

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ



**Кафедра фармакологии
Фармацевтический факультет**



**Лекарственные средства,
влияющие на гемопоэз
(кроветворение)**

Средства, влияющие на кроветворение

- Средства, влияющие на эритропоэз
 - стимулирующие
 - угнетающие
- Средства, влияющие на лейкопоэз
 - стимулирующие
 - угнетающие

Средства, влияющие на кроветворение

Средства, влияющие на эритропоэз

I. Стимуляторы эритропоэза

1. Средства для лечения гипохромных анемий

Препараты железа
Препараты кобальта
Эритропоэтины

2. Средства для лечения гиперхромных анемий

Цианкобаламин
Фолиевая кислота

II. Ингибиторы эритропоэза

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32

Средства, влияющие на лейкопоэз

I. Стимуляторы лейкопоэза

1. Производные нуклеиновых кислот

Натрия нуклеинат
Нуклеоспермат натрия
Пентоксил

} «Старые» препараты

2. Пептиды

Филграстим
Молграмостим
Ленограстим
Пэгфилграстим
Липэгфилграстим
Эмпэгфилграстим

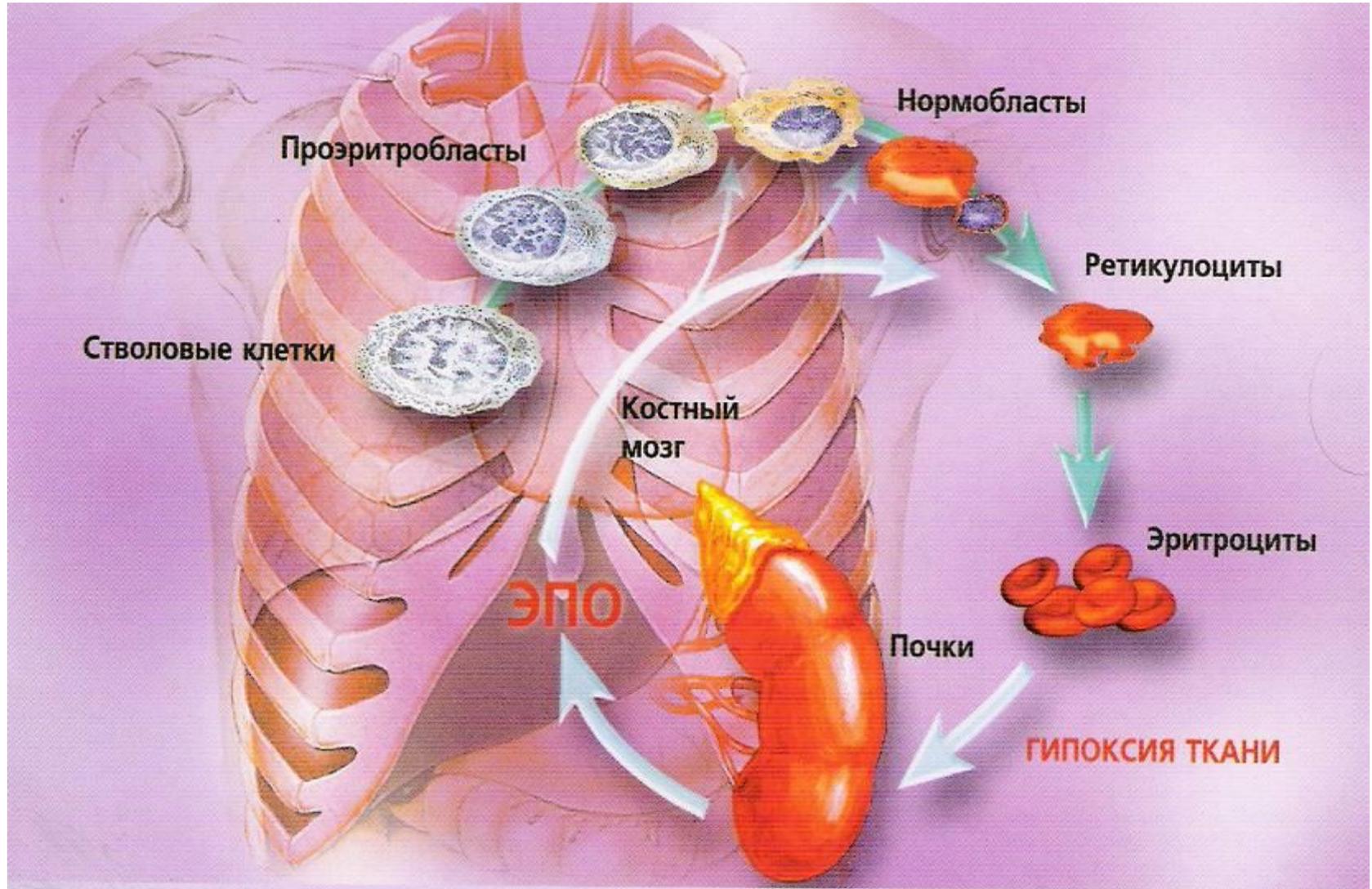
II. Ингибиторы лейкопоэза

1. Цитостатики

2. Антибиотики

3. Препараты разных групп

Схематическое изображение эритропоэза





АНЕМИИ – это состояния, характеризующиеся уменьшением количества эритроцитов и (или) гемоглобина в единице объема крови

Анемии

Классификация

- *по цветовому показателю:*
 - **Нормохромные**

пропорциональное снижение количества и эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови; цветовой показатель = 0,9-1,0
 - **Гипохромные**

