

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
(НИУ «БЕЛГУ»)

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

ЦМК «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИН»

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИХ НА ФУНКЦИИ КРОВИ

ПРЕПОДАВАТЕЛЬ ЧМУТОВА А.А.

БЕЛГОРОД 2020

Лекарственные препараты, регулирующие кроветворение, подразделяются на следующие группы:

I. Лекарственные препараты, влияющие на эритропоэз:

1.. лекарственные препараты, стимулирующие эритропоэз:

A. лекарственные препараты, применяемые при гипохромных анемиях:

а. лекарственные препараты, применяемые при железодефицитных анемиях:

- . лекарственные препараты железа: железа закисного сульфат, железа закисного лактат, феррум лек, ферковен;

- . лекарственные препараты кобальта: коамид.

б. лекарственные препараты, применяемые при анемиях, возникающих при некоторых хронических заболеваниях: эпоитин альфа.

Б лекарственные препараты, применяемые при гиперхромных анемиях: цианокобаламин, кислота фолиевая.

2. лекарственные препараты, угнетающие эритропоэз: раствор Na_3PO_4 , меченного P-32.

II. Лекарственные препараты, влияющие на лейкопоэз:

1. лекарственные препараты, стимулирующие лейкопоэз: натрия нуклеинат, пентоксил, молграмостим, филграстим.

2. лекарственные препараты, угнетающие лейкопоэз: новэмбихин, миелосан, меркаптопурин, допан, тиофасфамид.

Лекарственные препараты, влияющие на эритропоэз.

Из стимуляторов эритропоэза, применяемых при гипохромных анемиях, основную роль играют препараты железа.

Основой развития гипохромных анемий является недостаточная продукция гемоглобина эритроблантами костного мозга в связи с дефицитом железа или с нарушениями его метаболизма.

Железо содержится в организме в количестве 2 – 5 грамм. Основная часть его (2/3) входит в состав гемоглобина. Остальная часть его находится в тканевых депо (в костном мозге, печени, селезёнке). Железо входит также в состав миоглобина и ряда ферментов.

Из желудочно-кишечного тракта всасывается только ионизированное железо, причём лучше всего в виде двухвалентного иона. В связи с этим наличие хлористоводородной кислоты и аскорбиновой кислоты способствует всасыванию железа из пищеварительного тракта. Всасывание происходит главным образом в тонкой кишке за счёт активного транспорта и, возможно, путём диффузии. Содержащийся в слизистой оболочке кишечника белок апоферритин связывает часть всасывающегося железа, образуя с ним комплекс – ферритин. После прохождения кишечного барьера железо в сыворотке крови вступает в связь с бета1-глобулином – трансферрином. В виде комплекса с трансферрином железо поступает к различным тканям, где вновь освобождается. В костном мозге оно включается в построение гемоглобина. Что касается тканевых депо, то в них железо находится в связанном состоянии (в виде ферритина или гемосидерина).

Интенсивность всасывания железа в значительной степени зависит от степени насыщения им белков, участвующих в его транспорте и депонировании (апоферритина слизистой оболочки кишечника, трансферрина плазмы крови, апоферритина тканевых депо).

Выводится железо пищеварительным трактом, почками и потовыми железами.

Применяются препараты железа при железодефицитных гипохромных анемиях. Внутрь назначаются железа закисного сульфат ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), железа закисного лактат $[(\text{CH}_3 \cdot \text{CHONCOO})_2\text{Fe} \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$.

Применяются также комбинированные препараты железа, например, драже "ферроплекс", ферамид. Создан также препарат пролонгированного действия ферро-градумент.

Лекарственные препараты железа могут приводить к развитию запоров. Объясняется это связыванием сероводорода кишечника, который является физиологическим стимулятором его моторики.

Если всасывание железа из пищеварительного тракта нарушено, то используются препараты для парентерального введения, например, ферковен, феррум лек и другие. При передозировке ферковена появляется гиперемия кожи лица, шеи, болевые ощущения в пояснице, чувство сжатия в области груди. Введение анальгетиков и атропина сульфата устраняет эти проявления.

При гипохромных анемиях применяются также некоторые препараты кобальта. Одним из них является коамин. Кобальт стимулирует эритропоэз и способствует усвоению железа для образования гемоглобина. Вводится подкожно.

За последние годы арсенал противоанемических лекарственных препаратов пополнился человеческим рекомбинантным эритропоэтином, являющимся фактором роста, регулирующим эритропоэз. Соответствующий лекарственный препарат выпускается под названием эпоэтин альфа. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку красных кровяных клеток.

