

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

А. Г. Мирошниченко, В. Ю. Перфильев

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Учебное пособие



Томск
Издательство СибГМУ
2020

УДК 615.015 (075.8)

ББК 52.81

М 64

Мирошниченко, А. Г.

М 64 Лекарственные средства, влияющие на систему крови : учебное пособие / А. Г. Мирошниченко, В. Ю. Перфильев – Томск: Изд-во СибГМУ, 2020. – 114 с.

В учебном пособии представлены современные данные о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств, влияющих на гемопоз и гемостаз.

Пособие разработано в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами высшего образования по специальностям укрупненных групп 30.00.00 Фундаментальная медицина, 31.00.00 Клиническая медицина, 32.00.00 Науки о здоровье и профилактическая медицина, 33.00.00 Фармация и предназначено для студентов, осваивающих дисциплину «Фармакология».

УДК 615.015 (075.8)

ББК 52.81

Рецензент:

Е. С. Куликов – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Рекомендовано к печати учебно-методической комиссией лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 108 от 09.06.2020).

© Издательство СибГМУ, 2020

© Мирошниченко А. Г., Перфильев В. Ю., 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Стимуляторы гемопоэза	5
1.1. Антианемические лекарственные средства	5
1.2. Лекарственные средства, стимулирующие лейкопоэз.....	38
1.3. Лекарственные средства, стимулирующие тромбоцитопоэз	46
Глава 2. Лекарственные средства, влияющие на систему гемостаз	51
2.1. Лекарственные средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов – антиагреганты	51
2.2. Лекарственные средства, уменьшающие гемокоагуляцию – антикоагулянты	65
2.3. Лекарственные средства, влияющие на фибринолиз	84
2.4. Гемостатические средства.....	95
Заключение.....	104
Тестовые задания.....	105
Ответы на тестовые задания.....	112
Рекомендуемая литература.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Кровь является видом соединительной ткани и составляет примерно 8% от массы тела. Кровь состоит из клеток, клеточных фрагментов и водного раствора, плазмы. Доля клеточных элементов в общем объеме называется гематокритом и составляет примерно 45%.

Кровь осуществляет в организме различные функции. Она является транспортным средством, поддерживает постоянство «внутренней среды» организма (гомеостаз) и играет главную роль в защите от чужеродных веществ.

1. Транспорт. Кровь переносит газы – кислород и диоксид углерода, а также питательные вещества к печени и другим органам после всасывания в кишечнике. Такой транспорт обеспечивает снабжение органов и обмен веществ в тканях, а также последующий перенос конечных продуктов метаболизма для их выведения из организма легкими, печенью и почками. Кровь осуществляет также перенос гормонов в организме.

2. Гомеостаз. Кровь поддерживает водный баланс между кровеносной системой, клетками (внутриклеточным пространством) и внеклеточной средой. Кислотно-основное равновесие в крови регулируется легкими, печенью и почками. Поддержание температуры тела также зависит от контролируемого кровью транспорта тепла.

3. Защита. Против чужеродных молекул и клеток, проникающих в организм, кровь обладает неспецифическими и специфическими механизмами защиты. К специфической защитной системе относятся клетки иммунной системы и антитела.

4. Гемостаз. Для предотвращения кровопотери при повреждении кровеносных сосудов в крови существует эффективная система коагуляции и агрегации. Растворение кровяных сгустков (фибринолиз) также обеспечивается компонентами крови.

Для реализации указанных функций необходимо нормальное функционирование клеток крови и плазмы. В настоящем пособии рассматриваются лекарственные средства, регулирующие гемопоэз (продукцию клеток крови) и гемостаз. Применение таких лекарственных средств показано при широком круге заболеваний, сопровождающихся нарушениями системы крови.

Глава 1

СТИМУЛЯТОРЫ ГЕМОПОЭЗА

1.1. Антианемические лекарственные средства

1.1.1. Лекарственные средства, применяемые при железодефицитной анемии

Общие сведения о железодефицитной анемии.

Метаболизм железа

Железодефицитная анемия (ЖДА) является одним из самых распространенных заболеваний в мире и стоит на первом месте по частоте встречаемости у женщин детородного возраста. Распространенность анемии, в том числе ЖДА, зависит от многих причин: социально-экономических условий проживания, питания, поражения паразитарными заболеваниями и других.

В соответствии с преобладающим механизмом развития железодефицита выделяют анемии, связанные с кровопотерей (желудочно-кишечные кровотечения, менструация и роды, гемосидероз легких, гематурии различного происхождения), нарушением всасывания (при резекции желудка и/или кишечника, недостаточности поджелудочной железы, глютеновой энтеропатии, спру, болезни Крона), повышенной потребностью в железе (при быстром росте, беременности и лактации) и особенностями диеты.

При ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСН и МСНС, соответственно), среднего объема эритроцитов (МСV). Количество эритроцитов обычно находится в пределах нормы. Ретикулоцитоз не характерен, но может присутствовать у пациентов с кровотечениями. Морфологическим признаком ЖДА является гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу. Указанные морфологические характеристики не позволяют отличить железодефицитную анемию от, так называемой, «анемии хронических заболеваний», в основе которой лежит перераспределительный дефи-

цит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли.

Содержание железа в организме человека составляет в среднем 4,2 г. Около 75% от его общего количества входит в состав гемоглобина эритроцитов, которые переносят кислород от легких к тканям, 20% железа является резервным (костный мозг, печень, макрофаги), 4% входит в состав миоглобина, около 1% содержится в дыхательных ферментах, катализирующих процессы дыхания в клетках и тканях, а также в других ферментативных структурах. Ежедневно с пищей человек потребляет 15-20 мг железа. Железо содержится в продуктах животного (мясо, печень, рыба, яйца) и растительного происхождения (соя, петрушка, горох, шпинат, изюм, рис и др.). Приблизительно 2 мг железа всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Человек не имеет контролируемых механизмов выведения железа – это происходит в результате шелушения кожи, отслоения эпителиальных клеток кишечника и кровопотери. Организм взрослого человека теряет до 1 мг железа в сутки.

Железо в рационе человека встречается в двух основных формах: *гемовое* и *негемовое железо*. Гемовое железо содержится в продуктах растительного и животного происхождения, в которых ион железа находится в составе *гема* и прочно связан с порфириновой кольцевой структурой. Гемы – комплексные соединения порфиринов с двухвалентным железом, несущие один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп белков – гемопротеинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.). Известен ряд различных гемов, отличающихся заместителями порфиринового ядра. Наиболее распространенным гемом является гем В – железный комплекс протопорфирина IX (рис. 1)

Другие формы железа, в том числе железо, входящее в состав лекарственных средств, называется *негемовым*. Негемовое железо солюбилизируется и ионизируется соляной кислотой желудочного сока и остается доступным для всасывания в отделах желудочно-кишечного тракта из хелатных комплексов с такими веществами как лимонная и аскорбиновая кислоты. Более прочное связывание ионов железа с такими соединениями как фитаты, полифенолы и дубильные вещества делают его недо-

ступным для всасывания, что следует учитывать при назначении железосодержащих препаратов. Гемовое железо обладает большей биодоступностью (20-30%), чем негемовое (1-2%), в том числе за счет меньшего влияния компонентов рациона.

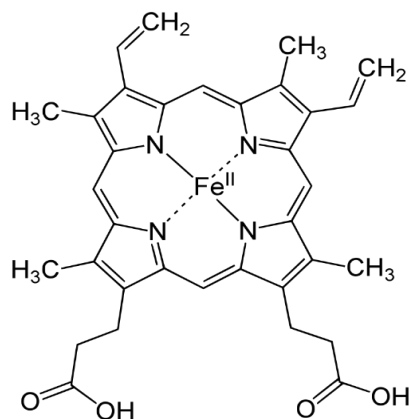


Рис. 1. Гем В – железный комплекс протопорфирина IX, входящий в состав гемоглобинов, миоглобинов и цитохромов

При супрафизиологических уровнях (в том числе при приеме препаратов железа в высоких дозах) железо может всасываться в кишечнике по градиенту концентрации. При более физиологических концентрациях всасывание железа опосредуется рядом рецепторов и связывающих белков, которые отличают гем от негемового железа.

Двухвалентные ионы Fe^{2+} негемового железа проникают через апикальную мембрану энтероцита посредством транспортера *DMT-1* (divalent metal transporter 1) – трансмембранного белка, который при связывании с ионом Fe^{2+} интернализуется везикулярным эндоцитозом и, наконец, высвобождает его в цитоплазме энтероцита (рис. 2). Активность данного пути зависит от скорости синтеза транспортера, который в свою очередь регулируется уровнем железа в энтероцитах. Трехвалентные ионы Fe^{3+} негемового железа под действием мембраносвязанного фермента DcytB (дуоденальный цитохром В, семейство цитохрома P 450) восстанавливаются до двухвалентных и также проникают в энтероцит при помощи DMT-1.

Второй, параллельный, путь транспорта негемового железа в кишечнике касается транслокации Fe^{3+} и протекает при посредничестве ключевого белка *мобилферрина*. При реализации этого

пути мобилферрин на внутренней поверхности клетки связывается с поверхностным гетеродимерным белком β_3 -интегрином, связанным с муцином и Fe^{3+} , и интернализуется в клетку путем эндоцитоза в клатриновых везикулах. В клетке комплекс дополняется флавиномоноксигеназой и другими компонентами, образуется так называемый *параферритин*, и трехвалентные ионы железа восстанавливаются до двухвалентных.

Попавшие в энтероцит ионы железа используются в трех направлениях: 1) связываются с апоферритином, образуя *ферритин*, выполняющий роль депо железа; 2) транспортируются к базолатеральной мембране для переноса в кровь; 3) используются ферментами энтероцита для обеспечения функционирования.

Количество железа, которое всасывается в клетки слизистой оболочки кишечника, как правило, превышает потребности организма. Поступление железа из энтероцитов в кровь зависит от скорости синтеза в них белка апоферритина. Апоферритин «улавливает» железо в энтероцитах и превращается в ферритин, который остаётся в энтероцитах. При этом ионы Fe^{2+} окисляются до Fe^{3+} . Таким способом снижается поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребность в железе невелика, скорость синтеза апоферритина повышается. Постоянное слущивание клеток слизистой оболочки в просвет кишечника освобождает организм от излишков железа. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется.

Описанные выше механизмы касаются всасывания негемового железа. Однако также существуют механизмы всасывания гемового железа, из которых наиболее изучен транспорт, реализуемый при помощи *гем-переносящего протеина HCP-1* (heme carrier protein 1). Гем, связываясь с HCP-1, индуцирует эндоцитоз. Считается, что, по крайней мере, часть гемового железа реабсорбируется в ходе эндоцитоза, а не транслокацией гема переносчиком. В дальнейшем гем разрушается при участии фермента гемоксигеназы с освобождением железа. По некоторым данным, гем в неизменном виде может транспортироваться через базолатеральную мембрану в кровь с помощью специфического транспортера FLVCR1 и связываться в плазме с переносчиком *гемопексином* для дальнейшего использования клетками.