снижено количество гемоглобина; ц.п. < 0,9
 - **Гиперхромные**

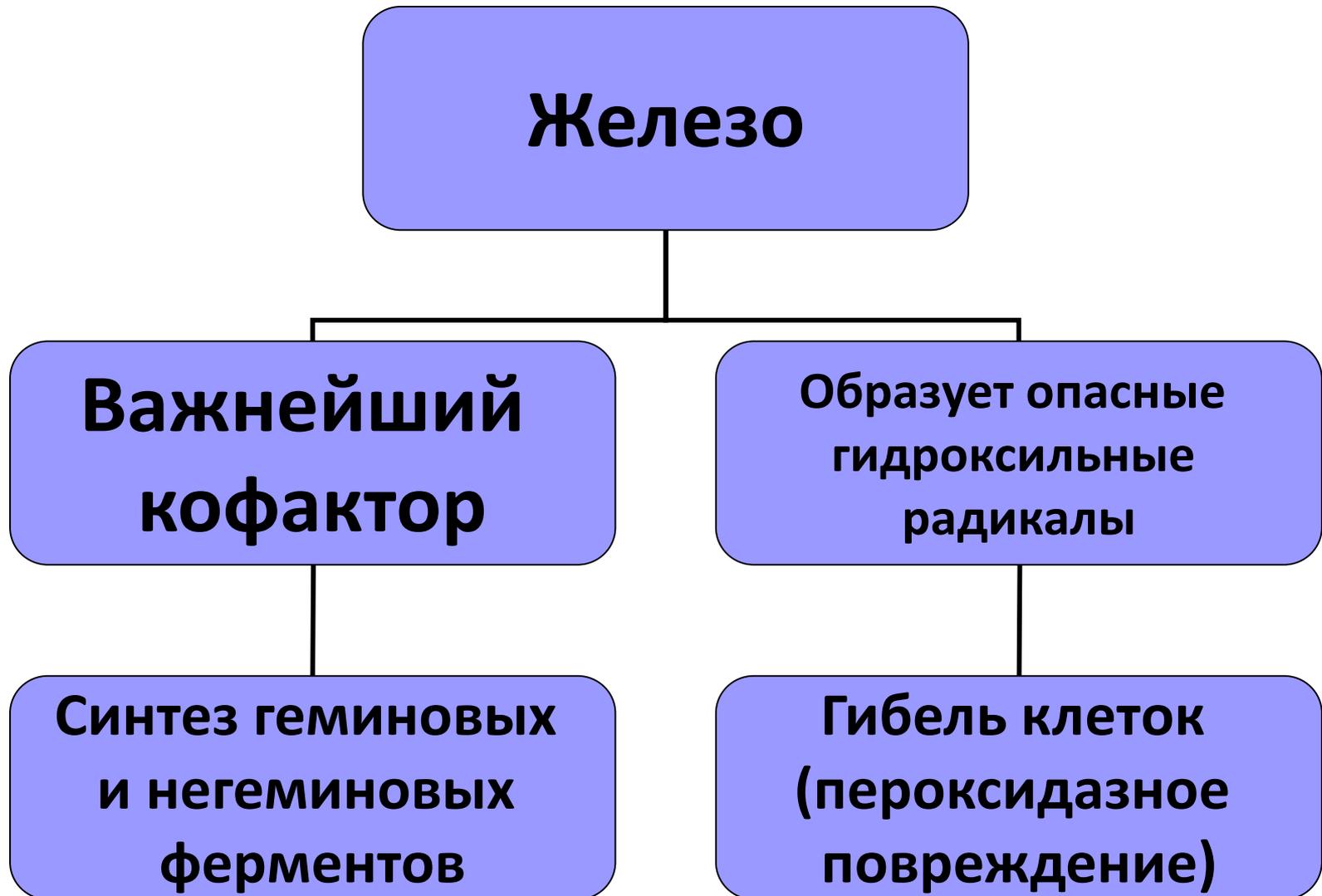
снижено количество эритроцитов; ц.п. > 1,0

Анемии

Классификация

- *по этиопатогенетическим характеристикам:*
 - **Постгеморрагические**
 - **Анемии вследствие нарушения гемопоэза**
 - железodefицитные
 - В₁₂- и фолиеводефицитные
 - миелотоксические (при нефритах, инфекционных болезнях, алиментарных токсикозах, свинцовых и других интоксикациях)
 - гипо- и апластические
 - метапластические (при лейкозах, миеломатозе, метастазах опухоли в костный мозг)
 - **Гемолитические**

