмоктується) **до або 2 г** (краще переносяться) **після прийому їжі**
- **ефективним лікуванням вважається при прирості гемоглобіну на 12 г / л на добу**
- **терапевтичний ефект – через 2-4 тижня, відновлення ресурсів заліза в депо – через 2-3 місяці**

ТОКСИЧНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ЗАЛІЗА

- ✚ **пероральний прийом:** зниження апетиту, нудота, блювота, хворобливі тенезми, запор (пов'язує сірководень) або пронос: в дозі 200 мг / добу у 20% хворих, 400 мг / добу - 40%. Забарвлює зуби (порошок), кал в чорний колір - реакція з сірководнем
- ✚ **парентеральне введення:**
 - **в/м** – сильний біль, інфільтрати, пахова лімфаденопатія
 - **в/в** – флебіт, головний біль і запаморочення, металевий присмак у роті, тахікардія, генералізовані лімфаденопатії, артралгії, лихоманка, анафілактичний шок, кропив'янка, енцефалопатія, лейкоцитоз, нефротоксичність, гемоліз, гемосидероз
- ✚ **при тривалому і нераціональному введенні:** гемосидероз

лікування повинно бути обгрунтовано доказами істинного дефіциту заліза!

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ ПРЕПАРАТАМИ ЗАЛІЗА

- ➡ **1 стадія** (через 30-60 хв після прийому) - біль в животі, блювота і діарея з кров'ю, блідість, ціаноз, сонливість, ацидоз
- ➡ **2 стадія** (протягом 8-16 год) - період поліпшення (80% випадків)
- ➡ **3 стадія** (після 24 год) - колапс, судоми, кома, можливий летальний результат
- ➡ **4 стадія** (через 1-2 міс) - непрохідність шлунково-кишкового тракту внаслідок рубцювання
- ➡ рівень заліза **> 3,5 мг/л – небезпечний для життя**

лікування:

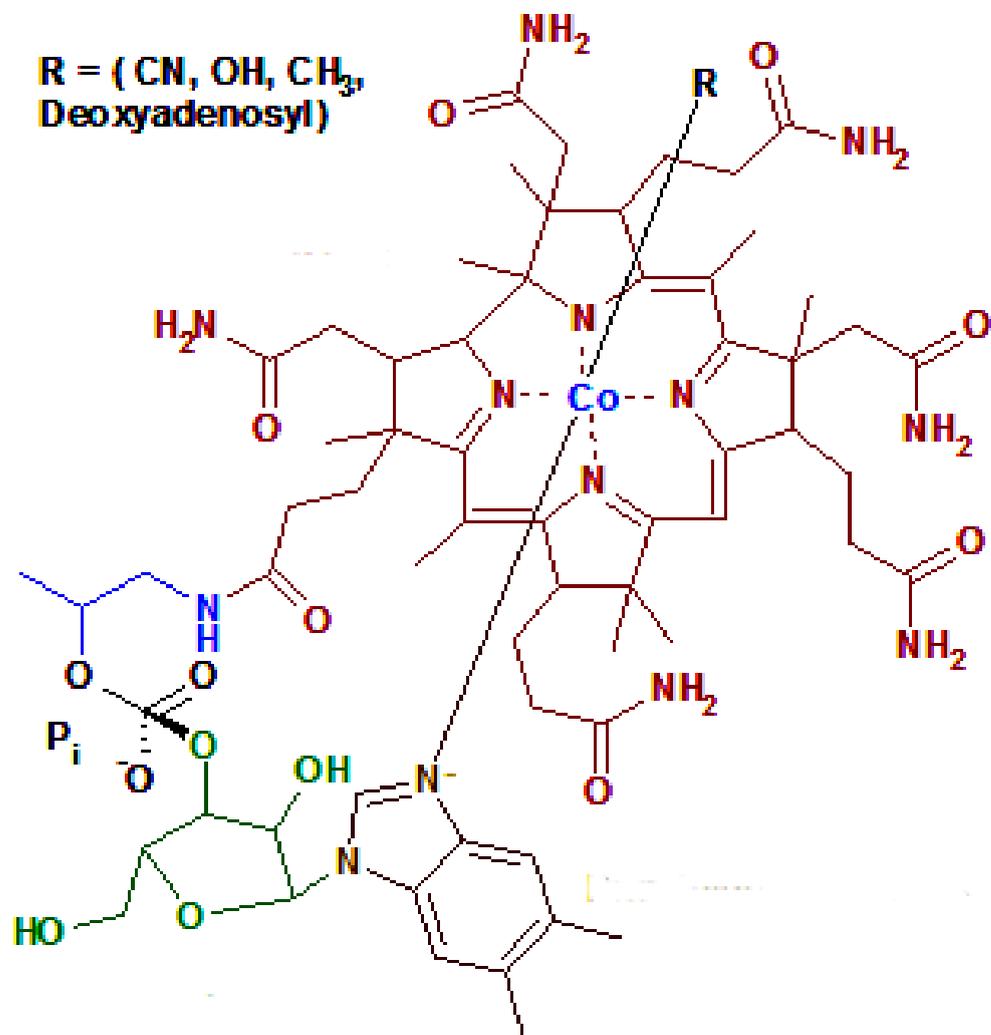
- антидот - дефероксамін в / м або в / в
- промивання шлунка натрію гідрокарбонатом
- ліквідація шоку, колапсу, дегідратації і ацидозу