Применяется при анемиях, связанных с хронической недостаточностью почек, с ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, СПИДом, при анемии у недоношенных детей.

Эффект развивается через 1 – 2 недели, нормализация кроветворения – через 8 – 12 недель. Если имеется дефицит железа, эпоэтин следует применять с препаратами железа. Препарат вводится внутривенно и подкожно. Переносится хорошо. Из побочных эффектов возможны головная боль, артралгия, гиперкалиемия.

При гиперхромных анемиях применяется цианокобаламин и кислоту фолиевую, участвующие в синтезе нуклеиновых кислот.

Цианокобаламин (витамин В12) назначается при злокачественной (пернициозной) анемии, нормализует картину крови, а также устраняет или ослабляет неврологические нарушения и поражения слизистой оболочки языка.

Кислота фолиевая (витамин Вс) назначается при макроцитарной анемии. При дефиците фолиевой кислоты образуются макроциты. В организме кислота фолиевая превращается в фолиниевую, которая и обладает физиологической активностью.

Кислота фолиевая применяется при алиментарных и медикаментозных макроцитарных анемиях, анемии беременных.

Лекарственные препараты, угнетающие эритропоэз, используются при полицитемии (эритремии). Одним из таких препаратов является раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32 ($\text{Na}_2\text{H}_3^{32}\text{PO}_4$). Применение его приводит к снижению числа эритроцитов, тромбоцитов. Вводится препарат внутрь или внутривенно.

Лекарственные препараты, влияющие на лейкопоэз.

При лейкопении и агранулоцитозе применяются лекарственные препараты, стимулирующие лейкопоэз. С этой целью используются натрия нуклеинат, пентоксил. Однако, они эффективны только при лёгкой степени лейкопении.

Натрия нуклеинат – это натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой из дрожжей. Применяется для стимуляции образования костным мозгом лейкоцитов. Вводится внутрь и внутримышечно.

Пентоксил относится к синтетическим лекарственным препаратам. Стимулирует лейкопоэз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным действием. Принимается внутрь. Может вызвать диспепсические нарушения. Аналогичными свойствами обладает метилурацил, но в отличие от пентоксила раздражающего действия у него нет.

Иногда используется лейкоген, батилол, этаден и другие.

Лекарственные препараты, угнетающие лейкопоэз, применяются при лейкозах и лимфогранулематозе.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, СВЁРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ.

Процесс гемостаза обеспечивает тромбообразующая система, которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой. В организме эти две системы находятся в динамическом равновесии и в зависимости от конкретных условий преобладает одна или другая. Так, если повреждается сосуд и возникает кровотечение, сосуд спазмируется, активируется агрегация тромбоцитов и свёртывание крови, образуется тромб и кровотечение останавливается. Вместе с тем, в норме чрезмерного тромбообразования не происходит, так как оно лимитируется процессом фибринолиза. В последующем фибринолитическая система обеспечивает постепенное растворение тромба и восстанавливает проходимость сосуда. При нарушенном равновесии между свёртывающей и противосвёртывающей системами может возникнуть либо повышенная кровоточивость, либо распространённый тромбоз. Оба состояния требуют коррекции путём назначения лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, применяемые для профилактики и лечения тромбоза.

Данная группа лекарственных препаратов имеет широкое применение в медицинской практике. Она используется для лечения тромбофлебитов, в комплексной терапии инфаркта миокарда, для профилактики тромбоэмболии, при нарушениях микроциркуляции и так далее. Лекарственные препараты, препятствующие тромбообразованию, могут действовать на различных этапах этого процесса. Так, они могут влиять на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, на образование нитей фибрина, на процесс фибринолиза. Кроме того, действие их может быть направлено на гемодинамику, морфофункциональное состояние сосудистой стенки, химический состав плазмы крови.

Лекарственные препараты, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).

Агрегация тромбоцитов в значительной степени регулируется системой тромбоксана-простациклина.

Тромбоксан А₂ (ТХА₂) повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию.

Синтезируется он в тромбоцитах. Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, простагландин Е₂, катехоламины.

Прямо противоположную роль играет простациклин (простагландин I₂). Он препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. В больших концентрациях он угнетает адгезию (прилипание) тромбоцитов к субэндотелиальному слою стенки сосудов (препятствует их взаимодействию с коллагеном).