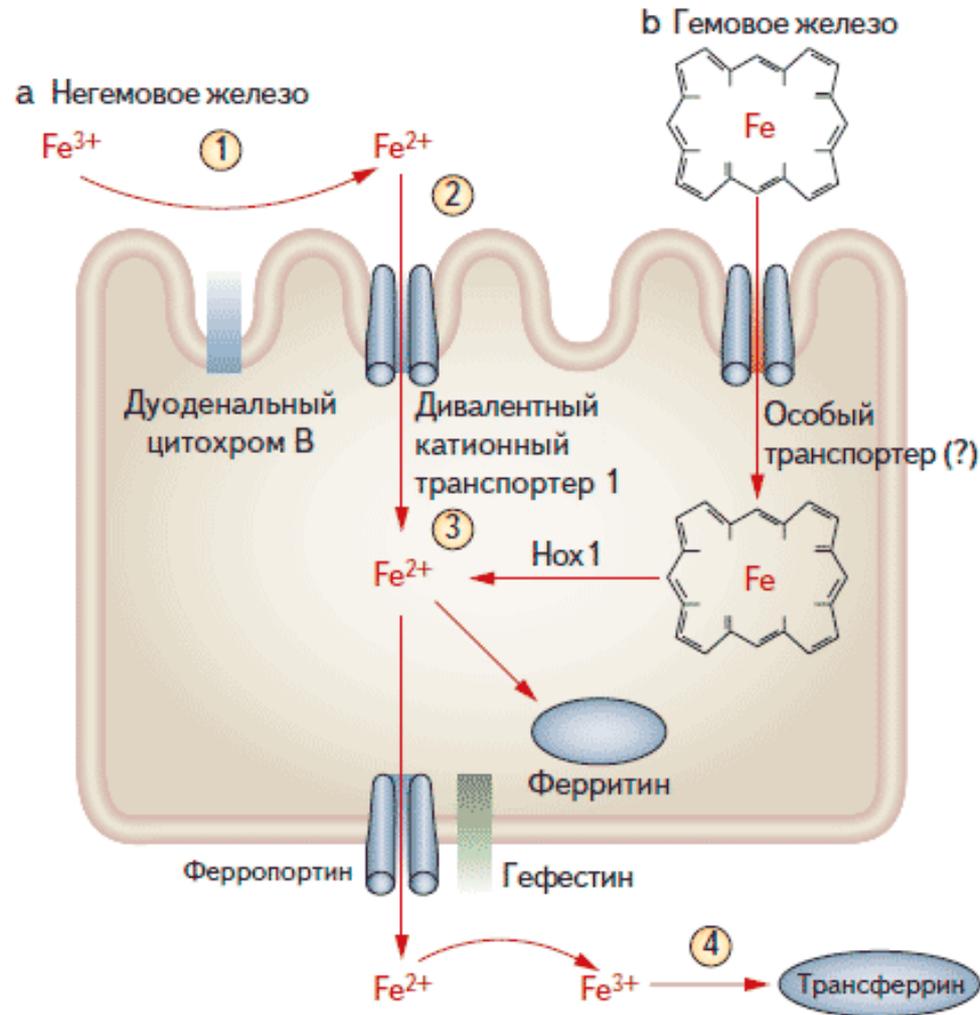
Роль железа в организме



Причины возникновения железодефицитных (гипохромных) анемий

- Недостаточное поступление железа в организм
 - Несбалансированное питание
 - Нарушение всасывания
- Потребность организма в железе выше нормы
 - Беременность
 - Лактация
 - Период бурного роста у детей
- Потери железа
 - Хроническая кровопотеря
 - Повышенное потоотделение
 - Инфекционные заболевания

