**Лекция №** **8**

**Тема «**Средства, стимулирующие эритропоэз и лейкопоэз. Средства лечения гипохромной, гиперхромной, апластической, гемолитической анемий»

**План лекции:**

1) Основные формы анемий. Средства, для лечения гипохромных анемий.

2) Средства лечения мегалобластических (гиперхромных) анемий.

3)Витамин В12-цианокобаламин.

4) Фолиевая кислота.

Нарушения эритропоэза называют общим термином «анемии», хотя они имеют разные причины и лечатся разными лекарственными средствами. Выделяют 4 основные формы анемий: гипохромная анемия или железодефицитная; гиперхромная или мегалобластическая; апластическая анемия; гемолитическая анемия.

**1.Средства, для лечения гипохромных анемий.** Железодефицитная анемия это частая форма малокровия, возникает на фоне дефицита железа в организме. Часто встречается в детском возрасте. Основными симптомами являются бледность кожных покровов и слизистых, головокружение, вялость слабость частые обмороки. В детском возрасте дефицит железа приводит к замедлению роста и развития организма.Недостаток железа в организме возникает при недостатке поступления железа с пищей, нарушении его всасывания, усиленной потере железа во время хронических кровотечений (маточных, желудочно-кишечных). Повышенная потребность организма в железе возникает при беременности, лактации, в период роста. Суточная потребность железа здорового человека 0,2 мг на 1 кг веса , в 3 раза выше у детей младшего возраста, в 5 раз выше у младенцев. Железо содержится в большом количестве в рыбе, мясе, листовых овощах, яблоках, цитрусовых, помидорах, в меньшем количестве в других овощах и фруктах, крупах, злаковых. В мясе и рыбе в гемовое железо, оно хорошо всасывается (30% против 2-10% из др. продуктов). Со смешанной пищей в организм поступает 10-15 мг элементарного железа, а резорбируется 5-10%.Лечение гипохромных анемий проводят препаратами железа, перорально в форме порошков, таблеток, сиропов, капсул. Для экстренной помощи используют препараты железа в ампулах для в/в и в/м введения.

Актиферрин, Феррум-Лек, Апоферри глюконат, Ферронал, Хаферрол, Тардиферон, Бе-бе –тардиферон, Ферковен, Фербитол, Гемофер, Сорбифер, Ферроплекс, Ферроградумет

Побочные эффеткты:при в/в введении возникают боли по ходу вены, гиперемия лица шеи, флебиты**,** тахикардия, боли в пояснице, в суставах**.** тошнота, рвота**,** аллергические реакции. При приеме внутрь частыми побочными эффектами являются запоры, кал окрашивается в черный цвет, почернение эмали зубов. Поэтому препараты железа принимают не разжевывая, а сироп принимают через трубочку.Протвопоказания: хронические заболевания печени и почек, гипертония 2-3 стадии, гемохромотоз, язвенная болезнь 12-перстной кишки. Нельзя принимать препараты железа с молоком, яйцами, антацидами, т.к. резко снижается всасывание железа, а так же с тетрациклинами, пенициллинами, солями кальция образуются нерезорбирующиеся комплексы. Препараты железа раздражают слизистые ЖКТ, поэтому рекомендуется принимать через 1 -1.5 часа после еды.

**2.Средства лечения мегалобластических анемий (гиперхромных)**

Гиперхромная анемия характеризуется понижением числа зрелых эритроцитов, в результате нарушения нуклеинового обмена в эритроидных клетках костного мозга, при этом в кровь поступает много незрелых эритроцитов с большим содержанием железа (гиперхромные мегалоциты). Но с резко сниженной способностью переносить О2. Это качественное нарушение эритропоэза. Возникает вследствии дефицита витамина В12 и реже дефицита фолиевой кислоты. Эти витамины необходимы для пролиферации и созревания эритроидных стволовых клеток костного мозга. Нарушается синтез ДНК и деление клеток.

**Витамин В12-цианокобаламин** поступает в организм с пищей. Он содержитсяв мясе, яйцах и молочных продуктах, печени, в растительной пище он отсутствует. Сравнительно недавно, до того как был открыт витамин В12, мегалобластическая анемия и б.Аддисона-Бирмера (отсутствие выработки слизистой желудка «внутреннего фактора») считались страшными смертельными заболеваниями. Такому больному предписывалось сьедать не менее 300 гр. полусырой печени ежедневно, в течении всей жизни. У больных быстро развивалось отвращение к такой еде и они отказывались от нее, не смотря на прогрессирование заболевания и опасность для жизни.