ПРЕПАРАТИ ВІТАМИНУ В₁₂

**ціанокобаламін, оксікобаламін,
кобамамід**(дезоксіаденозілкобаламін), **вітогепат**

будова

нуклеотидна частина і хромоформна частина – порфінір з 4 відновленими піррольними кільцями і атомом кобальту, пов'язаного з ціаногрупою (ціанокобаламін), гідроксилем (оксікобаламін), метилом (метилкобаламін), дезоксіаденозілом (дезоксіаденозілкобаламін)



Міститься - в м'ясної і молочної їжі, бобових, **синтезується** мікрофлорою товстого кишківника. **Добова потреба** - 2-5 мкг

ЦІАНОКОБАЛАМІН

фармакокінетика

Всмоктування – по всій довжині тонкого кишківника і в дистальному відділі сліпої кишки в пов'язаній формі зі специфічним **внутрішнім фактором Касла** (глікопротеїн, який синтезується парієтальними клітинами шлунка) транспортується в кров піноцитозом **через рецептор** на ентероцитах, активність якого залежить від нормальної функції слизової, підтримуваної V_c ; при надлишку - простою дифузією

Розподіл – транспортується в крові **транскобаламінами II** в печінку, кістковий мозок і селезінку; транскобаламіном I і III беруть участь в депонування

Депонування – в печінці 1-10 мг (**запас на 2-5 років**), щодня використовується 0,5-8 мкг.

Виведення з жовчю в кишківник щодня секретується 3 мкг; **ентерогепатична циркуляція** (50-60 % всмоктуються назад); також **нирками** (особливо при надлишку)



ЦІАНОКОБАЛАМІН

фармакодинаміка

основні реакції:

- 1. дезоксіаденозілкобаламін** (кобамамін) каталізує-КоА-мутази в реакції: -КоА → сукциніл-КоА (метилмалоновою → бурштинова кислота) ⇒ метаболізм жирних кислот, ізолейцину і валіну ⇒ при дефіциті ↑ зміст метилмалонової кислоти, яка пригнічує продукцію мієліну ⇒ неврологічні розлади
- 2. метілкобаламін**, беручи участь в реакції деметилювання тетрагідрофолієвої кислоти, регулює:
 - ✓ **синтез ДНК**: через перетворення 5СН₃-Н₄-фолату (харчового і депонованого) у Н₄-фолат ⇒ при дефіциті порушення гемопоезу (реплікації ДНК, дозрівання ядра еритроцитів ⇒ мегалобласти)
 - ✓ **і метіоніну** : під дією метілтетрагідрофолат ціаногрупи В₁₂ заміщується на метил з утворенням метилкобаламіну, що метилується гомоцистеїн з утворенням метіоніну ⇒ синтез білків, фосфоліпідів, бетаїну, холіну



ЦІАНОКОБАЛАМІН

фармакодинаміка

- **анаболічна дія** : ↑ обміну білків і нуклеїнових кислот
- **ліпотропне**: ↑ обмін вуглеводів і ліпідів, ↓ вміст холестерину в крові
- **активує еритропоез (з V_c)**: реплікація ДНК, завершення дозрівання еритроцитів, запобігання гемолізу за рахунок накопичення в еритроцитах сульфгідрильних з'єднань
- ↑ **імунітету**: ↑ фагоцитарну активність лейкоцитів, діяльність ретикулоендотеліальної системи
- ↑ **згортання крові**
- ↑ **регенерацію тканин**
- **гепатозахисна функція**
- **нейропротекція, участь в пізнавальній емоційній сфері**
- **репродукція (↑ зміст сперматозоїдів)**



Дефіцит при: ↓ змісту фактора Касла (аутоантитіла до нього, резекція шлунка, хронічний гастрит), захворюваннях кишечника, панкреатиті, зараженні лентецом широким і ін.