Всасывание железа гастроинтестинальными клетками



1 – аскорбиновая кислота

2 – апоферритин

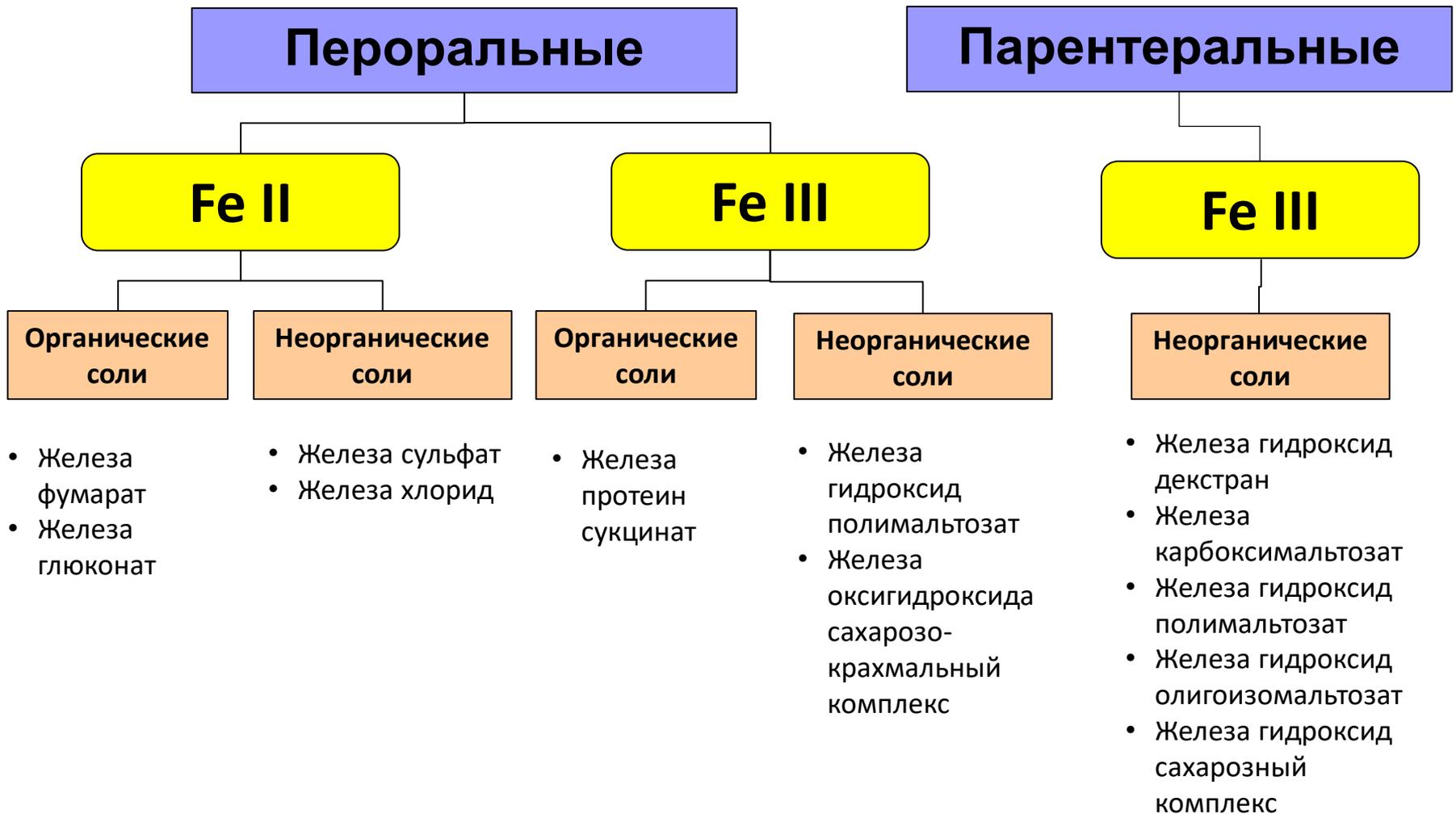
Факторы, повышающие всасывание железа

- Концентрация солей железа
- Кислотность желудочного сока
- Вещества, восстанавливающие железо (аскорбиновая кислота, аминокислоты, содержащие SH-радикал)
- Мясная пища
- Белки слизистой желудка и кишечника

Вещества, влияющие на всасывание негемового железа

Усиливают всасывание железа	Подавляют всасывание железа
<ul style="list-style-type: none">• Аскорбиновая кислота• Лимонная кислота• Янтарная кислота• Яблочная кислота• Фруктоза• Цистеин• Сорбит• Никотинамид• Мясо• Рыба• Аминокислоты	<ul style="list-style-type: none">• Танины• Фитины (зерно)• Карбонаты• Оксалаты (чай, кофе, рис, зерно, кукуруза, шоколад, шпинат, молоко)• Фосфаты• Этилендиаминтетрауксусная кислота (консервант)• Антацидные препараты• Тетрациклины

Препараты железа



Препараты железа

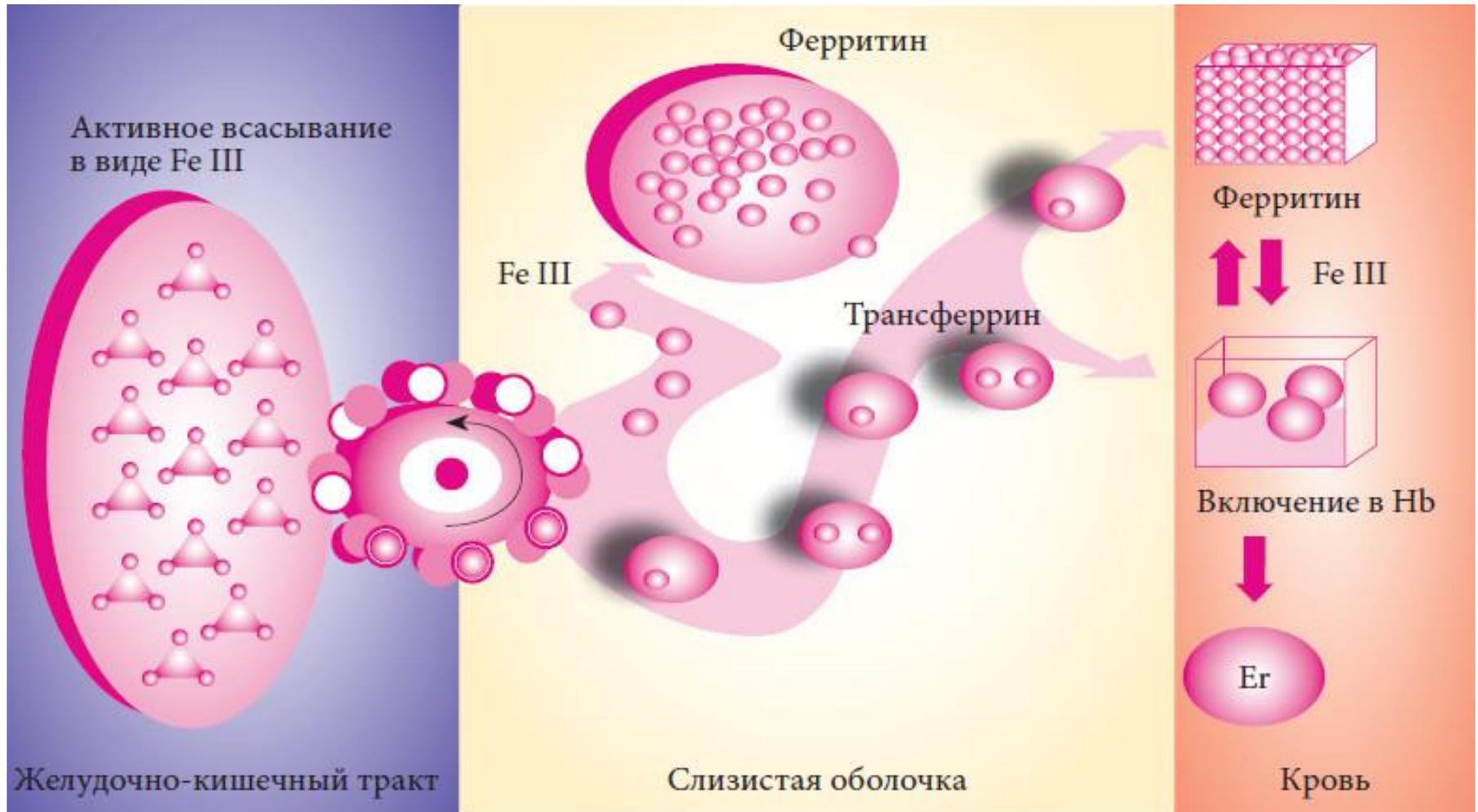
Сравнительная характеристика препаратов железа		
Характеристики	Соли железа (II)	Железо (III) — ГПК
Эффективность	Высокая	Высокая
Безопасность	Низкая	Очень высокая
Всасывание	Пассивное (диффузия)	Активное, контролируемое
Острая токсичность	Высокая	Очень низкая
Хроническая токсичность	Высокий риск перегрузки железом	Очень низкая
Окислительные повреждения	Индукция окислительного стресса	Нет окислительного стресса
Соблюдение схемы приема препарата	Частый отказ	Отличное
Вкус	Металлический привкус	Приятный
Окрашивание зубов	Есть	Практически отсутствует
Переносимость ЖКТ	Частые побочные эффекты	Отличное
Взаимодействие с пищей	Снижение биодоступности	нет взаимодействия