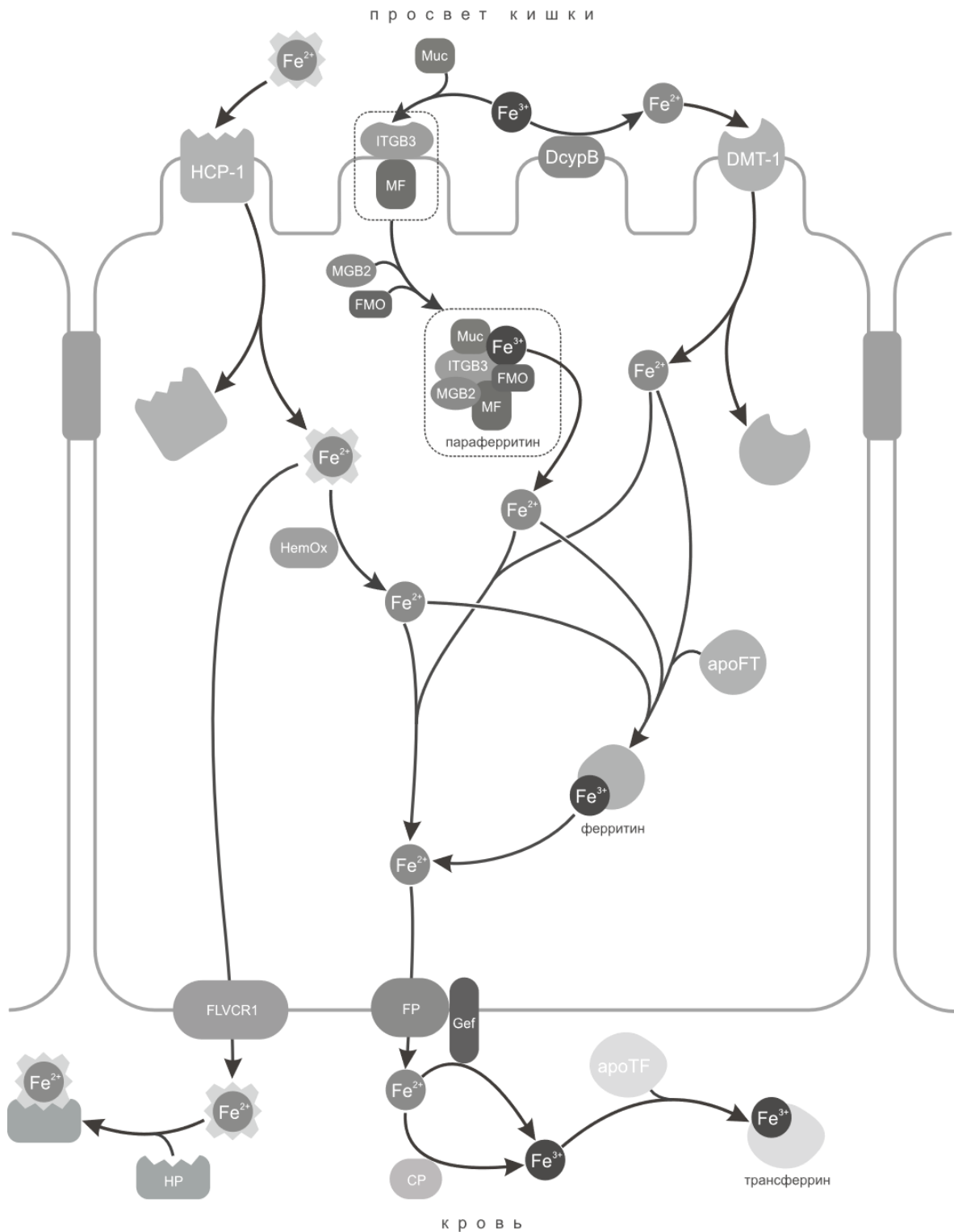


Рис. 2. Механизмы всасывания железа.

apoFT – апоферритин, apoTF – апотрансферрин, CP – церулоплазмин, DcyрB – дуоденальный цитохром В, DMT-1 – транспортер бивалентных металлов 1 типа, FLVCR1 – клеточный рецептор 1 вируса кошачьей лейкемии подгруппы С, FMO – флавиномоноксигеназа, FP – ферропортин, Gef – гефестин, HCP-1 – белок-переносчик гема 1 типа, HemOx – гемоксигеназа, ITGB3 – β_3 -интегрин, MF – мобилферрин, MGB2 – β_2 -микроглобулин, Muc – муцин

Ионы железа в цитоплазме энтероцитов находятся в связанном с другими соединениями состоянии, выполняющими роль депо, ферментов, транспортеров. Перенос ионов Fe^{2+} в кровь осуществляется с помощью белка базолатеральной мембраны *ферропортина*. Далее происходит их окисление с помощью мембранной феррооксидазы *гефестина* или плазменного белка *церулоплазмина* до трехвалентного железа Fe^{3+} . На системном уровне наиболее важным регулятором активности ферропортинового транспорта является гормон *гепсидин*, синтезируемый в печени. Гепсидин первоначально был идентифицирован в плазме и моче как небольшой, состоящий из 25 аминокислот печеночный антимикробный пептид. Гепсидин уменьшает клеточный экспорт железа путем связывания с ферропортином и вызывает его интернализацию и деградацию.

Ионы Fe^{3+} соединяются с трансферрином и переносятся к месту использования или накопления. Количество железа, поступающего в эффекторную клетку, куда оно транспортируется с кровью, прямо пропорционально числу мембранных рецепторов трансферрина (TfR). В клетке происходит высвобождение железа из трансферрина, затем апотрансферрин возвращается в плазменную циркуляцию. Повышение потребности клеток в железе при их быстром росте или синтезе гемоглобина ведет к индукции биосинтеза рецепторов трансферрина и, напротив, при повышении запасов железа в клетке число рецепторов на ее поверхности снижается.

Предшественники эритроцитов, где происходит синтез гема и образование гемоглобина, имеют большое количество рецепторов трансферрина 1 (TfR1), что позволяет им иметь преимущества в захвате циркулирующего железа. Высвобождающиеся из трансферрина ионы железа восстанавливаются до двухвалентного состояния и во взаимодействии с протопорфирином IX при участии феррохелатазы образуют гем (заключительная стадия синтеза гема).

Стареющие эритроциты поглощаются макрофагами. Макрофаги экспортируют восстановленное железо с помощью ферропортина (того же переносчика, который содержится в энтероцитах). Железо накапливается в печени, которая захватывает его из портальной системы с помощью TfR1.

Препараты железа

Препараты железа – группа лекарственных средств, содержащих соединения двух- и трёхвалентного железа, а также их комбинации с другими лекарственными веществами. В основном используются для лечения и профилактики железодефицитной анемии. При анемиях другого происхождения применение монопрепаратов железа противопоказано.

Препараты железа для перорального введения

Лечение пероральными препаратами железа рекомендуется всем пациентам с ЖДА с целью возмещения дефицита железа в организме. Дозы железосодержащих препаратов и длительность лечения рассчитывают индивидуально с учетом возраста, массы тела пациента и терапевтического плана лечения.

Железа сульфат применяется в виде монопрепарата *Тардиферон*[®], который представляет собой таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 247,25 мг сульфата железа (II), что в пересчете на чистое железо составляет 80 мг. Пролонгированное высвобождение необходимо, прежде всего, для профилактики токсических побочных эффектов, обусловленных высокой концентрацией свободных ионов железа в энтероцитах и других клетках. Применяется при железодефицитной анемии, а также для профилактики железодефицитных состояний в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. Не применяется у детей младше 6 лет.

Пролонгированным высвобождением также характеризуется препарат *Сорбифер Дурулес*. Таблетки, покрытые оболочкой, помимо **железа сульфата** (эквивалент 100 мг железа), содержат **аскорбиновую кислоту** (60 мг). Являясь антиоксидантом, аскорбиновая кислота за счет способности выступать донором электронов (рис. 3) предохраняет двухвалентные ионы железа от окисления или восстанавливает окислившиеся до трехвалентного состояния ионы окисления для их всасывания через DMT-1.

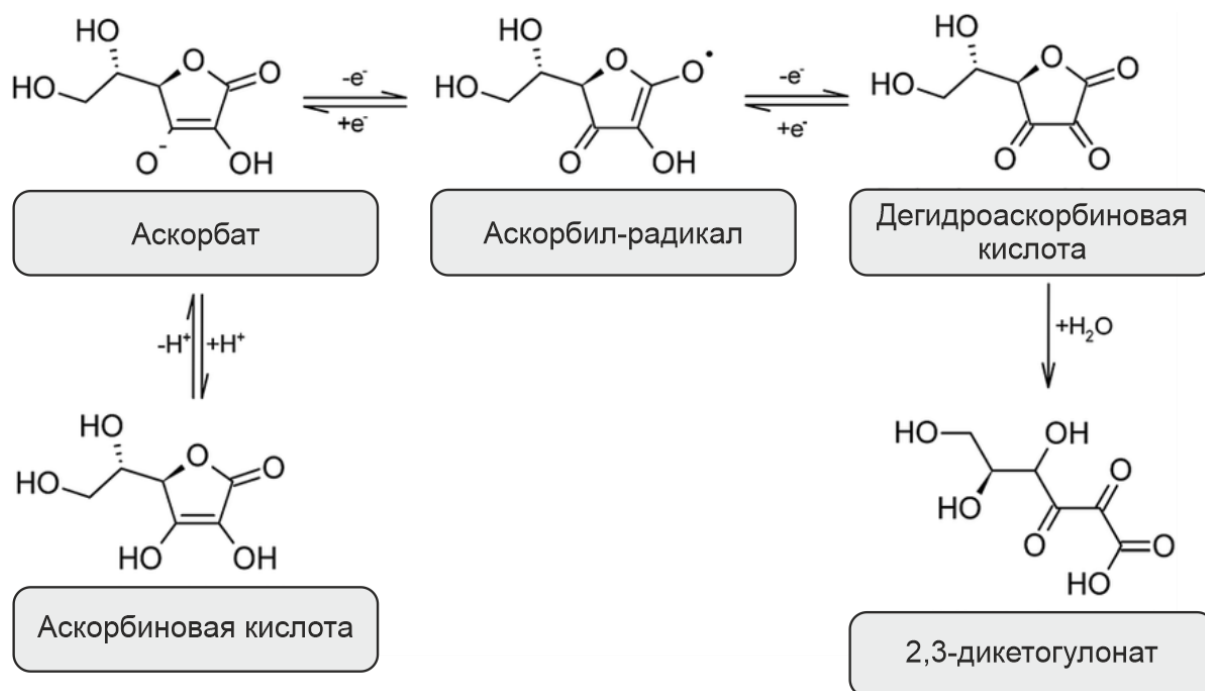


Рис. 3. Окислительно-восстановительные превращения аскорбиновой кислоты

В препаратах *Активферрин железа сульфат* сочетается с аминокислотой **серин**. Данные препараты представляют собой капсулы (эквивалент 34,5 мг железа, 129 мг серина), сироп (5 мл содержит эквивалент 34,35 мг железа, 129 мг серина) или капли для приема внутрь (1 мл содержит эквивалент 9,48 мг железа, 35,6 мг серина) при железодефицитных состояниях. Входящая в состав препарата α -аминокислота серин способствует более эффективному всасыванию железа и его поступлению в системный кровоток за счет образования с ионами Fe^{2+} хелатных соединений. Хелатированное таким образом железо остается доступным для транспортера DMT-1, при этом защищено от окисления в просвете кишечника, что позволяет уменьшить необходимую дозу железа и приводит к быстрому восстановлению нормального его содержания в организме. Как уже отмечалось выше, при высокой концентрации ионы железа проявляют токсические свойства (поэтому в энтероцитах отсутствует несвязанное железо), их быстрое всасывание может привести к серьезному повреждению энтероцитов и других клеток. Образование хелатного комплекса препятствует этому, повышая переносимость и безопасность препарата.