ЦІАНОКОБАЛАМІН

показання до призначення

■ **замісна: гіповітаміноз** – анемія мегалобластична (злоякісна, макроцитарна, перніціозна, В12-дефіцитна, Аддісона-Бірмера), неврологічні розлади: фунікулярний мієлоз (парестезії, гіпотрофія, поліневрит); порушення координації рухів, зору, галюцинації, амнезія, деменція), атрофічний глосит (малиновий лакований язик), ін. – лікування (з В_с) по 100 мкг щодня протягом 1 тижня, потім 1 р / тиждень протягом 1 міс і далі 1 р / міс протягом усього життя; профілактично (1 раз/міс) у вегетаріанців, при резекції шлунка та ін.

■ фармакодинамічна:

- ✓ анемії (постгеморагічна, апластична, ін.)
- ✓ поліневрити, невралгії, парези, паралічі, психічні захворювання
- ✓ гепатити, цироз печінки
- ✓ гіпотрофія недоношених дітей, метилмалонова ацидурия
- ✓ міокардіодистрофія, міокардит
- ✓ шкірні захворювання (псоріаз, нейродерматити)
- ✓ алергічні захворювання (астма, кропив'янка)
- ✓ антидот при отруєнні ціанідами (передозування натрію нітропрусиду)



ЦІАНОКОБАЛАМІН

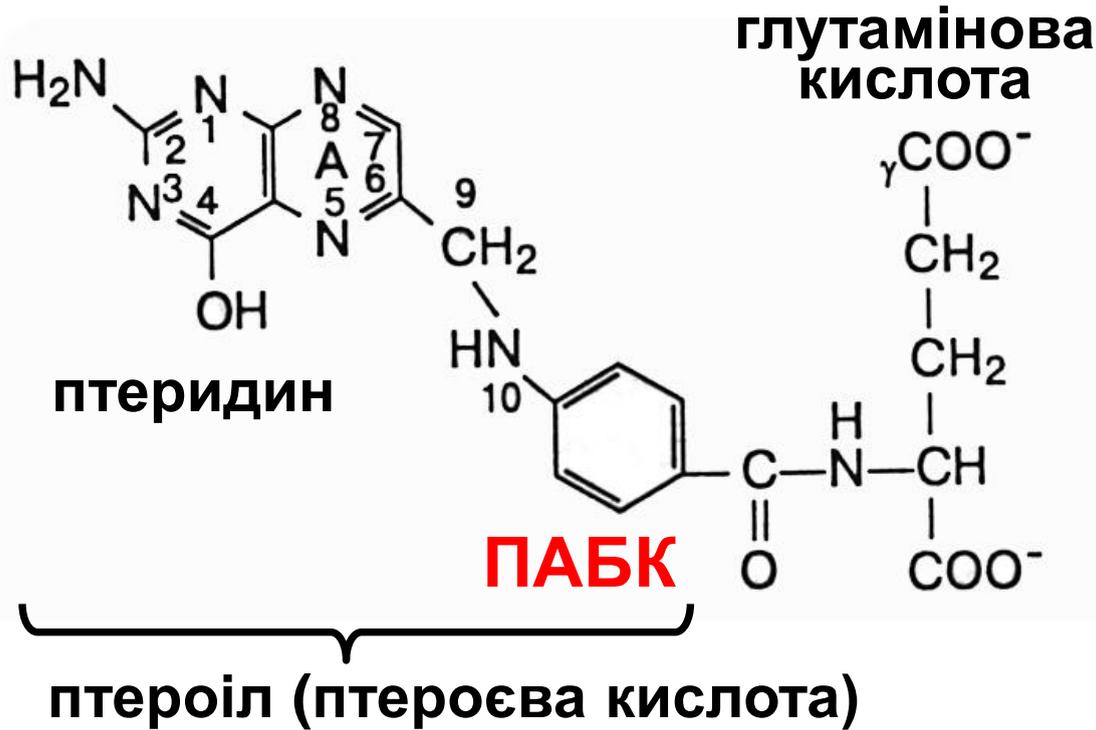
небажані ефекти

- нервово збудження
- біль в області серця, тахікардія, аритмія(↓ K⁺)
- ↑ згортання крові, ↑ тромбоцитів, лейкоцитів, еритроцитів в крові
- анафілактичний шок (рідко)