Побочные эффекты препаратов железа

Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	–	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмии	–	+
Гематурия	–	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	–	+
Абсцесс в месте введения	–	+
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	–
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	–	+
Гемосидероз	–	+

Парентеральное введение препаратов железа показано только пациенткам с расстройствами всасывания, непереносимостью энтеральных препаратов, больным с хроническими кровотечениями, при которых потребность в железе не может быть удовлетворена энтеральным путём

Механизм действия железо (III)-гидроксид полимальтозного комплекса



Показания к назначению препаратов железа

- **Дефицит железа в организме, связанный с:**
 - недостаточным поступлением его с пищей
 - хронической потерей крови
 - беременностью (суммарная потребность в железе матери и плода составляет 1000 мг, главным образом во второй половине беременности)
 - сниженным всасыванием железа с пищей при заболеваниях ЖКТ
 - при низком уровне железа в депо (недоношенные дети; дети, долго находящиеся на грудном вскармливании)
 - повышенной потребностью в синтезе эритроцитов при лечении больных пернициозной анемией

Противопоказания к назначению препаратов железа

- Отсутствие лабораторного подтверждения дефицита железа
- Гиперчувствительность к препаратам железа
- Гемохроматоз
- Гемосидероз
- Апластическая и гемолитическая анемии
- Лейкозы



Гемосидероз



Гемохроматоз

Сравнительная характеристика различных форм выпуска препаратов двухвалентного железа

Форма выпуска железосодержащего препарата		Преимущества	Недостатки
Т В Ё Р Д Ы Е Ф О Р М Ы	Таблетки, капсулы (Фенюльс, Актиферрин, Гемофер, Ферро-фольгамма)	удобно применять у взрослых	нельзя делить дозу
		оболочка маскирует неприятный вкус соли железа	нельзя применять у детей
		биодоступность выше, чем при замедленном высвобождении	биодоступность ниже, чем у жидких форм, и хуже переносимость, так как локальное высвобождение большого количества железа негативно влияет на слизистую
	Таблетки с замедленным высвобождением (Сорбифер дурулес, Тардиферон, Ферретаб, Ферроградумет)	биодоступность меньше зависит от приема пищи по сравнению с обычными таблетками или жидкостями	часть препарата высвобождается в нижних отделах кишечника, где железо не всасывается, поэтому меньшая биодоступность по сравнению с обычными таблетками (при приеме удобно применять у взрослых натошак) и жидкими формами
		удобно применять у взрослых	
		лучше переносимость по сравнению с обычными таблетками	нельзя делить дозу
		нельзя применять у детей	

Сравнительная характеристика различных форм выпуска препаратов двухвалентного железа

Форма выпуска железосодержащего препарата		Преимущества	Недостатки
Ж И Д К И Е Ф О Р М Ы	Питьевой раствор, сироп, капли (Тотема, Актиферрин, Гемофер, Фенюльс)	равномерно распределяется по слизистой, обеспечивая большую поверхность всасывания и меньшие локальные концентрации, поэтому лучше всасывается и более безопасна	больше требований к вкусу препарата выше вероятность окрашивания эмали зубов (лучше принимать через трубочку)
		дозу можно делить	с осторожностью применять у диабетиков из-за наличия в составе сахаров
		удобно применять и у детей, и у взрослых	
		можно развести в любимом соке	

Наиболее часто встречающиеся комбинации в составе антианемических препаратов

Состав препарата		Дополнительные функции	Торговое наименование
монопрепараты железа		–	Хеферол, Ферроградумет, Мальтофер, Ферум лек, Биофер, Гемофер
Fe +	+ витамин С	увеличение всасывания железа	Сорбифер дурулес, Тардиферон, Фенюльс 100, Ферроплекс, Фенюльс, Ферро-фольгамма
	+ D, L-серин	увеличение всасывания железа	Актиферрин
	+ фолиевая кислота	лечение фолиеводефицитных анемий	Ферретаб, Ферро-фольгамма, Актиферрин композитум, Гино-Тардиферон, Мальтофер Фол, Ферлатум Фол
	+ витамин B ₁₂	лечение B ₁₂ -дефицитных анемий	Ферро-фольгамма, Ферровит, Фенюльс-цинк
	+ медь	увеличение всасывания и утилизации железа лечение рефрактерных железodefицитных анемий, связанных с дефицитом меди антиоксидантное действие	Тотема
	+ марганец	инициирует созревание транспортных белков железа участие в трансферрин-опосредованном транспорте железа внутрь клеток улучшение синтеза гемоглобина (регуляция уровня железа в митохондриях) антиоксидантная защита митохондрий	Тотема

Средства для лечения острых отравлений железом

- Дефероксамин
- Деферазирокс

Образуют комплексные соединения с железом и удаляют его из железосодержащих белков (ферритина, гемосидерина), но не из гемоглобина и железосодержащих ферментов



Препараты кобальта (устаревшие)

▪ Коамид

Кобальт:

- участвует в синтезе витамина В₁₂ микрофлорой кишечника;
- стимулирует синтез эритропоэтина;
- способствует всасыванию железа из кишечника;
- катализирует переход депонированного железа в состав гемоглобина