С обычной смешанной пищей в организм поступает от 5 до 20 мкг вит. В12 в сутки. Из них всасывается в норме от 1 до 5 мкг. Суточная же потребность составляет около 2 мкг в сутки, это количество расходуется тканями организма, оставшееся количество депонируется в печени. У каждого человека есть такое депо витамина В12, запас которого составляет от 3 до 5 тысяч мкг. Такого количества вит. В12 хватит на функции организма на 5 лет при полном отсутствии поступления витамина. Всасывание витамина В12 происходит только при участии «внутренненго фактора», фактор Касла. Это гликопротеид, выделяемый париетальными клетками слизистой желудка, он связывает витамин В12 в комплекс, защищающий его от разрушения и поглощения микробами на пути от желудка и 12-перстной кишки, где происходит связывание, через весь кишечник до дистального отдела слепой кишки, где всасывается вит. В12. Дефицит В12 возникает при б. Аддисона-Бирмера, не вырабатывается фактор Касла, после резекции желудка, раке, язве, при атрофии слизистой желудка. Причиной дефицита так же является вегетарианство. В таких случаях назначают витамин В12. Лечение устанавливает специалист – гематолог, обычно вводят внутримышечно в повышенных дозах цианокобаломин или гидроксикобаломин в высоких дозах от 100-1000 мкг в сутки ежедневно или через день, что бы восстановить его депо в печени. Затем переходят на поддерживающую терапию 1 раз в месяц всю жизнь. В12 хорошо переносится даже в высоких дозах и побочных эффектов не вызывает. Характер эритроцитов и содержание в них гемоглобина нормализуется через 1-2 месяца.

**Фолиевая кислота** впервые была выделена из листьев шпината. В организм она поступает с растительной пищей (зелени, листовые овощи), в молочных продуктах, яйцах, печени, почках. В пониженных дозах синтезируется микробами кишечника. Суточная потребность взрослого человека - 0,2 мг, у беременных и кормящих женщин в два раза больше.

В клетках слизистой кишечника вырабатывается фермент редуктаза Вс, который восстановливает фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую кислоту и только втаком виде она всасывается в тонком кишечнике. При нарушении синтеза редуктазы Вс – всасывание не происходит.

В печени депонируется от 7 до 12 мг вит. Вс, этого резерва хватает на 3-5 месяцев при нарушении всасывания или полном прекращении поступления с пищей. С поступившей пищей в организме задерживается только 0.5 мг, остальное выводится.

Особенно нуждается в витамине Вс плод в период формирования органов, недостаток Вс приводит к возикновение врожденных уродств. Если мать принимает ЛС триметоприм, бисептол ( ингибиторы всасывания Вс ) это тоже приводит к дефициту Вс.

**Средства для лечения гипопластической, апластической анемий и панцитопении.**

Панцитопения и апластическая анемия **э**то тяжелые, иногда смертельные заболевания, трудно поддающиеся терапии, возникающие в результате прямого действия промышленных ядов, бактериальных токсинов, некоторых лекарственных веществ (левомицетина, хингамина, хинина, дифенина, гексамидина, ПАСКа, бутадиона, препаратов золота, ртути, мышьяка, противоопухолевых средств), ионизирующей радиации и радионуклеидов (особенно радиоактивного изотопа стронция). В результате такого воздействия происходит повреждение стволовых клеток костного мозга, что приводит к нарушению эритропоэза, лейкопоэза, тромбоцитопоэза.

При панцитопении страдают все ветви кроветворения. При гипопластической анемии страдает эритроидная ветвь кровообразования с неглубоким подавлением эритропоэза. При апластической анемии происходит глубокое подавление эритропоэза, она почти не поддается лечению. Неизлечимым заболеванием является апластическая анемия—панмиелофитоз.

Для лечения этих заболеваний назначают гемопоэтические факторы роста. Их создают по аналогии с эндогенными факторами роста методом генной инженерии. Клетки костного мозга имеют специфические рецепторы для связывания со «своим» фактором, в результате усиливается либо эритропоэз, либо лейкопоэз.

Одним из эндогенных факторов является Эритропоэтин. Это гликопептидный гормон почек, вырабатывается интерстициальными клетками канальцев и секретируется для стимуляции эритропоэза в ответ на падение уровня гемоглобина, числа эритроцитов, дефицит железа, при кровопотере, сильных стрессах. Саморегуляция эритропоэза страдает при параллельных заболеваниях почек. Именно в таком случае препараты эритропоэтина наиболее эффективны.

Для медицинского применения выпускается фармацевтической промышленностью человеческий рекомбинантный «**Эпоэтин-альфа»**  **«Эпрекс»**.

**Показания:** анемии с хроническим заболеванием почек, апластическая анемия, рак костного мозга, анемия недоношенных детей, анемия на фоне лечения СПИДа зидовудином, раковые заболевания, сепсисе и др.

Рост числа ретикулоцитов наблюдается на 10 день от начала приема, повышение Нв после шестой недели лечения. Неэффективность препарата говорит о недостаточной дозе, либо дефиците железа или фолиевой кислоты.

Эпрекс хорошо переносится, возможно повышение АД.

**Противопоказания:** гипертония, склонность к тромбообразованию.

При начальных стадиях апластической анемии эффективно лечение анаболическими стероидами (Неробол), которые вводят ежедневно не менее 10-20 месяцев.