взаємодія

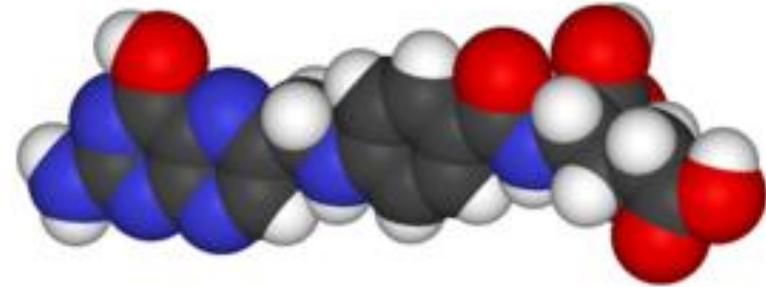
- ✓ порушення всмоктування при застосуванні препаратів калію, гіполіпідемічних, протитуберкульозних засобів, великих доз аскорбінової кислоти, нестачі фолієвої кислоти, хронічному вживанні алкоголю
- ✓ дефіцит при прийомі нейролептиків, глюкокортикоїдів
- ✓ не рекомендоване в одному шприці з тіаміном і піридоксином
- ✓ ↑ алергізуючої дії вітаміна B₁ ⇒ їх комбінація **заборонена!**)

ФОЛІЄВА КИСЛОТА (В_с, В₉, М)



будова

птероїлглутамінова кислота, що складається з : птеридінового гетероциклу, ПАБК, глутамінової кислоти



Міститься – дріжджі, печінка, нирки, сир, зелені овочі, **синтезується** мікрофлорою кишківника.

Добова потреба – **50 мкг**, при вагітності – **400-800 мкг**, діти 2-12 років – **200 мкг**

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

фармакокінетика

Всмоктування: фолати їжі– це, в основному, **поліглутаматні** форми **5-CH₃-тетрагідрофолата (ТГФ)**; для всмоктування в кишківнику повинні гідролізуватися в моноглутамат глутаматтрансфераза (кон'югазой); її активність ↓ алкоголізмі, спру; **моноглутамат-5-CH₃-ТГФ** всмоктується в проксимальному відділі **тонкого кишківника** активним чи пасивним транспортом; гаряча обробка ↓ зміст фолатів на 50-95%; краще всмоктування з печінки, яєчних жовтків, пивних дріжджів

Зв'язок з білками– 60-70 %

Концентрація в крові – 4-20 нг/мл

Розподіл – в печінці, спинномозкової рідини найбільшу кількість; загальний вміст - 5-10 мг; активно транспортується через плаценту (в 2 і 5 разів↑ концентрація в еритроцитах і плазмі крові відповідно, ніж у матері)

Виведення нирками, а також з грудним молоком(50-60 мкг/л)