Препарат *Активферрин композитум*, помимо **железа сульфата** и **серина**, дополнительно содержит **фолиевую кислоту**, необходимую для нормального эритропоэза (механизм подробно рассмотрен в разделе 2.1.2). Каждая капсула содержит эквивалент 34,5 мг железа, 129 мг серина, а также 0,575 мг фолиевой кислоты. Препарат применяется при железодефицитных состояниях, сопровождающихся дефицитом фолиевой кислоты, в том числе в условиях повышенной потребности при беременности.

Препарат *Гино-Тардиферон*[®] в каждой таблетке пролонгированного действия, покрытой оболочкой, содержит **железа сульфат** в количестве, эквивалентном 80 мг железа, 30 мг **аскорбиновой кислоты**, 80 мг мукопротеозы, 0,35 мг **фолиевой кислоты**. При этом фолиевая кислота находится в составе оболочки таблетки. Мукопротеоза, являясь природной высокомолекулярной фракцией, получаемой из слизистой оболочки кишечника животных и имеющей определенное содержание аminosахаров и органически связанного сульфата, выполняет хелатирующую функцию, обеспечивает лучшую переносимость препарата со стороны ЖКТ и повышает биодоступность Fe^{2+} . Препарат применяется с целью лечения и профилактики железодефицитных состояний (в том числе при беременности, нарушении всасывания железа из ЖКТ, при длительных кровотечениях, при неполноценном и несбалансированном питании).

Следует отметить, что препараты, содержащие железа сульфат и фолиевую кислоту, нельзя применять при изолированном дефиците витамина B_{12} , так как витамин B_{12} и фолиевая кислота в своем стимулирующем влиянии на эритропоэз тесно взаимосвязаны (см. раздел 2.1.2). В связи с этим представляет интерес препарат *Ферро-Фольгамма*[®]. Каждая капсула препарата содержит **железа сульфат** в эквиваленте 37 мг железа, 5 мг **фолиевой кислоты**, 0,010 мг **цианокобаламина**, а также **аскорбиновую кислоту**. Препарат применяется для лечения сочетанных железо-фолиево- B_{12} -дефицитных анемий, вызванных хроническими кровопотерями (кровотечение желудочное, кишечное, из мочевого пузыря, геморроидальных узлов, мено-, метроррагии), хроническим алкоголизмом, инфекциями, приемом противосудорожных и пероральных контрацептивных препаратов, при анемии во время беременности и кормления грудью, а также для профилак-

тики дефицита железа и фолиевой кислоты во II и III триместрах беременности, в послеродовом периоде, во время кормления грудью.

Железа сульфат также входит в состав минерально-поливитаминного комплекса *Фенюльс*[®], где в довольно высокой дозе, эквивалентной 36,8 мг железа, сочетается с витаминами группы В и аскорбиновой кислотой. Помимо сульфата из неорганических соединений железа ранее применялся железа хлорид, однако в настоящее время он исключен из гражданского оборота на территории Российской Федерации.

Железа фумарат, обладающий более низкой токсичностью по сравнению с железа сульфатом, применяется вместе с **фолиевой кислотой** в составе препарата *Ферретаб*[®] комп. Особенностью препарата является его лекарственная форма. Одна капсула пролонгированного действия содержит три мини-таблетки с железа фумаратом (всего в капсуле содержится 50 мг в пересчете на железо) и одну мини-таблетку фолиевой кислоты. Применяется для профилактики и лечения железодефицитных состояний. Противопоказан при пернициозной анемии.

Выше описаны препараты двухвалентного железа. Однако с учетом рассмотренных ранее механизмов всасывание трехвалентного железа также возможно (с помощью мобилферрина или через восстановление в двухвалентное железо). Поэтому созданы и используются препараты трехвалентного железа для перорального применения. К числу таких препаратов относится *Ферлатум*, содержащий в качестве действующего вещества **железа протеин сукциниллат** – соединение трехвалентного железа. Препарат представляет собой раствор для приема внутрь, 15 мл которого содержит эквивалент 40 мг железа. Железа протеин сукциниллат представляет собой комплексное соединение, где ионы трехвалентного железа окружены полусинтетическим белковым носителем, предотвращающим повреждение слизистой оболочки желудка и сохраняющим железо от связывания с другими веществами в нерастворимые комплексы. В двенадцатиперстной кишке белковый носитель высвобождает железо, которое всасывается с помощью рассмотренных ранее механизмов. Препарат *Ферлатум Фол* дополнительно в качестве отдельного компонента содержит **кальция фолинат** (кальциевая соль активной формы

фолиевой кислоты) в виде пентагидрата, который помещается в крышку-дозатор в количестве 0,235 мг.

Более эффективным способом сохранения железа в ЖКТ до его всасывания и устранения раздражающего действия на желудок является введение нерастворимого гидроксида железа (III) в коллоидном растворе. Примером является *железа [III] гидроксид полимальтозат*, в котором многоядерные центры из гидроксида железа (III) снаружи окружены множеством ковалентно связанных молекул полимальтозата, что дает общую среднюю молекулярную массу приблизительно 50 кДа. Химическая структура такого комплекса максимально приближена к таковой естественных соединений железа в составе ферритином. Неионная структура, обеспечивающая стабильность комплекса, и перенос железа с участием мобилферрина и β_3 -интегрин, предотвращают диффузию ионов железа и проявление токсических свойств. *Железа [III] гидроксид полимальтозат* используется в виде раствора, сиропа, капель для приема внутрь, жевательных таблеток (табл. 1).

Таблица 1

Препараты железа [III] гидроксида полимальтозата
для перорального применения

Название	Лекарственная форма	Содержание железа (эквивалент)
<i>Сорбитрим</i>	раствор для приема внутри	10 мг в 1 мл
<i>Мальтофер</i> [®] <i>Сорбитрим</i>	капли для приема внутри	50 мг в 1 мл
<i>Мальтофер</i> [®] <i>Феррум Лек</i> [®]	таблетки жевательные	100 мг в 1 таблетке
<i>Мальтофер</i> [®] <i>Феррум Лек</i> [®] <i>Ликферр100</i> [®]	сироп	10 мг в 1 мл

Кроме монопрепаратов, *железа [III] гидроксид полимальтозат* используется в комбинации с фолиевой кислотой в виде капсул (*Ликферр-Фолли*; в одной капсуле содержится эквивалент 100 мг железа и 0,55 мг фолиевой кислоты) и жевательных таб-

леток (*Биофер*, *Мальтофер*[®] *Фол*; в одной таблетке содержится эквивалент 100 мг железа и 0,35 мг фолиевой кислоты).

Таким образом, пероральные препараты железа для лечения железодефицитной анемии могут быть условно разделены на ионные солевые (преимущественно двухвалентные) и препараты железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса. Рандомизированные исследования доказали, что эффективность солевых препаратов железа и препаратов железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса в лечении железодефицитной анемии одинакова.

Применение низкодозированных пероральных препаратов железа короткими курсами (2 недели в месяц) или альтернирующими режимами (через день в течение месяца) имеет более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применение высокодозированных препаратов, в том числе в виде повторных (2-3 раза в день) приемов.

Лечение железодефицитной анемии у детей имеет некоторые особенности. В процессе лечения солевыми препаратами железа у детей могут возникать следующие проблемы:

- 1) передозировка и даже отравление вследствие неконтролируемого организмом всасывания;
- 2) выраженный металлический привкус, окрашивание десен и эмали зубов;
- 3) частый отказ пациентов от лечения (до 30-35% приступивших к лечению), что свидетельствует о низкой комплаентности детей к лечению солевыми препаратами железа.

Большинства перечисленных проблем можно избежать при использовании препаратов железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса, имеющих следующие свойства и преимущества:

- 1) высокую безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отличную переносимость;
- 2) отсутствие пигментации десен и зубов, приятный вкус;
- 3) отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания.

Перечисленные свойства обеспечивают высокую комплаентность детей к лечению. Прием 100% дозы препарата железа (III) на основе гидроксид-полимальтозного комплекса в течение всего

периода лечения пациентов-детей ассоциируется с 100% приверженностью к лечению, незначительным количеством (6,3%) нежелательных явлений и высокой эффективностью лечения. Таким образом, такие препараты являются оптимальными для терапии у детей и подростков. При использовании препарата железа (III) гидроксид полимальтозата доза составляет 5 мг/кг в сутки вне зависимости от возраста. Важным является наличие пероральных препаратов железа в различных лекарственных формах (капли, сироп, таблетки), что делает возможным их применение у детей разного возраста и подростков.

Препараты железа для парентерального введения

Парентеральное применение препаратов железа показано пациентам с расстройствами всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдромом мальабсорбции, пациентам с хронической болезнью почек в преддиализном и диализном периодах, а также в случае необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами). Поскольку парентеральное введение не требует преодоления железом кишечного эпителия, такие препараты созданы на основе трехвалентного железа.

Для внутривенного введения применяют сферические железоуглеводные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии. Комплексы с низкой молекулярной массой, например, глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение тканей. Значительная часть дозы глюконата железа выводится почками в первые часы после приема препарата и не используется для эритропоэза. Поэтому в настоящее время глюконат железа не применяется.

Широко используемыми являются препараты для внутривенного введения на основе *железа [III] гидроксида сахарозного*

комплекса. В 1950 г. в лаборатории профессора К. Гаусманна был разработан гидроксид-сахарозный комплекс для внутривенного введения. Этот препарат получил название железо Гаусманна. Позднее на базе лаборатории профессора была создана компания «Вифор (Интернэшнл) Инк» (Швейцария), которая и сегодня является владельцем регистрационного удостоверения референтного препарата *Венофер*[®]. В 1 мл препарата содержится эквивалент 20 мг железа. Активный компонент препарата – железо-сахарозный комплекс, состоящий из ядра многоядерного гидроксида железа (III), окруженного большим количеством нековалентно связанных молекул сахарозы. Средняя молекулярная масса этого комплекса примерно равна 43 кДа.