Синтезируется простаглицлин в основном эндотелием сосудов, и небольшие количества его содержатся в интиме сосудов. Простаглицлин циркулирует также в крови. Помимо простаглицлина агрегацию угнетают простаглицлин Е1, гепарин, аденозинмонофосфат, аденозин, метилксантины, антагонисты серотонина и другие.

Для практических целей основное значение имеют лекарственные препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов. Действуют они в следующих направлениях:

1. Угнетение активности тромбоксановой системы

1.1. Снижение синтеза тромбоксана

1.1.1. Ингибиторы циклооксигеназы (кислота ацетилсалициловая)

1.1.2. Ингибиторы тромбоксансинтетазы (дазоксигбен)

1.2. Блок тромбоксановых рецепторов

1.3. Препараты смешанного действия (ингибиторы тромбоксансинтетазы + блокаторы тромбоксановых рецепторов)

2. Повышение активности простаглицлиновой системы

2.1. Препараты, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы (эпопростенол)

3. Препараты разного типа действия (дипиридабол, антуран, тиклопидин).

Наиболее эффективным и распространённым в практике антиагрегантом является кислота ацетилсалициловая (аспирин). Все прочие лекарственные препараты обладают либо относительно низкой активностью (дипиридамол, антуран, дезоксибен), либо мало удобны для введения обычными путями (эпопростенол).

Кислота ацетилсалициловая является ингибитором циклооксигеназы. Это приводит к нарушению синтеза циклических эндопероксидов и их метаболитов – тромбоксана и простаглицлина. Однако циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна, чем аналогичный фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простаглицлина. Это различие эффекта особенно чётко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней.

Простаглицлин является малоустойчивым и короткодействующим лекарственным препаратом. В медицинской практике большее распространение получил препарат простаглицлина эпопростенол. Используется при проведении гемодиализа (вместо гепарина), так как он уменьшает адгезию тромбоцитов на диализной мембране и не вызывает кровотечений. Препарат применяется также при гемосорбции и экстракорпоральном кровообращении.

Дипиридамо́л (кура́нтил, перса́нтил) известен в качестве коронарорасширяющего лекарственного препарата. Вместе с тем он обладает некоторой антиагрегантной активностью. Из побочных эффектов чаще всего возникают головные боли, диспепсические нарушения, кожные сыпи. Обычно дипиридамо́л применяется в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия или с кислотой ацетилсалициловой.

Тиклопидин (тиклин) угнетает агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозиндифосфорной кислотой. Обладает выраженной антиагрегантной активностью. Снижает риск развития инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии, уменьшает частоту инсультов, снижает процент тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах и так далее. Эффективен при энтеральном введении.

Побочные эффекты наблюдаются довольно часто. К ним относятся тошнота, рвота, колики, понос, кожные высыпания. Повышается содержание в плазме крови атерогенных липопротеидов (ЛПНП и ЛПОНП). Иногда возникает лейкопения, агранулоцитоз и панцитопения. Назначается обычно при непереносимости кислоты ацетилсалициловой.

Лекарственные препараты, понижающие свёртывание крови (антикоагулянты).

Антикоагулянты могут влиять на разные этапы свёртывания крови. По направленности действия они относятся к двум основным группам:

Антикоагулянты прямого действия (вещества, влияющие на факторы свёртывания непосредственно в крови) – гепарин;

Антикоагулянты непрямого действия (вещества, угнетающие синтез факторов свёртывания крови – протромбина и других – в печени) – неодикумарин, фенилин, синкумар.

К антикоагулянтам прямого действия относится гепарин – естественное противосвёртывающее вещество, образующееся в организме тучными клетками. Особенно большие количества гепарина содержатся в печени и лёгких. Гепарин является кофактором антитромбина 3

Гепарин эффективен только при парентеральном введении. Наиболее часто он применяется внутривенно. Действие наступает быстро и в зависимости от дозы продолжается 2 – 6 часов. Гепарин инактивируется в печени гепариназой.

Помимо основного противосвёртывающего действия, у гепарина отмечена способность понижать содержание в крови липидов. Дозируется в единицах действия (ЕД).

В последние годы создана новая группа антикоагулянтов – низкомолекулярные гепарины – фраксипарин (нандропарин кальций), эноксапарин и другие. Они обладают выраженной антикоагулянтной и антиагрегантной активностью. Действуют более продолжительно, чем гепарин.