применяют при гиперхромных и гипохромных анемиях, в том числе резистентных к препаратам железа

Эритропоэтины

Дарбэпоэтин альфа

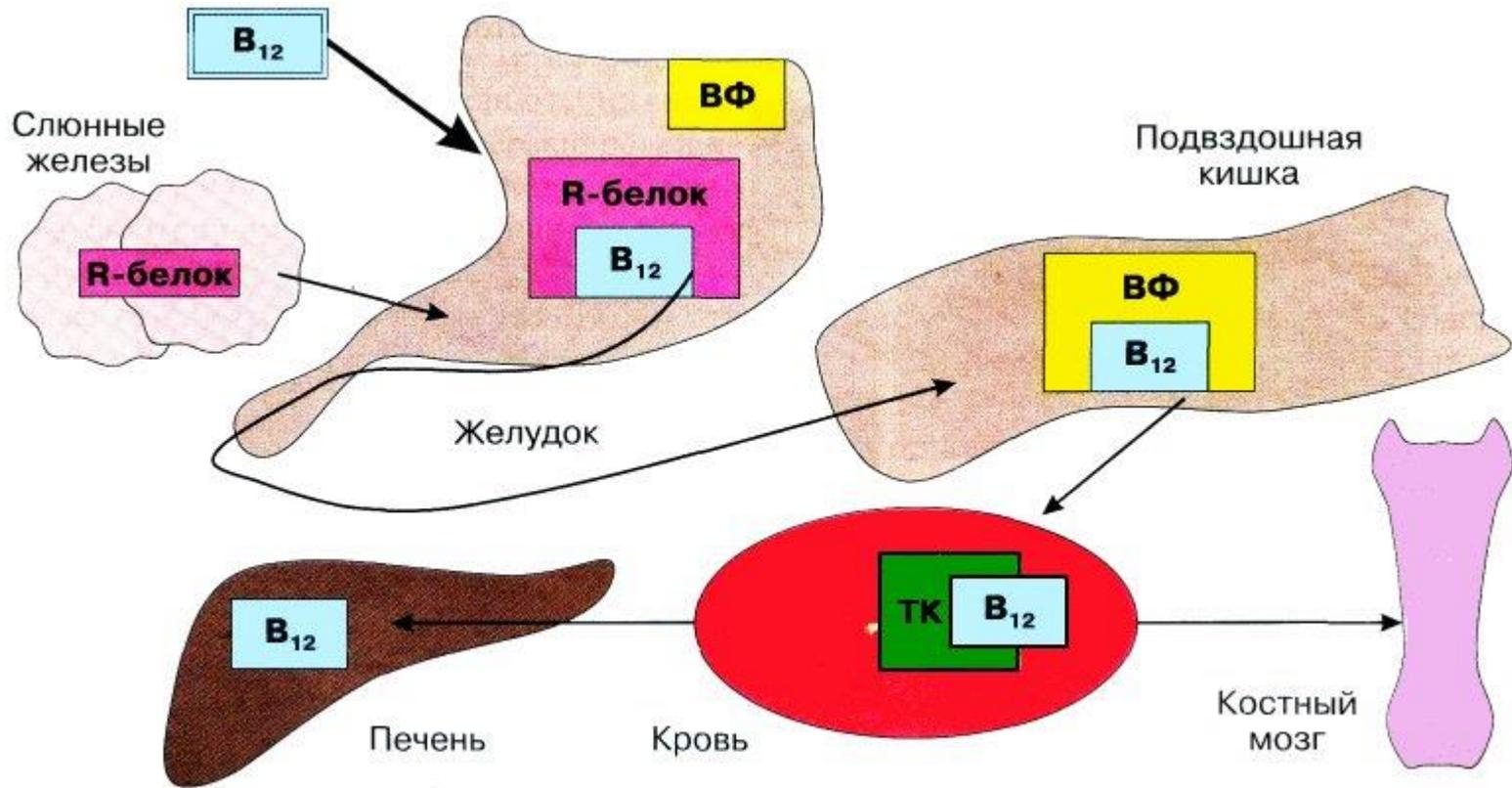
Эпоэтин бета

Эпоэтин альфа

Эпоэтин тета

- **Показания:** Анемия при хронической почечной недостаточности, гемодиализе, ВИЧ-инфекции на фоне лечения зидовудином, цитостатической химиотерапии, у недоношенных новорождённых; подготовка пациентов с анемией к операции с ожидаемой массивной кровопотерей.
- **Побочные эффекты:** ↑ АД, артралгии, головная боль, головокружение, судороги, ↑ количества тромбоцитов (тромбоз), кожные реакции, гиперкалиемия...