После создания гидроксид-сахарозного комплекса было показано, что, используя различные полисахариды в качестве оболочек в молекуле препарата железа, можно создавать препараты с различными свойствами. Таким образом были получены гидроксид-полимальтозный комплекс для перорального и внутримышечного введения, гидроксид-олигоизомальтозный комплекс и железа карбоксимальтозат для внутривенного введения.

Препараты на основе **железа [III] гидроксид полимальтозат** (*Феррум Лек*[®], *Мальтофер*[®], *Фер-Ромфарм*) для внутримышечного введения в 1 мл содержат эквивалент 50 мг железа. После внутримышечного введения гидроксид-полимальтозный комплекс попадает в кровоток через лимфатическую систему. Из плазмы крови комплекс попадает в ретикуло-эндотелиальную систему, где расщепляется на многоядерный железа гидроксид и полимальтозу, которая метаболизируется путем окисления. Медленное высвобождение железа является причиной его хорошей переносимости. В кровотоке железо связывается с трансферрином, в тканях хранится в составе ферритина, в костном мозге включается в гемоглобин и участвует в процессе эритропоэза. Перед первым введением проводится тест на побочные реакции введением четверти или половины дозы. Похожими свойствами обладает **железа [III] гидроксид декстран** (*Феррум Лек*[®], *Космофер*) применяется внутривенно и внутримышечно. Препараты содержат железо (100 мг в 1 мл) в виде полиизомальтозного комплекса гидроксида железа (III). Отличие между полиизомальтозой (декстран) и полимальтозой (декстрин) заключается в том,

что декстран часто индуцирует анафилактические реакции (DIAR – декстран индуцируемые анафилактические реакции).

Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат представляет собой комплекс, основу углеводного компонента которого составляет изомер мальтозы – изомальтоза. Изомальтоза похожа на обычную мальтозу, но остатки глюкозы в ней соединены не (1→4), а (1→6)-гликозидной связью. Углеводный фрагмент имеет более низкую по сравнению с полимальтозатом молекулярную массу и составляет примерно 1 кДа (молекулярная масса полимальтозата составляет более 50 кДа). Коллоидный комплекс представляет собой стабильную структуру матричного типа, в которой около 10 атомов железа с одной молекулой пентамера изомальтозида. При этом атомы железа встроены в карманы трехмерной структуры пентамера. Препарат на основе **железа [III] гидроксида олигомальтозата (Монофер)** содержит в 1 мл эквивалент 100 мг железа, вводится внутривенно.

Железа карбоксимальтозат (Феринжект[®]); в 1 мл содержится 50 мг железа) сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа (рис. 4), но не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающиеся при применении препаратов, содержащих декстран, и, в отличие от сахара железа, может вводиться в более высокой дозе.



Рис. 4. Модель железо-карбоксимальтозного комплекса

Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 минут), в то время как максимальная доза железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Причем в двух

последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Введение большой дозы железа позволяет сократить необходимое число инфузий.

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока (1% пациентов), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов). Вследствие риска развития указанных побочных эффектов последующие 30 мин после внутривенного введения препаратов железа пациент должен находиться под пристальным наблюдением медицинского персонала.

Несмотря на наличие зарегистрированных на территории РФ препаратов железа для внутримышечного введения оно практически не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

Отравление препаратами железа

Передозировка возможна при приеме больших доз препаратов железа. Обычно острое отравление происходит при приеме больших доз пероральных препаратов железа. Токсической считается доза свыше 20-30 мг элементарного железа на кг веса. Доза свыше 60 мг/кг оказывает системное токсическое действие. У детей интоксикация солями железа при несвоевременной медицинской помощи может привести к летальному исходу.

Поступая в ЖКТ, железо повреждает слизистую оболочку, вызывает рвоту, понос и нарушает существующий в кишечнике барьер, регулирующий всасывание железа и других веществ. При этом всасывание железа усиливается, повышается его концентрация в плазме крови, особенно не связанной с белками фракции. Развивается ацидоз в результате превращения в плазме закисной формы железа в окисную и торможения ферментных систем цикла Кребса, приводящего к накоплению молочной и лимонной кислот. Нарушается свертывание крови. Этому способствует тромбоцитопения и изменение структуры фибриногена. Избыточно образующийся в слизистой ЖКТ ферритин поступает в кровотоки, способствуя развитию сосудистого коллапса. Воз-

никновению коллапса способствует повышение проницаемости капиллярной стенки, в результате чего уменьшается количество циркулирующей крови, происходит её сгущение.

Острая передозировка препаратами железа может протекать в несколько этапов. Выделяется пять фаз интоксикации, однако скорость появления симптоматики у разных больных может не совпадать.

I фаза (проявляется в период от 30 минут до 3-6 часов после приема внутрь): характерны боль в животе, тошнота, рвота темно окрашенным содержимым желудка с примесью крови, диарея, мелена (дегтеобразный кал черного цвета). К таким местным проявлениям токсичности затем могут присоединиться водно-электролитные нарушения: изъязвление, отек, воспаление всех слоев кишечной стенки; в тяжелых случаях возможен некроз тонкой кишки. Желудочно-кишечное кровотечение может вызвать нестабильность гемодинамики, возможно развитие сердечной недостаточности, сонливости, угнетение центральной нервной системы вплоть до комы. Возможно развитие гипергликемии, метаболического ацидоза и гипервентиляции.

II фаза (проявляется через 12-24 часов после приема внутрь): временное улучшение состояния, клиническая стабилизация.

III фаза (проявляется в период от 4 часов до 4 дней после приема внутрь): стадия системной токсичности при тяжелом отравлении – артериальная гипотензия, тахикардия, судороги, кома, усугубление метаболического ацидоза, гиповолемический шок, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, нарушение функции печени, нарушения свертываемости крови.

IV фаза (проявляется в период от 24 часов до 4 дней после приема внутрь): возможно развитие острой печеночной недостаточности, комы, нарушений свертываемости крови, желтухи.

V фаза (проявляется в период от 2 до 7 недель после приема внутрь): могут наблюдаться симптомы непроходимости кишечника, что обусловлено образованием стриктур; возможна рвота, вызванная обструкцией выходного отверстия желудка.

В качестве специфического антидота до некоторого времени в России применялся **дефероксамин**. Он формирует комплексы в основном с трехвалентными ионами железа, в меньшей степени связывает двухвалентные ионы. Образует стабильный комплекс с

железом, предотвращая его вступление в дальнейшие реакции. Связывает железо ферритина и гемосидерина (но не трансферрина). 100 частей дефероксамина (по весу) связывает 5 частей железа. В 2018 г. дефероксамин был исключен из государственного реестра лекарственных средств.

В качестве неспецифической терапии применяются промывание желудка (активированный уголь, натрия гидрокарбонат), натрия гидрокарбонат внутривенно, преднизолон, норэпинефрин, препараты на основе повидона (Гемодез-Н), диазепам.

1.1.2. Лекарственные средства, применяемые при V_{12} -дефицитной и фолиеводефицитной анемиях (мегалобластных анемиях)

Общие сведения о V_{12} -дефицитной анемии. Цианокобаламин

V_{12} -дефицитная анемия (мегалобластная анемия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона-Бирмера) характеризуется прогрессирующей гиперхромной, макроцитарной анемией, гиперсегментацией ядер нейтрофилов, мегалобластным эритропоэзом и морфологическими аномалиями других ростков кроветворения в костном мозге. В отличие от других анемий, V_{12} -дефицитная анемия часто ассоциируется с развитием психоневрологических симптомов (фуникулярный миелоз).

При V_{12} -дефицитной анемии в анализе крови выявляется макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина (MCH) в эритроцитах и выраженным анизо-пойкилоцитозом. MCHC остается в пределах референтных значений. Характерными изменениями в анализе крови являются базофильная пунктация эритроцитов, тельца Жолли и кольца Кебота в эритроцитах, наличие овалоцитов и единичных нормобластов. Абсолютное число ретикулоцитов снижено, в то время как относительное их количество может быть нормальным или повышенным. При наличии технической возможности дополнительную информацию может предоставить определение ретикулоцитарных индексов: отмечается увеличение среднего объема ретикулоцитов (макроретикулоциты), среднего содержания гемоглобина в ретикулоцитах и, зачастую, повышение фракции незрелых ретикуло-

цитов. Ранним признаком дефицита B_{12} является гиперсегментация ядер нейтрофилов, иногда нейтропения. Часто наблюдается умеренная тромбоцитопения, редко – глубокая, обычно без геморрагического синдрома

Биологическая активность витамина B_{12} обусловлена двумя коферментными формами – *5-дезоксаденозилкобаламином* и *метилкобаламином*. Метилкобаламин является коферментом метионинсинтазы – фермента, необходимого для синтеза аминокислоты метионина из гомоцистеина. Метионин, в свою очередь, необходим для синтеза S-аденозилметионина – донора метильной группы, используемого во многих реакциях биологического метилирования, включая метилирование ряда сайтов ДНК, РНК и белков. Активность метионинсинтазы косвенно необходима для нормального синтеза тимидина (рис. 5).

5-Дезоксаденозилкобаламин в качестве кофермента необходим для активности L-метилмалонил-КоА-мутазе – ферменту, который катализирует превращение L-метилмалонил-кофермента А в сукцинил-кофермент А (сукцинил-КоА), который затем входит в цикл трикарбоновых кислот (рис. 6). Сукцинил-КоА также необходим для синтеза гемоглобина, утилизации кетоновых тел и других биохимических процессов.

Дефицит витамина B_{12} приводит к нарушению синтеза тимидина и метаболизма жирных кислот, что, в свою очередь, имеет следствием нарушение синтеза ДНК, накопление токсичного для нервных клеток метаболита – метилмалоновой кислоты и уменьшение содержания миелина в нервных волокнах. Клиническими проявлениями B_{12} -дефицита служат многочисленные нарушения в кроветворной, нервной и эндокринной системе, атрофия слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и развитие характерной клиники фуникулярного миелоза.