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

фармакодинаміка

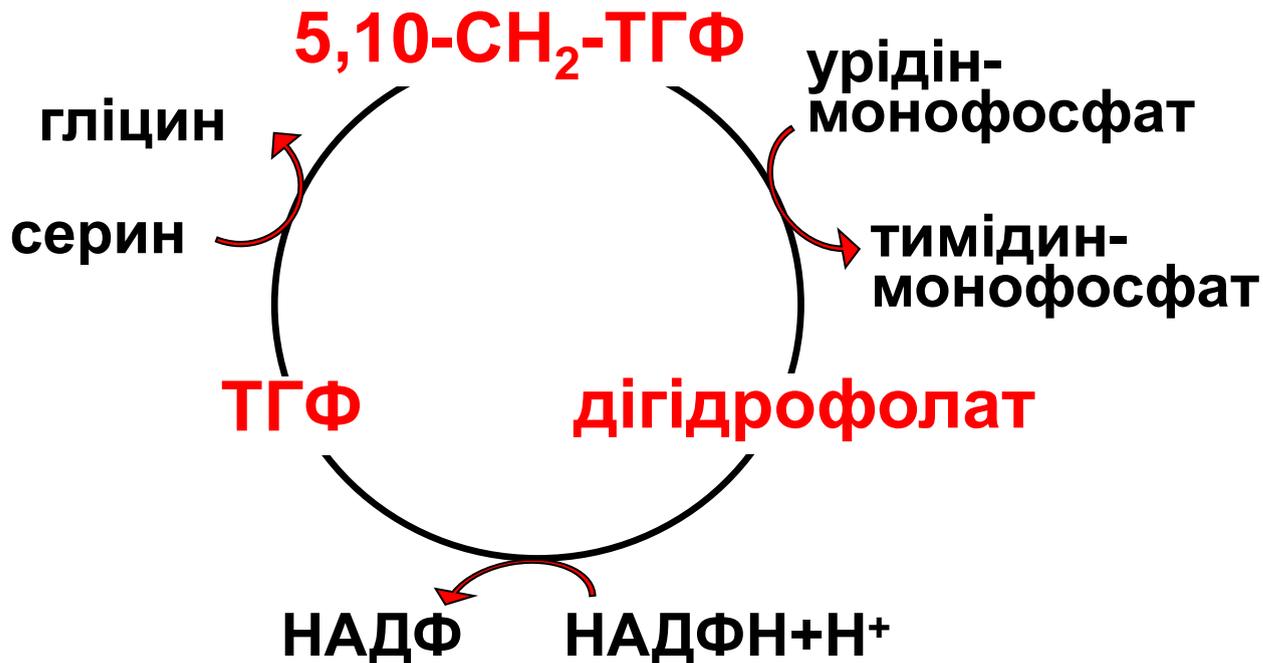
основна функція тетрагідрофолієвої кислоти і її похідних — **перенесення (акцептор) одновуглецевих груп**, наприклад метильних і формільних, від одних органічних сполук до **ІНШИХ**

Коферментні форми тетрагідрофолату:

позиція	радикал	речовина
N ⁵	-CH ₃	метилТГФ
N ⁵	-CHO	фолінієва кислота (цітрофорум-фактор)
N ¹⁰	-CHO	10-формілТГФ
N ⁵⁻¹⁰	-CH –	5,10-метенілТГФ
N ⁵⁻¹⁰	-CH ₂ –	5,10-метиленТГФ
N ⁵	-CHNH –	форміліноТГФ
N ¹⁰	-CH ₃	оксиметілТГФ

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

фармакодинаміка



1. трансформація серину в гліцин
2. метаболізм гістидину
3. включення атомів вуглецю в кільце пурінових основ
4. перетворення гомоцистеїну в метіонін з V_{12} як кофактора

↑ еритро-, лейко-, тромбоцитоз, пластичні і регенеративні процеси в усіх органах

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

показання до призначення

- **замісна: гіповітаміноз** – при хронічному алкоголізмі, хворобах печінки і кишківника, застосування антибіотиків, сульфаніламідів і інших лікарських засобів (див. нижче), хвороби спру (макроцитарная анемія, лейкопенія, діарея, ↓ ваги), а також на тлі її дефіциту при B_{12} -залежної анемії (+ неврологічні розлади); **лікувальні дози – 15 мг в/м або per os 1 р/добу, профілактична – добова потреба**
- **адаптаційна** (вагітність, при вигодовуванні, недоношені діти)
- **фармакодинамічна:**
 - ✓ анемії гіпохромні, гіпопластичні, анемії і лейкопенії радіаційного та лікарського походження
 - ✓ як стимулятор регенеративних процесів, для загоєння виразок шлунка і 12-палої кишки, опіків, ран

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

небажані ефекти

- Диспепсія
- у великих дозах ↑ збудливості ЦНС, аж до судом (↓ активності ГАМК), ↓ функції нирок
- алергічні реакції

взаємодія

- ✓ порушення всмоктування при застосуванні оральних контрацептивів, ізоніазиду, хронічному вживанні алкоголю, протиепілептичних засобів (дифенін, фенобарбітал, гексамідин),
- ✓ порушення метаболізму (↓ активності дигідрофолат-редуктази) на тлі метотрексату, сульфаніламідів, триметоприму, ПАСК, цитостатиків та ін.
- ✓ не можна в одному шприці з вітамінами B₁₂, C, місцевоанестезуючими (руйнування); разом з мінеральними кислотами, лужними речовинами, відновниками (інактивація, C, B_c)
- ✓ ↑ ефекти серцевих глікозидів; з B₁₂ для лікування мегалобластичних анемії; з Fe, віт. B₂, B₆ – гіпохромних анемії

ЕРИТРОПОЕТИНИ (α , β , ω)