Лечение анемии проводят обязательно на фоне приема витаминов, микроэлиментов, аминокислот.

**Гемолитическая анемия** это заболевание, которое характеризуется гемолизом эритроцитов: разрушением их в костном мозге или внутри сосудов. Возникает в результате повреждения мембран эритроцитов (окисление липидных мембран, образование метгемоглобина, ингибирование ферментов) от приема ЛС: (аминазина, и его аналогов, салициловой кислоты, сульфаниламидов, барбитуратов, парацетамола, ПАСК.); лизиса эритроцитов антителами иммунной системы организма, которые вырабатываются на измененные эритроциты, в следствии длительной терапии пенициллинами, цефалоспаринами, метилдофой; данные лекарства, связываясь с мембранами эритроцитов, меняют антигенные свойства поверхности мембран и она становится неизвестной для иммунной системы.

Связываются с антителами и активируют комплементы которые повреждают мембрану эритроцитов; свободные радикалы, которые окисляют липиды мембран эритроцитов.

Специального лечения не существует, назначают в большом количестве антиоксиданты – витамин Е с ударной дозы 300-500 мг в сутки, позже снижает дозу отменяют ксенобиотика, вызвавший гемолиз эритроцитов. При остром гемолизе назначают внутривенно глюкокортикоиды ( преднизолон), вливание эритроцитарной массы. Осуществляют контроль за функцией почек, назначение гемодиализа.

**Стимуляторы лейкопоэза.** Лейкопоэзэто процесс образование лейкоцитов, берет начало от стволовых клеток костного мозга, т.н. миелоидная ветвь гемопоэза (миелоидный росток) имеет свои колониестимулирующие факторы, затем дифференцируются на образование клеток белой крови и тромбоцитов.

Повреждение миелоидного ростка вызывают радиация, яды, токсины, сульфаниламиды, анальгин, бутадион, противодиабетические и противоэпилептические. Нередко лейкопоэз поражается вместе с эритропоэзом. Лейкопения это нарушение образования лейкоцитов вообще. Основными симптомами являются низкий иммунитет, частые инфекционные заболевания с тяжелыми осложнениями, слабость, утомляемость, бледность кожи, десен, ногтевого ложа. Нейтропения этонарушения образования нейтрофитов, ее еще называют гранулоцитопения, агранулоцитоз.

Нарушение синтеза мегакариоцитов –тромбоцитопения. Проявляется микрокровоизлияниями при легких ушибах, сдавливаниях. Первый признак лейкопении гнойничковые поражения кожи, агранулоцитарная ангинаангины. Для лечения тяжелых форм лейкопении назначают переливание крови, вливание лейкоцитарной массы, аминокислоты метионин и пентоксил, специальные препараты:

**Колониестимулирующие факторы роста**, цитокины полипептидной природы, которые содержат более 100 остатков аминокислот. рекомбинантные препараты,полученные методом генной инженерии, они созданы по аналогии с эндогенными колониестимулирующими факторами, Они стимулируют пролиферацию, дифференциацию миелоидных клеток костного мозга, ускоряют образование из них разных видов лейкоцитов, на образование эритроцитов и тромбоцитов выраженного влияния не оказывают. Одни соединения стимулируют образование в большей степени гранулоцитов, другие макрофагов и т. д.

**Филграстим «Нейпоген»** этолиофилизат во флаконах по300 и 480 мкг, перед применениемразводят 5% глюкозой. Вводят в/в, п/к. Повышает с% нейтрофилов. Хранят при температуре +2+8.

**Ленограстим «Граноцит»** это лиофилизат во флаконах по 13.4, 33.6 ЕД, применяют для стимуляции роста гранулоцитов (нейтрофилов).Разводят физ. раствором, водой для иньекций. Хранят при т +2+8с.

**Молграмостим «Лейкомакс»** лиофилизат во флаконах по 50. 150, 300, 400, 500 ,700 мкг, разводят перед использованием водой для иньекций, вводятв/в, п/к,стимулирует рост гранулоцитов, макрофагов, эозинофилов. Хранят при т +2+8с.

**Лейкоген** применяют при умеренных формах лейкопении.

**Показания:** профилактика и лечение разных видов нейтропений, профилактика пониженной устойчивости организма к инфекциям, повышение иммунитета у ВИЧ больных. Химиотерапия цитостатиками онкозаболеваний. Панцитопения, апластическая анемия. Пересадка костного мозга.

**Побочные эффекты:** тошнота, рвота, аллергические р-ции, нарушение ритма сердца, избыточный лейкоцитоз, тромбозы.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Где депонируется витамин В12 в организме?

2. При каком условии происходит всасывание витамина Вс?

3. К чему приводит дефицит железа в организме?

4. Какие симптомы анемий?

5.Какова причина апластической анемии?

6. Для чего применяется препарата «Эпрекс»?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: **«**Средства, стимулирующие эритропоэз и лейкопоэз. Средства лечения гипохромной, гиперхромной, апластической, гемолитической анемий».