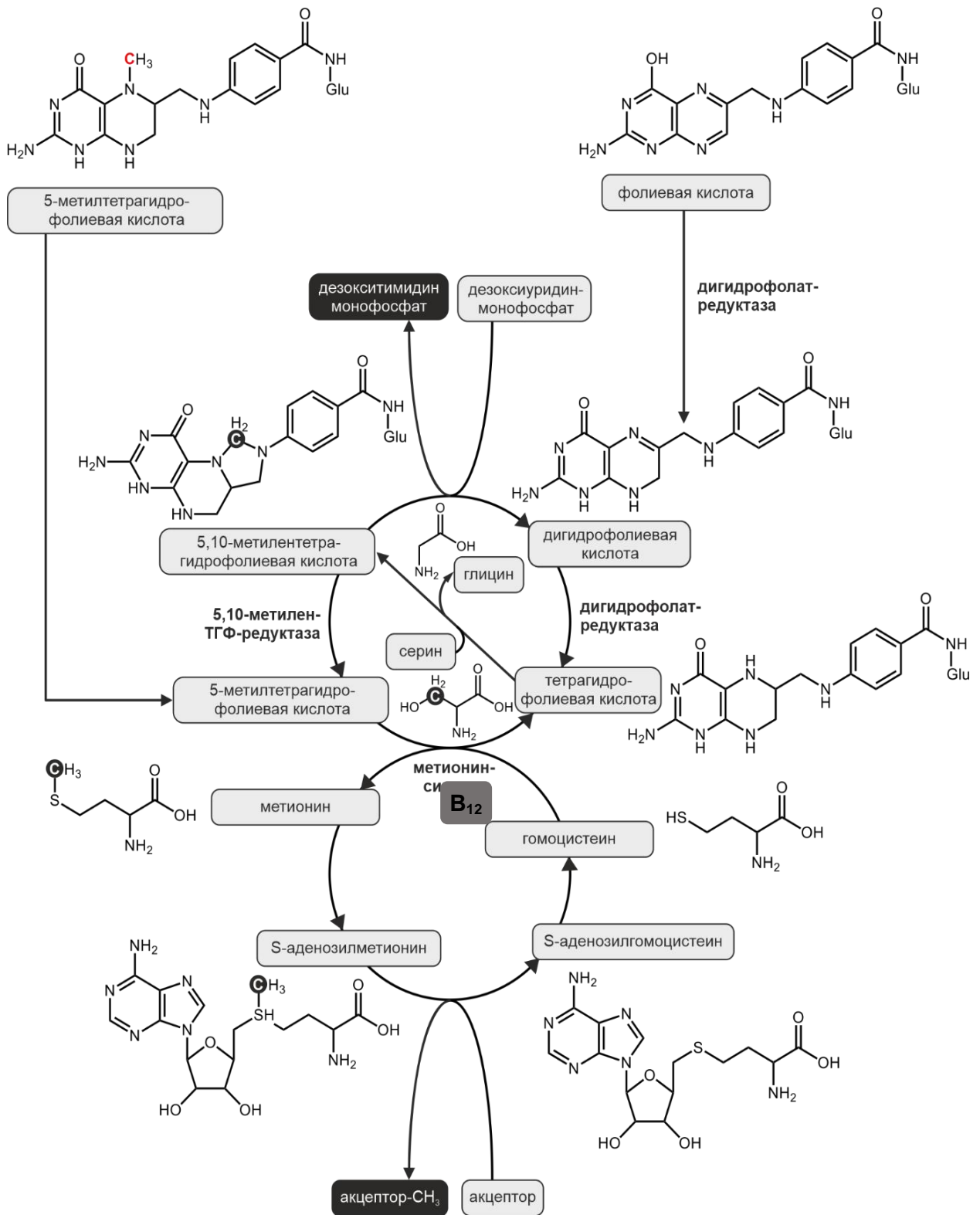


Рис. 5. Роль витамина В₁₂ в синтезе тимидина и метилировании биомолекул

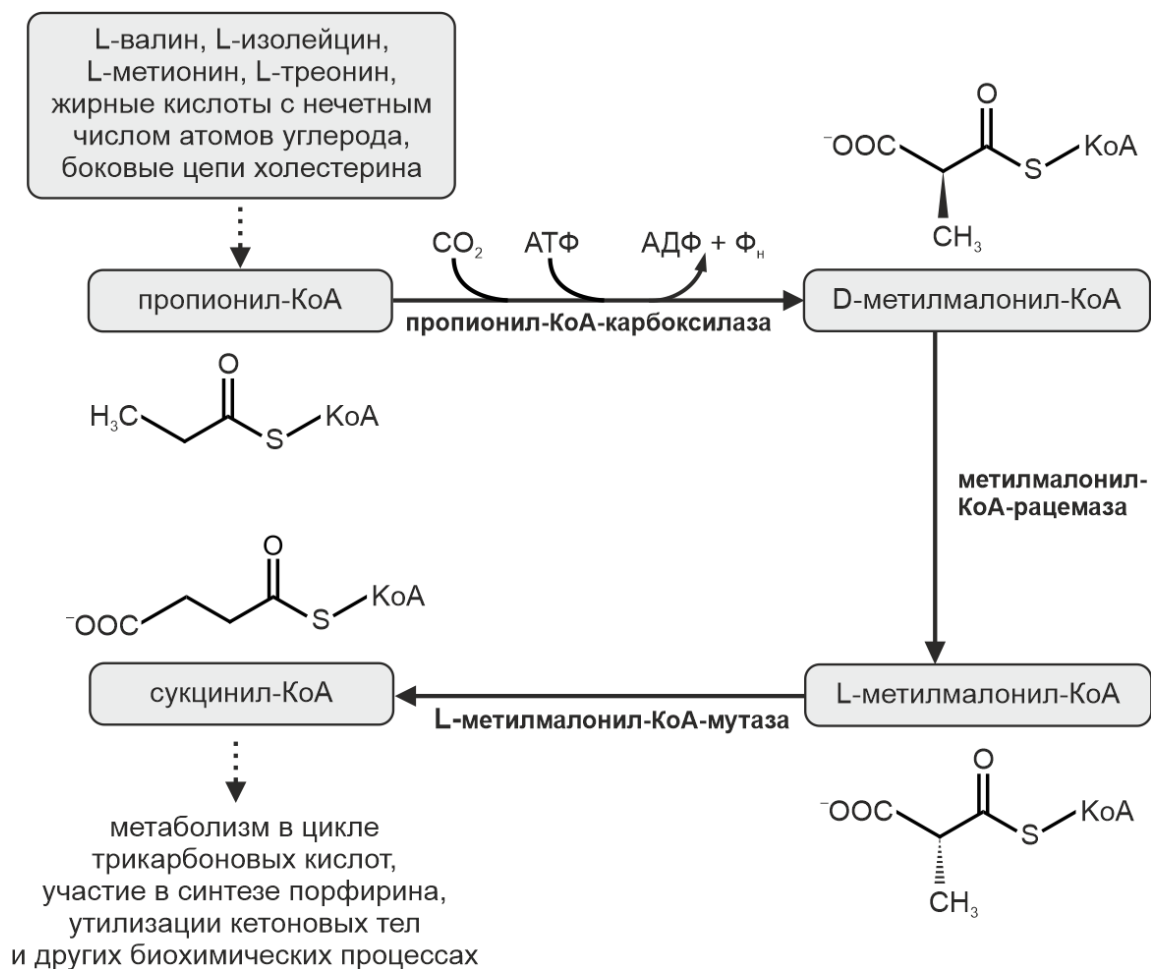


Рис. 6. Биосинтез сукцинил-КоА

Основная причина развития дефицита витамина B_{12} – нарушение его всасывания в кишечнике. Parietalные клетки тела и дна желудка секретируют белок – так называемый внутренний фактор Кастла (открыт W. Castle в 1930 г.), необходимый для всасывания витамина B_{12} (кобаламин – внешний фактор). Образование стойкого комплекса «кобаламин – внутренний фактор Кастла» начинается в щелочной среде 12-перстной кишки, далее всасывание витамина B_{12} происходит в тонком кишечнике, в основном, в подвздошной кишке, где локализуется кубулин – специфический белок-рецептор для внутреннего фактора. В процессе всасывания комплекс распадается, витамин B_{12} проникает через стенку тонкой кишки в кровоток, где связывается с транскобаламином-2 (TCN2), который доставляет его клеткам-потребителям, в том числе клеткам костного мозга и печени.

К нарушению всасывания витамина В₁₂ могут приводить следующие патологические процессы:

- снижение продукции или отсутствие внутреннего фактора Кастла вследствие наличия аутоантител к нему или к париетальным клеткам желудка, другие атрофические гастриты, резекция желудка;
- заболевания тонкой кишки (хронические энтериты с синдромом нарушенного всасывания, опухоли, в том числе лимфомы);
- конкурентное поглощение (дивертикулез с изменением флоры, дифиллоботриоз, синдром «слепой петли» при анастомозе тонкой кишки);
- заболевания поджелудочной железы, способствующие повышению кислотности кишечного содержимого (опухоль с образованием гастрина, синдром Золлингера-Эллисона);
- длительный прием некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы протонной помпы, метформин и др.).

Алиментарный дефицит витамина В₁₂ может развиваться у лиц, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты. Все вышеперечисленные факторы-риска развития дефицита кобаламина необходимо учитывать у пациентов, имеющих наследственные формы гемолитических анемий.

У детей основными причинами дефицита В₁₂ являются:

- снижение поступления витамина В₁₂ с питанием (у грудных детей, чьи матери имеют дефицит витамина В₁₂ или соблюдают строгую вегетарианскую диету);
- снижение всасывания (дефицит внутреннего фактора Кастла, резекция желудка, нарушение всасывания в подвздошной кишке вследствие врожденных болезней тонкого кишечника, резекции кишечника);
- повышенные потери цианокобаламина в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);
- врожденные генетические дефекты, приводящие к нарушению транспорта витамина В₁₂.

Суточная потребность в витамине В₁₂ составляет 2,4 мкг. Большинство пациентов с дефицитом витамина В₁₂, манифестирующим мегалобластной анемией и/или неврологической симптоматикой (фуникулярного миелоза), имеют синдром мальаб-

сорбции и требуют неотложного введения **цианокобаламина** (витамина В₁₂; рис. 7) парентерально в дозе 200-400 мкг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 2-4 недель. Препараты в виде раствора для инъекций содержат в 1 мл 0,2 или 0,5 мг цианокобаламина. Лишь небольшая часть (до 10%) введенного парентерально цианокобаламина связывается с транскобаламином и усваивается клетками. Отсутствие своевременной заместительной терапии может привести к развитию необратимой полиорганной недостаточности.

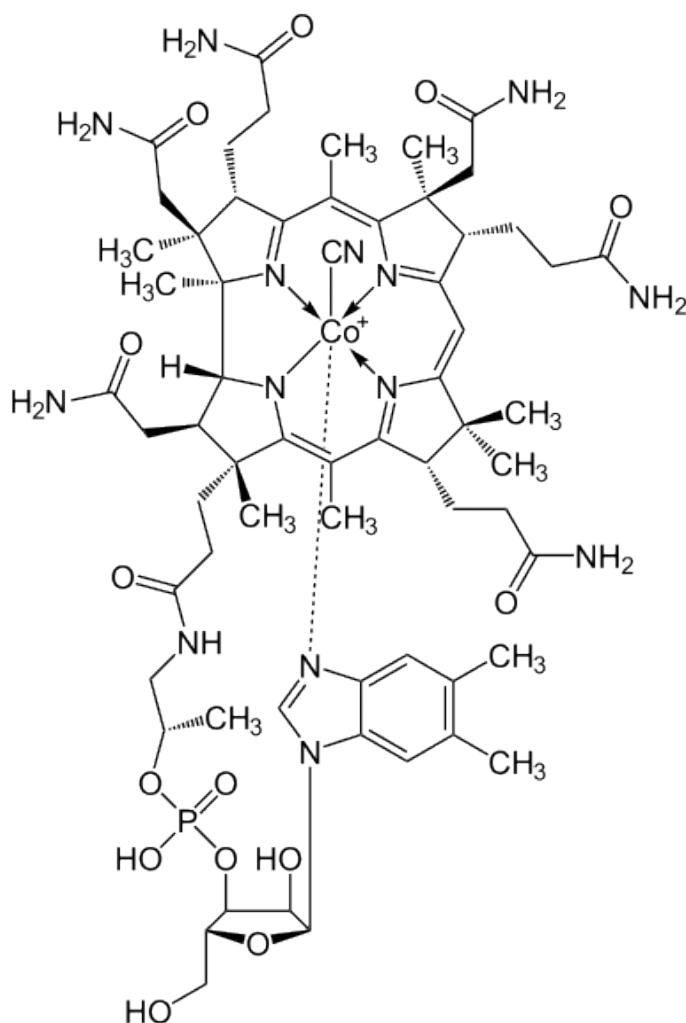


Рис. 7. Химическое строение цианокобаламина

В случае развития лекарственного аллергического дерматита введение В₁₂ сочетают с преднизолоном (0,5 мг/кг внутрь) и антигистаминными препаратами. При повторных введениях препарата удастся избежать развития нежелательных аллергических

реакций путем уменьшения дозы цианокобаламина до 100-200 мг/сутки, что не снижает эффективность терапии.