еритропоетин людини рекомбінантний -
епоетін-бета (епомакс, еритроestim)

фармакодинаміка

глікопротеїдний гормон (синтез в нирках):

гемо- і еритропоетичне: \uparrow еритроцитів і ретикулоцитів, гемоглобіну, синтезу гема, нормалізує знижений гематокрит (через 4 тижні регулярного прийому)

показання до призначення

- анемії різного генезу (хронічна ниркова недостатність, недоношені новонароджених, хіміотерапія пухлин)
- \uparrow об'єму крові при аутотрансфузії

небажані ефекти

- **ранні** : грипоподібна симптоматика (на початку лікування), гіпертонія, тромбози, інфаркт міокарда, емболія легенів, раптова смерть
- **пізні** : хвороби імунної системи, алергія, онкозахворювання кісткового мозку

КЛАСИФІКАЦІЯ КРОВОЗАМІННИКІВ за складом

- **білкові** : *з формених елементів крові* – еритроцитарна, тромбоцитарна маса; *з плазми* – сироватка, антигемофільна плазма
- **білкові гідролізати** – гідролізат казеїну, гідролізин, інфузамін, амінотроф, альвезин і ін.; *р-ни амінокислот* – поліамін, маріамін, фріамін
- **жирові емульсії** – інтраліпід, ліпофундін
- **колоїдні** : *тваринного походження* – желатіноль, плазмогель; *рослинного* – пектин, гуміарабік; *синтетичні-декстрини* (поліглюкін, реополіглюкін), на основі полівініл-піролідону (неогемодез, полідез)
- **кристалоїдні**: *сольові* – 0,9 % р-н натрію хлориду, р-н Рінгера-Лока, хлориду калію, квінтасоль, лактосоль і ін.; *буферні* – натрію гідрокарбонат, трісамін; *р-н цукрів і багатоатомних спиртів* – глюкоза, фруктоза, сорбіт (реосорбілакт)

КЛАСИФІКАЦІЯ КРОВОЗАМІННИКІВ по призначенню

- ▶ **гемодинамічні (противошокові)** – поліглюкін (молекулярна маса 60000 ± 10000 , $T1 / 2 \approx 3-4$ добу), рондекс (65000 ± 5000), реополіглюкін (35000 ± 5000 , $T1 / 2 \approx 1$ добу + дезінтоксикац. р-н), желатіноль (близько 20000 ; + дезінтоксикац. р-н)
- ▶ **дезінтоксикаційні** – неогемодез (8000 ± 2600), полідез, реополіглюкін, желатіноль
- ▶ **коректори кислотно-лужнього та водно-сольового балансу** – сольові, буферні розчини
- ▶ **для парентерального харчування** – білкові гідролізати, розчини амінокислот, цукру, жирові емульсії
- ▶ **препарати, що виконують функцію перенесення кисню** – перфторан
- ▶ **поліфункціональні** – поліфер (гемодинамічні, гемопоетичні), реоглюман (гемодинамічний, гемопоетичний, дезінтоксикаційний, діуретичний), ПОЛІГЛЮСОЛЬ (гемодинаміка і кислотно-лужню рівновагу)

ВИМОГИ ДО КРОВОЗАМІННИКІВ

- ➡ мати схожість за фізико-хімічними властивостями з плазмою крові
- ➡ стерильність і стабільність в процесі зберігання в строки, що визначаються документацією
- ➡ безпечність для організму: не мати органотоксичності, пірогенності, при повторних введеннях не викликати сенсibiliзацію організму
- ➡ повністю виводитися (гемодинамічні, дезінтоксикаційні) або метаболізуватися і засвоюватися організмом (поживні)
- ➡ гемодинамічні повинні тривалий час затримуватися в кров'яному руслі і підтримувати АТ ⇒ мати високу молекулярну масу (30000-70000)
- ➡ дезінтоксикаційні повинні разом з пов'язаними токсинами швидко виводитися з організму ⇒ мати низьку молекулярну масу (6000-15000)

УСКЛАДНЕННЯ ТРАНСФУЗІЇ

- **негайні**
- **незалежні від об'єму крові:**
анафілактичний шок, гемоліз, лихоманка, гіперкаліємія, інфекції, що викликають гостру септицемію
- **при масивній трансфузії:** гіпокаліємія, гіпертермія, ↓ коагуляції
- **відкладені:** гіпокаліємія, гіпотермія, зниження згортання крові