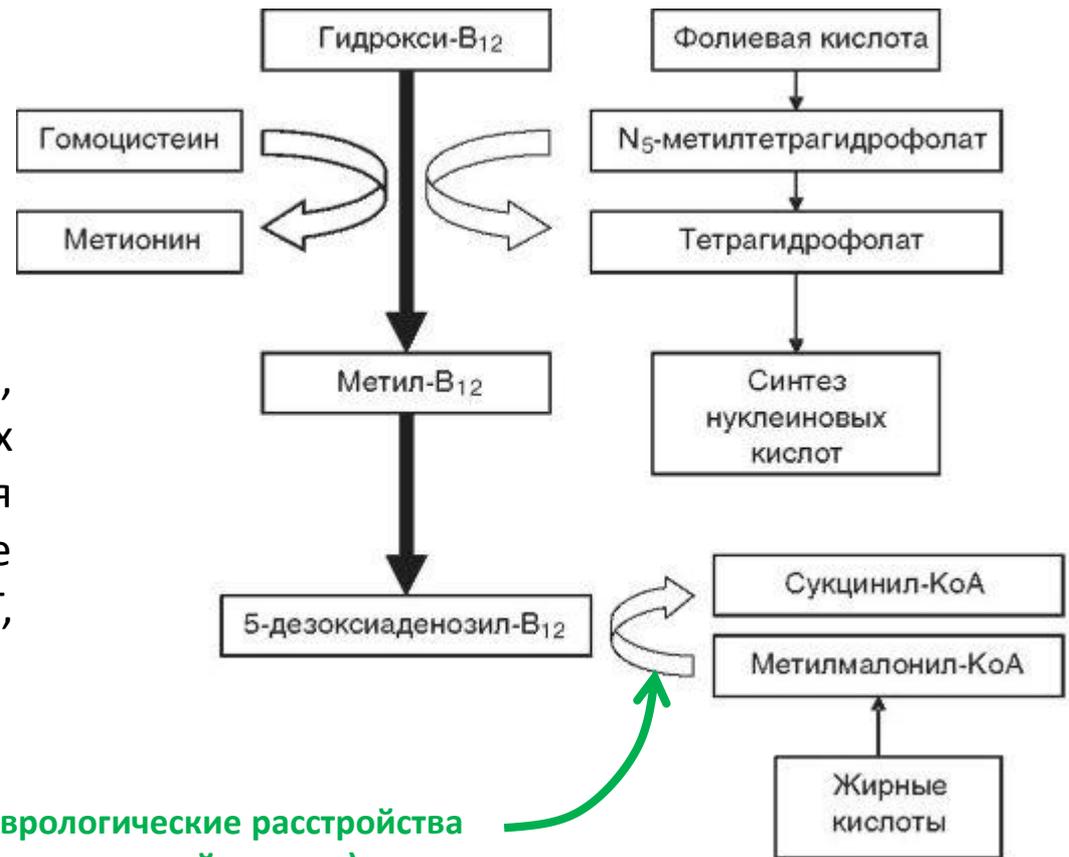
Метаболизм витамина В₁₂



ВФ – внутренний фактор Кастла
ТК – транскобаламин

Роль фолиевой кислоты и витамина В₁₂ в процессе кроветворения

Участвуют в образовании тимина, входящего в состав ДНК. При их дефиците замедление деления клеток (в первую очередь там, где оно более часто) – кровь, ЖКТ, нервные волокна.



неврологические расстройства (фуникулярный миелоз) – при дефиците В₁₂

Причины возникновения гиперхромных анемий

■ Дефицит витамина В₁₂

- нарушение всасывания из ЖКТ
- повышенная потребность (беременность, детский возраст)
- вегетарианство
- избыточный бактериальный рост в тонкой к-ке
- дифиллоботриоз

■ Дефицит фолиевой кислоты

- нарушение поступления с пищей (недостаток зелени)
- заболевание тонкого кишечника (целиакия)
- поражение микрофлоры кишечника (дисбактериоз, спру, амебиаз)

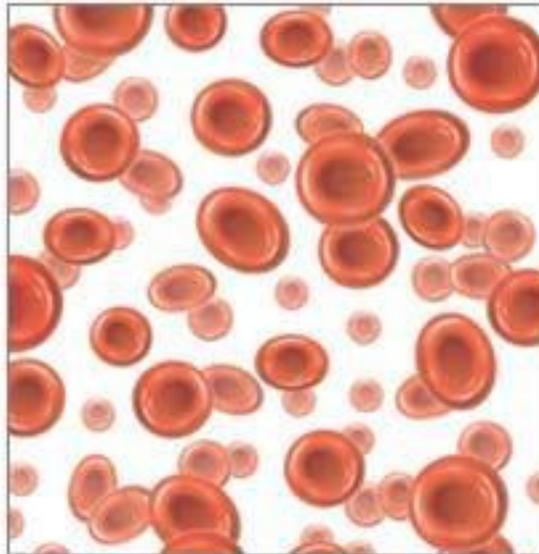
Средства для лечения гиперхромных анемий

- Цианкобаламин
- Кислота фолиевая

Роль витамина В₁₂ в организме

- Синтез белков и нуклеиновых кислот
- Кроветворения
- Образование эпителиальных клеток ЖКТ
- Образование миелина нервных волокон
- Процессы роста и регенерации

Фолиевая кислота необходима для образования красных кровяных телец и для формирования нервной трубки плода



Нервная трубка



Симптомы дефицита витамина В₁₂

Поражение органов и систем	Клинические проявления
Неврологические нарушения (78 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Парестезии и онемение — Нарушение вибрационной и поверхностной чувствительности — Периферическая невропатия — Миелопатия (демиелинизация задних столбов и кортикоспинального тракта) — Миелоневропатия — Нарушение походки (степпаж, сенситивная атаксия, спастика) — Энцефаломиелоневропатия — Дизартрия — Эпилептические припадки — Повышение риска развития инсульта
Орган зрения (1 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Битемпоральная гемианопсия — Невропатия зрительного нерва, атрофия — Центральная скотома — Нистагм, офтальмопарез
Вегетативная дисфункция (26 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Ортостатическая гипотензия, головокружение — Дисфункции толстой кишки и мочевого пузыря, недержание мочи — Нарушение вкуса и восприятия запаха — Повышение температуры
Психические нарушения (8 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Раздражительность, изменения личности — Ухудшение памяти — Снижение концентрации внимания — Депрессия — Психоз (слуховые или зрительные галлюцинации) — Деменция
Гематологические (75 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Макроцитарная (мегалобластная) анемия — Панцитопения (лейкопения, тромбоцитопения)
Сердечно-сосудистая система (28 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Повышение риска развития инфаркта миокарда и инсульта — Одышка, тахикардия — Сердечная недостаточность, стенокардия
Органы пищеварения (50 %)	<ul style="list-style-type: none"> — Анорексия и потеря веса — Изжога, метеоризм, запор, диарея — Боль в языке в связи с потерей сосочков
Внешний вид	<ul style="list-style-type: none"> — Пигментация кожи, лимонно-желтая восковая бледность, преждевременная седина