Длительность терапии цианокобаламином определяется тяжестью В₁₂-дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения цианокобаламином продолжается еще 10-14 дней с целью создания запасов витамина В₁₂ в печени.

При лечении необходимо учитывать, что на фоне введения цианокобаламина вследствие активной пролиферации клеток возможно присоединение дефицита фолатов и железа. Поэтому целесообразно спустя 7-10 дней от начала терапии назначить фолиевую кислоту, а при низком цветовом показателе – препараты железа.

После курса терапии при невозможности устранить причину развития В₁₂-дефицитной анемии проводятся противорецидивные курсы лечения, при которых пациенты из группы риска ежегодно получают цианокобаламин по 500 мкг/сутки по 5-15 инъекций. К группе риска развития В₁₂-дефицитной анемии относятся пациенты с синдромом мальабсорбции (целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника), с резекцией желудка и кишечника в анамнезе, находящиеся на программном гемодиализе, а также беременные женщины, соблюдающие вегетарианскую диету.

Общие сведения о фолиеводефицитной анемии.

Фолиевая кислота

Фолиеводефицитная анемия (ФДА) – это анемия, развивающаяся вследствие дефицита фолиевой кислоты. Основными характеристиками ФДА являются мегалобластный эритропоэз в костном мозге и макроцитарная гиперхромная анемия, зачастую сопровождающаяся тромбоцитопенией и нейтропенией.

Для ФДА характерна макроцитарная, гиперхромная анемия, с увеличением среднего объема (MCV) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCH) и отрицательной прямой пробой Кумбса. Типичными морфологическими находками при просмотре эритроцитов в мазке крови являются базофильная пунктация, тельца Жолли и кольца Кебота, а также единичные нормобласты. Число ретикулоцитов, как правило, снижено, но

может быть и нормальным. Ранним признаком ФДА служит гиперсегментация ядер нейтрофилов, гранулоцитопения и тромбоцитопения без геморрагических проявлений. В отличие от B_{12} -дефицитной анемии, для ФДА не характерно поражение нервной системы.

Содержание фолатов в организме человека варьирует в пределах 7-22 мг. В отличие от дефицита витамина B_{12} истощение запасов фолатов наступает быстро, уже через несколько недель или месяцев с момента появления причины. Фолаты содержатся во многих растительных (помидоры, авокадо, лук, грибы) и животных (печень, мясо) продуктах. Но, в отличие от витамина B_{12} , при термической обработке фолаты быстро разрушаются. При достаточном количестве свежих овощей и фруктов в рационе питания в сутки с пищей поступает 400-600 мкг фолатов, однако потребность существенно возрастает при беременности, быстром росте ребенка, больших физических нагрузках и резкой активации эритропоэза. Всасывается фолиевая кислота в тощей кишке, в соединении с молекулой глутаминовой кислоты. После попадания в организм фолиевая кислота превращается в активный метаболит – тетрагидрофолиевую кислоту. Тетрагидрофолиевая кислота – активная коферментная форма фолиевой кислоты. Фолаты участвуют в синтезе пуринов и пиримидинов, тимидинмонофосфата из уридина и образовании метионина из гомоцистеина (рис. 5). Дефицит фолиевой кислоты приводит к нарушению клеточного деления и накоплению токсичных метаболитов, таких как гомоцистеин.

Основными причинами развития дефицита фолиевой кислоты, часто сочетающимися у одного пациента, являются:

- алиментарная недостаточность (частая причина у пожилых людей; недостаток употребления сырых овощей; у новорожденных – вскармливание козьим молоком);
- нарушение всасывания в кишечнике (резекция тощей кишки, целиакия, хронические энтериты, амилоидоз, склеродермия, лимфатические и другие опухоли тощей кишки, хронический алкоголизм);
- использование антагонистов фолиевой кислоты (противоэпилептические средства, барбитураты и их производные;

- противоопухолевые средства-антиметаболиты; гипогликемические средства);
- повышенная потребность в фолатах (беременность, наследственные гемолитические анемии, недоношенность, дефицит веса при рождении);
 - повышенное потребление фолатов в кишечнике (глистная инвазия, синдром слепой кишки);
 - повышенное выведение (гемодиализ).

Всем пациентам с установленным диагнозом ФДА назначается **фолиевая кислота** (рис. 8) внутрь (в одной таблетке монопрепарата содержится 1 мг фолиевой кислоты) для устранения дефицита фолатов и восстановления нормобластического кроветворения. Взрослым пациентам назначается прием фолиевой кислоты в дозе 2-5 мг в сутки. Детям первого года жизни назначают фолиевую кислоту в дозе 0,25-0,5 мг/кг в сутки в течение месяца. В старшем возрасте суточная доза составляет 1 мг/сутки. Пероральный прием эффективен даже в случае мальабсорбции, однако в этом случае дозу фолиевой кислоты следует увеличить до 5-15 мг/сутки.

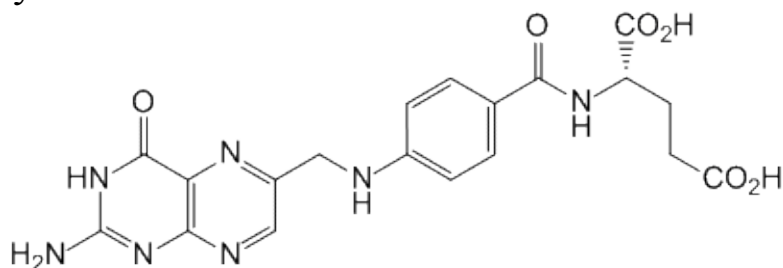


Рис. 8. Химическое строение фолиевой кислоты

Назначение монопрепаратов фолиевой кислоты противопоказано при пернициозной анемии, злокачественных новообразованиях, дефиците кобаламина. Прием фолиевой кислоты в виде монотерапии более 3 месяцев у лиц с V_{12} -дефицитом приводит к развитию кобаламиновой нейропатии. Более короткие курсы не вызывают данного осложнения.

Существует ряд комбинированных препаратов для лечения анемии, в которых фолиевая кислота сочетается с железосодержащими веществами и/или цианокобаламином.

Фолиниевая кислота (рис. 9) является формильным производным тетрагидрофолиевой кислоты – одной из активных форм фолиевой кислоты.

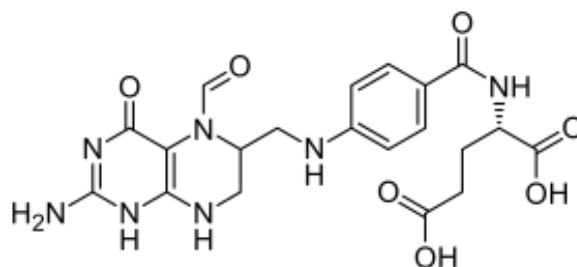


Рис. 9. Химическое строение фолиниевой кислоты

В виде кальциевой соли – **кальция фолината** – фолиниевая кислота используется внутрь (1 капсула препарата *Кальциумфолинат-Эбеве* содержит эквивалент 15 мг фолиниевой кислоты – максимум суточной дозы) при фолиеводефицитной мегалобластной анемии, в т.ч. на фоне синдрома мальабсорбции, недостаточности питания, беременности, спру, в раннем детском возрасте при врожденной недостаточности дигидрофолатредуктазы.

1.1.3. Препараты эритропоэтина

Основным регулятором эритропоэза является *эритропоэтин*. Эритропоэтин является гликопротеином, состоящим из 165 аминокислотных остатков с молекулярной массой около 31 кДа. Он синтезируется главным образом в почках, поэтому есть все основания отнести его к гормонам, но некоторые авторы относят его к цитокинам. Предшественником эритропоэтина является белок, состоящий из 193 аминокислотных остатков, он подвергается частичному протеолизу, гликозилированию и превращается в биологически активный эритропоэтин. Около 90% циркулирующего в крови эритропоэтина имеет почечное происхождение.

С начала XX века эритропоэтин был известен как гормон, секретлируемый почками и стимулирующий эритропоэз. Но за последние 30 лет представления о роли этого гормона были существенно дополнены. Сегодня выделяют три основных биологических эффекта эритропоэтина: активация эритропоэза, стимуляция неоангиогенеза, блокирование апоптоза. Кроме того, установлено, что эритропоэтин обладает нейропротективным и нейротрофическим действием.

Роль в пролиферации, дифференцировке и выживаемости эритроидных клеток-предшественников общеизвестна. Клетками-мишенями для эритропоэтина являются бурстобразующая эритроидная единица (BFU-E) на поздних стадиях ее развития и колониеобразующая эритроидная единица (CFU-E). Под действием эритропоэтина эти клетки начинают пролиферировать и дифференцироваться, а в его отсутствии – подвергаются апоптозу.

Эритропоэтин содержит 4 олигосахаридных цепи, заканчивающиеся сиаловыми кислотами. Это обеспечивает его устойчивость к энзиматическому гидролизу и повышает время полувыведения до 4–6 ч.

Рецептор эритропоэтина, который опосредует эритропоэз, состоит из двух идентичных гетеродимеров (рис. 10). Мономеры спонтанно димеризуются в рецептор, с внутриклеточным доменом которого связана Janus-киназа 2 (JAK2). После взаимодействия с эритропоэтином происходит активация JAK2, которая в свою очередь фосфорилирует цитозольный домен рецептора. Фосфорилирование ведет к активации нескольких сигнальных путей, включающих: extracellular-regulated kinase (ERK1/2), phosphatidyl inositol 3 kinase (PI-3K)/Akt, транскрипционный фактор signal transducers and activators of transcription (STAT5). Конечным результатом этих событий является не только вышеуказанные эффекты стимуляции эритроидного роста, но также подавление апоптоза, воспаления и репарация поврежденных тканей. Кроме эритроидных предшественников, рецепторы к эритропоэтину обнаружены на эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, астроцитах, нервных клетках и клетках плаценты.