Антагонистом гепарина является протамина сульфат. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его, приводя к образованию нерастворимого комплекса. Вводится внутривенно. Один миллиграмм его нейтрализует 100 ЕД гепарина. Протамина сульфат является антагонистом и низкомолекулярных гепаринов.

К антикоагулянтам прямого действия относится и натрия гидроцитрат. Механизм его противосвёртывающего действия заключается в связывании Ca^{2+} (образуется кальция цитрат), необходимых для превращения протромбина в тромбин. Используется натрия гидроцитрат (4 – 5%) для стабилизации крови при её консервации.

Антикоагулянты непрямого действия включают две группы веществ:

Производные 4-оксикумарина – неодикумарин, синкумар;

Производные индандиола – фенилин.

Все эти препараты кумулируют.

Среди побочных эффектов выделяются кровотечения, кровоизлияния, диспепсические расстройства, угнетение функций печени, аллергические реакции. Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин К1.

Применяются антикоагулянты для профилактики и лечения тромбозов и эмболий (при тромбофлебите, тромбоэмболиях, инфаркте миокарда, стенокардии, ревматических пороках сердца). Если нужно быстро понизить свёртываемость крови – вводится гепарин. Для более длительного лечения целесообразно назначать антикоагулянты непрямого действия.

Противосвёртывающие лекарственные препараты противопоказаны при гематурии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, почечнокаменной болезни с тенденцией к гематурии, беременности. Антикоагулянты непрямого действия следует назначать с осторожностью при патологии печени.

Фибринолитические (тромболитические) лекарственные препараты.

Принцип действия данной группы лекарственных препаратов заключается в активации системы фибринолиза. Применяются обычно для растворения тромбов в коронарных сосудах при инфаркте миокарда, при тромбоэмболии лёгочной артерии, при тромбозе глубоких вен, остро возникающих тромбах в артериях разной локализации.

Одним из наиболее широко применяемых фибринолитических лекарственных препаратов является стрептокиназа (стрептаза, стрептолиаза).

Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (примерно до 3-х суток). Чем раньше начинается лечение, тем благоприятней результат. Так, при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных артерий, лучший результат даёт применение препарата в первые 1 – 3 часа. Венозные тромбы лизируются лучше, чем артериальные. Особенно хорошо рассасываются тромбы, содержащие большое количество профибринолизина.

Дозируется в единицах действия, вводится внутривенно капельно. Побочные эффекты – кровотечения, гипотензия, пирогенная и аллергическая реакции.

Стрептодеказа – препарат стрептокиназы пролонгированного действия. После однократного введения фибринолитический эффект сохраняется 48 – 72 часа. При её повторном применении высока вероятность аллергических реакций. Поэтому препарат вводится с интервалом не менее 6-ти месяцев. Это относится и к стрептокиназе.

Эффективным фибринолитиком прямого действия является урокиназа – фермент, находящийся в почках. По направленности действия аналогична стрептокиназе, но редко вызывает аллергические реакции.

Лекарственные препараты, повышающие свёртывание крови.

Лекарственные препараты этой группы применяются для остановки кровотечений, местно или для резорбтивного действия.

Местно для остановки кровотечений используется тромбин (препарат естественного тромбина), губки гемостатические.

К лекарственным препаратам резорбтивного действия относятся витамины К1, К3 и синтетический заменитель витамина К3 – викасол. Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина и ряда других факторов свёртывания крови. Применяются данные лекарственные препараты при гипопротромбинемии.

Для гемостатического действия также используются желатин, фибриноген и другие.

Антифибринолитические лекарственные препараты.

При определённых состояниях активность системы фибринолиза повышается в значительной степени и может быть причиной кровотечений. Это отмечается иногда после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, маточных кровотечениях, передозировке фибринолитических лекарственных препаратов. В этих случаях необходимо применять антифибринолитические лекарственные препараты. Наиболее широко используется синтетический лекарственный препарат – кислота аминокaproновая (эпсилон-аминокaproновая кислота). Она тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин (по-видимому за счёт угнетения активатора этого процесса), а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин. Вводится как внутрь и внутривенно. Токсичность низкая. Возможны побочные эффекты: головокружение, тошнота, понос.

Кислота транексамовая (циклокапрон) угнетает активацию профибринолизина. Эффективнее кислоты аминокaproновой и действует более продолжительно. Вводится энтерально и внутривенно.

Амбен (памба) обладает аналогичным с кислотой аминокaproновой механизмом действия и свойствами.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!