Источники витамина В₁₂

- Продукты питания: мясо, печень, почки, морская рыба, яйца, сыр, соя
- Микрофлора тонкого кишечника

Указано ориентировочное наличие в 100гр продукта:

Печень  Говядина 60 мкг, свинина 30 мкг, курица 16,58 мкг	Осьминог  20 мкг	Скумбрия  12 мкг	Сардина  11 мкг	Кролик  4.3 мкг
Говядина  2.6 мкг	Морской окунь  2.4 мкг	Свинина  2 мкг	Баранина  2 мкг	Треска  1,6 мкг
Карп  1.5 мкг	Сыр голландский  1.4 мкг	Краб  1 мкг	Яйцо куриное  0.5 мкг	Сметана  0.4 мкг

Источники фолиевой кислоты

- Зелёные овощи, фрукты, хлеб грубого помола...
- Микрофлора тонкого кишечника

Арахис  240 мкг	Печень  Говяжья, куриная - 240 мкг, свинная - 225 мкг	Фасоль  90 мкг	Грейпфрут  10 мкг	Грецкий орех  77 мкг
Фундук  68 мкг	Капуста брокколи  63 мкг	Салат  48 мкг	Крупы  Рисовая - 19 мкг, овсяная - 29 мкг ячневая и гречневая - 32 мкг	Миндаль  40 мкг
Капуста брюссельская  37,5 мкг	Жирный творог  35 мкг	Грибы  Белые грибы - 40 мкг шампиньоны - 30 мкг	Яйцо куриное  19 мкг	Лук-порей  32 мкг

Показания к назначению витамина B₁₂ и фолиевой кислоты при анемиях

- Мегалобластная анемия (фолиевая кислота + B₁₂)
- Пернициозная анемия (B₁₂ – до исчезновения признаков поражения нервной системы, далее – B₁₂ + фолиевую кислоту)
- Железодифицитные анемии (для улучшения всасывания железа и включения его в гемоглобин)

NB! Только парентерально



Показания к назначению фолиевой кислоты

Для профилактики и лечения при дефиците фолатов
(*макроцитарной анемии*):

- Беременность
- Недоношенные дети (нет депо)
- Синдромы мальабсорбции (спру и др.)
- Повышенная потребность в фолатах (прием противоэпилептических препаратов, противомаларийных и др.)

Ингибиторы эритропоэза

Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32

Показания: при патологии гематокрита – полицитемии (эритроцитозе)

Гидроксикарбамид

Показания: для лечения остеомиелофиброза, хронического миелолейкоза, эритремии, меланомы, эссенциальной тромбоцитопении.



Патология белой крови

Лейкоцитопении – снижение числа лейкоцитов в периферической крови ниже физиологической нормы.

Лейкоцитоз – увеличение общего числа лейкоцитов (или их отдельных форм) в периферической крови.

Стимуляторы лейкопоэза

- Производные нуклеиновых кислот:
 - Натрия нуклеинат
 - Нуклеоспермат натрия
 - Пентоксил
- Пептиды (колониестимулирующие факторы):
 - Филграстим
 - Молграмостим
 - Ленограстим
 - Пэгфилграстим
 - Липэгфилграстим
 - Эмпэгфилграстим

Колониестимулирующие факторы

Препарат	Стимуляция созревания, дифференцировки и пролиферации клеток-прекурзоров	Побочные эффекты	Объекты для получения препаратов методом рекомбинантной ДНК-технологии
Филграстим (G-CSF)	Нейтрофилов (<i>гранулоцитарный</i>)	«Костные» боли, кожная сыпь	Клетки дрожжевого гриба
Молграмостим (GM-CSF)	Нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, эритроцитов, макрофагов (<i>гранулоцитарно-макрофагальный</i>)	Пирогенная реакция, «костные» боли, диспепсия, гипотензия, кожная сыпь	<i>Escherichia coli</i>
Сарграмостим (GM-CSF)	То же	То же	Клетки яичника китайского хомяка

Ингибиторы лейкопоэза

- **Цитостатики**
 - Алкилирующие агенты
 - Антиметаболиты
- **Антибиотики**
- **Препараты разных групп**

Цитостатики

- **Алкилирующие агенты**

Основные препараты:

Хлорметин (Эмбихин)

Циклофосфамид (циклофосфан)

Цисплатин

- **Антиметаболиты**

Основные препараты:

Метотрексат

Меркаптопурин

Цитарабин

Побочное действие: тошнота, рвота, изъязвление слизистой рта и ЖКТ, нарушение кроветворения.

Противоопухолевые антибиотики

- **Механизм действия:** угнетают синтез и функцию нуклеиновых кислот

Основные препараты:

Дактиномицин (лимфогранулематоз, лимфосаркома)

Митомицин С (лимфогранулематоз)

Блеомицин (лимфогранулематоз)

Побочные эффекты: тошнота, рвота, лихорадка, артериальная гипотензия, аллергические реакции, угнетение кроветворения и иммунитета, кардиотоксичность

Препараты растительного происхождения

Механизм: денатурация тубулина (белок микротрубочек) – антимитотическая активность

Алкалоиды барвинка:

Винбластин (Розевин) – при лимфогранулематозе

Винкристин – острый лейкоз и другие гемобластозы