Препараты *рекомбинантных эритропоэтинов* человека являются одними из первых успешно применяемых в медицинской практике биотехнологических лекарственных средств. За последние два десятилетия они были использованы более чем у миллиона российских пациентов, преимущественно с хронической почечной недостаточностью.

Разработка технологии получения рекомбинантных эритропоэтинов на основе клеток линии СНО (эпителиоподобные клетки из яичника китайского хомячка) позволила начать промыш-

ленный выпуск лекарственных препаратов на основе рекомбинантных эритропоэтинов.

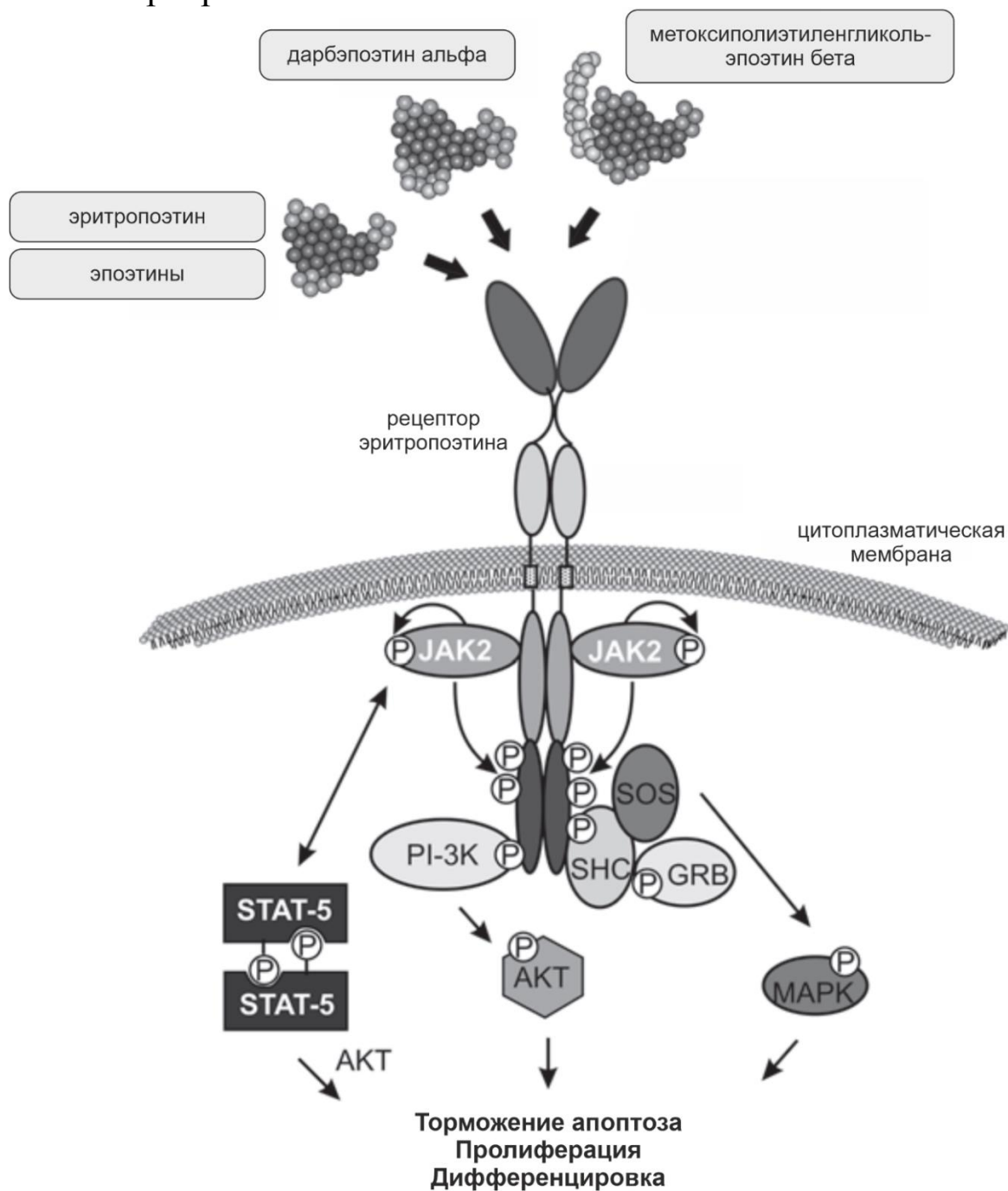


Рис. 10. Сигнальные пути и стимуляторы рецептора эритропоэтина (по W. Jelkmann, 2013)

При появлении первых рекомбинантных эритропоэтинов было мало информации об их физико-химических и биологических свойствах. В дальнейшем стало понятно, что препараты рекомбинантных эритропоэтинов различаются между собой по

степени гликозилирования. Практически невозможно в разных производственных условиях получить абсолютно идентичные препараты, даже при сходстве аминокислотной цепочки они будут отличаться по качественным и количественным характеристикам полисахаридных цепочек. Поэтому было принято решение, что для определения МНН рекомбинантных препаратов эритропоэтинов будет использоваться корень *poetin*, а приставка (префикс) будет определяться в зависимости от того, имеется или нет изменение аминокислотной цепочки. При неизменной аминокислотной последовательности добавляется «э» («е» в английском варианте) – *эпоэтин*. Для препаратов, которые имеют модифицированную последовательность аминокислот присоединяется другой префикс (например, *дарбэпоэтин*). В настоящее время известны девять видов эпоэтинов (альфа, бета, гамма, дельта, эпсилон, каппа, омега, тета и дзета). К основному наименованию добавляется буква греческого алфавита, которая характеризует особенности гликозилирования – фактически это отражает разработку нового производственного процесса получения рекомбинантного эпоэтина.

Важно отметить, что количественный и качественный состав углеводной части молекулы рекомбинантного эритропоэтина определяет стабильность и специфическую биологическую активность. При отщеплении всей углеводной части молекулы с помощью гликозидаз наблюдается потеря до 80% активности, оцениваемой в тестах *in vitro*. Препараты, зарегистрированные в России, приведены в таблице 2.

Эпоэтин альфа применяется подкожно, внутривенно при симптоматической анемии у детей и взрослых, страдающих хронической почечной недостаточностью; при анемии у онкологических больных при немиелоидных опухолях, злокачественной лимфоме или множественной миеломе; перед обширными хирургическими вмешательствами с ожидаемой большой кровопотерей.

Эпоэтин бета, обладающий несколько более лучшими показателями биодоступности и периода полувыведения (табл. 3), имеет аналогичные показания. Кроме того, эпоэтин бета применяется для профилактики анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 750-1500 г. до 34-й недели бере-

менности. Как и эпоэтин альфа, вводится 1-7 раз в неделю в зависимости от показаний и дозы.

Таблица 2

Препараты рекомбинантных эритропоэтинов,
зарегистрированные в Российской Федерации

МНН	Торговое наименование	Дозировка в лекарственных формах
Эпоэтин альфа	<i>Эпрекс</i> [®]	40000 МЕ/мл
	<i>Эральфон</i> [®]	3000 МЕ/0,3 мл; 5000 МЕ/0,3 мл; 40000 МЕ/мл; 20000 МЕ/0,5 мл; 20000 МЕ/0,6 мл
	<i>Аэприн</i> [®]	2000 МЕ/мл; 4000 МЕ/мл; 10000 МЕ/мл
	<i>Эпокрин</i> [®]	1000 МЕ/мл; 2000 МЕ/мл; 4000 МЕ/мл; 10000 МЕ/мл
	<i>Бинокрит</i> [®]	10000 МЕ/мл; 1000 МЕ/0,5 мл; 2000 МЕ/мл; 5000 МЕ/0,5 мл; 4000 МЕ/0,4 мл; 3000 МЕ/0,3 мл; 6000 МЕ/0,6 мл; 8000 МЕ/0,8 мл; 20000 МЕ/0,5мл; 30000 МЕ/0,75мл; 40000 МЕ/мл
Эпоэтин бета	<i>Рекормон</i> [®]	20000 МЕ/0,6 мл; 2000 МЕ/0,3 мл; 10000 МЕ/0,6 мл; 30000 МЕ/0,6 мл
	<i>Эпоэтин бета</i>	500 МЕ/мл; 2000 МЕ/мл; 3000 МЕ/мл; 4000 МЕ/мл
	<i>Веро-Эпоэтин</i>	1000 МЕ/мл; 2000 МЕ/мл; 4000 МЕ/мл; 10000 МЕ/мл
	<i>Эритропоэтин</i>	500 МЕ/мл; 2000 МЕ/мл
	<i>Эпостим</i> [®]	2000 МЕ/мл; 5000 МЕ/мл; 10000 МЕ/мл
Эпоэтин тета	<i>Эпоратио</i>	1000 МЕ/0,5 мл; 2000 МЕ/0,5 мл; 3000 МЕ/0,5 мл; 4000 МЕ/0,5 мл; 5000 МЕ/0,5 мл; 10000 МЕ/мл; 20000 МЕ/мл; 30000 МЕ/мл
Дарбэпоэтин альфа	<i>Аранесп</i>	60 мкг/0,3 мл; 10 мкг/0,4 мл; 20 мкг/0,5 мл; 40 мкг/0,4 мл; 50 мкг/0,5 мл; 30 мкг/0,3 мл; 80 мкг/0,4 мл; 500 мкг/1 мл; 15 мкг/0,375 мл; 100 мкг/0,5 мл; 300 мкг/0,6 мл; 150 мкг/0,3 мл
	<i>Дарбэстим</i> [®]	25 мкг/мл; 40 мкг/мл; 100 мкг/мл; 200 мкг/мл; 500 мкг/мл

Сравнительная характеристика рекомбинантных эритропоэтинов

Параметр	эпоэтин альфа	эпоэтин бета	эпоэтин тета	метокси-ПЭГ-эпоэтин бета	дарбэпоэтин альфа
T _{1/2} (внутривенное введение), ч	4-6	4-12	4-6	134	21
T _{1/2} (подкожное введение), ч	24	13-28	22-41	139-142	73
Биодоступность (подкожное введение), %	менее 20	23-42	31	54-62	37

Для улучшения фармакокинетических характеристик был создан препарат пегилированного эпоэтина бета (*Мирцера*[®]). Действующее вещество препарата представляет собой ковалентный конъюгат рекомбинантного эритропоэтина и линейного метоксиполиэтиленгликоля.

Метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета отличается от эритропоэтина наличием амидной связи между N-концевой аминогруппой или ε-аминогруппой лизина, преимущественно в положениях 52 и 45, и метоксиполиэтиленгликольбутановой кислотой. Препарат обладает отличной от эритропоэтина активностью и характеризуется более длительной ассоциацией с рецептором и более быстрой диссоциацией от рецептора, сниженной специфической активностью *in vitro* и повышенной активностью *in vivo*, увеличенным периодом полувыведения. Это позволяет вводить препарат 1 раз в месяц. При этом показанием является только анемия при хронической почечной недостаточности.

Дарбэпоэтин альфа отличается от эпоэтина альфа и эпоэтина бета аминокислотной последовательностью и наличием двух дополнительных углеводных цепочек в N-области гликозилирования (рис. 11). Увеличение структуры и молекулярной массы позволило значительно повысить период полувыведения до 21 ч при внутривенном введении и до 73 ч при подкожном введении. Вводится подкожно или внутривенно 1-2 раза в неделю при симптоматической анемии у взрослых и детей, страдающих хро-

нической почечной недостаточностью, а также при анемии у взрослых онкологических больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями, получающих химиотерапию.

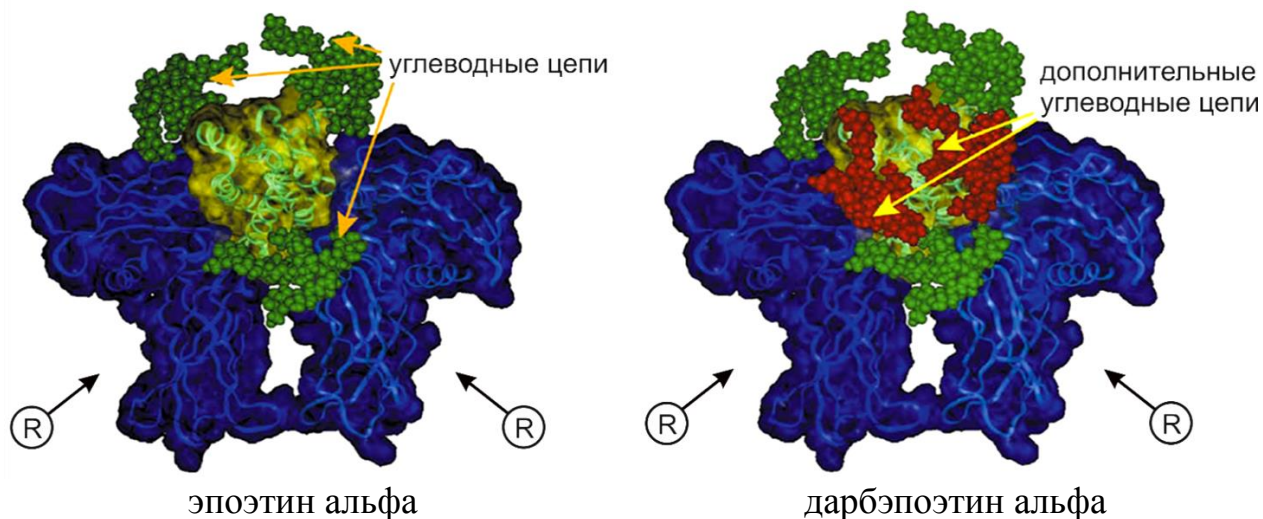


Рис. 11. Модели молекул эпоэтина альфа и дарбэпоэтина альфа (по Elliott S. et al, 2003, с изменениями).

Знаком ® отмечены места связывания с рецептором эритропоэтина.

Эпоэтин тета схож по свойствам с эпоэтинами альфа и бета и применяется для лечения пациентов с анемией при хронической почечной недостаточности (подкожно, внутривенно) и пациентов с немиелоидными опухолями, получающих химиотерапию (только подкожно). Не применяется у детей младше 18 лет.

Все препараты эритропоэтинов противопоказаны лицам с неконтролируемой артериальной гипертензией, патологией сосудов и с повышенным риском тромбообразования.

1.2. Лекарственные средства, стимулирующие лейкопоэз

Лейкопоэз – процесс образования лейкоцитов. Лейкопоэз включает в себя *гранулоцитопоэз*, *моноцитопоэз* и *лимфоцитопоэз*. По общепринятой схеме гемопоэза различают шесть классов дифференцировки. К первому классу относят стволовую кроветворную клетку (СКК); ко второму – полустволовую клетку (ПСК); к третьему – унипотентные клетки (УПК); к четвертому – бласты; к пятому – созревающие или дифференцирующиеся клетки; к шестому – зрелые клетки крови.

При *гранулоцитопоэзе* первые клетки пятого класса – промиелоциты – уже приобретают в цитоплазме азурофильную зернистость, которая образована первичными (неспецифическими гранулами). Хотя развитие клеток идет по трем направлениям (оксифильные, нейтрофильные, базофильные), специфических гранул еще нет, поэтому они не отличаются друг от друга. Промиелоциты имеют большие округлые ядра и способны к делениям. На стадии миелоцитов в цитоплазме кроме первичных, появляются вторичные, специфические гранулы для каждого из трех типов клеток – нейтрофильные, эозинофильные и базофильные. Ядра по-прежнему округлые, клетки способны к делению. На последующих стадиях развития форма ядра меняется: у метамиелоцитов – на бобовидную (в крови они называются юные гранулоциты), у палочкоядерных гранулоцитов – на изогнутую палочку и у сегментоядерных гранулоцитов (зрелых клеток) ядро превращается в несколько сегментов, разделенных перетяжками. В связи с изменением структуры и формы ядра все эти клетки теряют способность к делениям. Размеры зрелых клеток уменьшаются.

При *моноцитопоэзе* в классе дифференцирующихся клеток (пятом) различают только промоноциты – крупные клетки с круглым, большим ядром. Цитоплазма лишена гранул. Затем они превращаются в зрелые клетки. В зрелом моноците ядро обычно бобовидной формы, а в цитоплазме появляется азурофильная зернистость.

Лимфоцитопоэз осуществляется по схеме: СКК → полустволовая клетка → предшественница лимфопоэза → КоЕЛ уни-

потентные предшественники В- и Т-лимфоцитов → В- и Т-лимфобласты → В- и Т-пролимфоциты → В- и Т-лимфоциты. Подразделение лимфопоэтических клеток на шесть классов несколько условно. Их развитие происходит гораздо сложнее, чем других элементов крови. Лимфопоэз включает два этапа: антиген-независимую и антиген-зависимую дифференцировку и созревание В- и Т-лимфоцитов. Антиген-зависимая пролиферация и дифференцировка генетически запрограммированы на образование клеток, способных давать специфический тип иммунного ответа при встрече с конкретным антигеном, благодаря появлению на плазмолемме лимфоцитов особых «рецепторов». Она совершается в центральных органах кроветворения и иммуногенеза (тимус, костный мозг) под влиянием специфических факторов, вырабатываемых клетками микроокружения. Антиген-независимая пролиферация и дифференцировка Т- и В- лимфоцитов происходят при встрече с антигенами в периферических лимфоидных органах, образующих эффекторные клетки и клетки памяти (сохраняющие информацию о действовавшем антигене). Особенностью лимфоцитопоэза является способность дифференцированных клеток (Т- и В -лимфоцитов) дедифференцироваться в бластные формы. При этом из Т-иммунобласта формируются эффекторные лимфоциты – Т-киллеры, Т-хелперы и Т-супрессоры, а из В-иммунобласта (плазмобласта) – проплазмоциты и плазмоциты (зрелые клетки).

Важнейшими стимуляторами пролиферации и дифференцировки клеток *гранулоцитарного* и *моноцитарного* рядов оказываются колониестимулирующие факторы (КСФ). Последние являются пептидами, продуцируемыми у человека моноцитарно-макрофагальными клетками крови различных тканей, в частности костного мозга, а также лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, тучными клетками на фоне антигенной стимуляции. Наиболее изучены мульти-КСФ (ИЛ-3), гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (ГМ-КСФ), макрофагальный КСФ (М-КСФ), гранулоцитарный КСФ (Г-КСФ). В качестве лекарственных средств применяются *препараты рекомбинантных ГМ-КСФ и Г-КСФ*.

ГМ-КСФ – ростовой фактор, он синтезируется в условиях нормы в незначительных количествах, а при воспалении различ-

ного генеза интенсивность синтеза возрастает под влиянием бактериальных эндотоксинов, провоспалительных цитокинов. Зревший ГМ-КСФ имеет молекулярную массу 14,5 кДа, состоит из 127 аминокислотных остатков. Интенсивное гликозилирование ГМ-КСФ в процессе синтеза приводит к увеличению его молекулярной массы и биологической активности.

Рецепторы ГМ-КСФ обладают высокой аффинностью связывания лиганда. После связывания ГМ-КСФ с рецепторами активируется MAP-киназа, Src-киназа и фосфатидилинозитол-3-зависимая киназа (PI-3K), киназа JAK2. ГМ-КСФ обладает поливалентным действием на различные ростки кроветворения, активирует зрелые миелоидные клетки, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников кроветворной системы, увеличивая образование гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов и не влияя на рост числа В-лимфоцитов. Способен усиливать экспрессию антигенов II класса гистосовместимости на моноцитах и увеличивать продукцию антител. Оказывает выраженное влияние на функциональную активность зрелых нейтрофилов, что включает усиление ими фагоцитоза бактерий, повышение цитотоксичности в отношении клеток злокачественных новообразований и активирование процессов окислительного метаболизма в нейтрофилах.

Молграмостим (*Неостим*[®]) – рекомбинантный человеческий ГМ-КСФ, представляющий собой водорастворимый негликозилированный белок, состоящий из 127 аминокислот. Образуется штаммом *Escherichia coli*, несущим полученную с помощью генной инженерии плазмиду, содержащую ген ГМ-КСФ. Препарат представляет собой лиофилизат для приготовления раствора (в 1 флаконе – 150 мкг). Применяется подкожно, внутривенно 1 раз в сутки у пациентов:

- 1) получающих миелосупрессивную терапию (противоопухолевую химиотерапию), с целью уменьшения выраженности нейтропении, что снижает риск развития инфекций;
- 2) имеющих недостаточность костномозгового кроветворения, вызванную другими причинами (миелодиспластические синдромы/апластическая анемия), с целью снижения риска развития инфекций;

- 3) подвергающихся аутологичной или сингенной трансплантации костного мозга, с целью ускорения восстановления миелоидного кроветворения;
- 4) с цитомегаловирусным ретинитом при ВИЧ-инфекции, в дополнение к терапии ганцикловиром, с целью снижения выраженности вызываемой ганцикловиром нейтропении и полноценного соблюдения режима дозирования ганцикловира.

С учетом механизма действия препарат следует назначать с осторожностью пациентам с нейтропенией, получающим химиотерапию по поводу миелоидных злокачественных новообразований. У таких пациентов пользу от сокращения периода нейтропении следует соотнести с теоретическим риском усиления опухолевого роста, связанного со стимуляцией цитокином.

Г-КСФ – ростовой фактор, образование которого детерминруется геном хромосомы 17 у человека (С17, q11-q21). Зрелый цитокин имеет глобулярную структуру с молекулярной массой 18,6 кДа, синтезируется моноцитами, фибробластами, эндотелием, стромальными клетками, а далее поступает в системный кровоток и в костный мозг. Рецепторы цитокина экспрессируются на клетках миеломоноцитарного ростка кроветворения от миелобластов до зрелых гранулоцитов, а также на некоторых клетках моноцитарного ростка. Связывание Г-КСФ со своим рецептором приводит к активации нескольких сигнальных путей: Jak-STAT, Raf-MAP и PI-3, стимулируя пролиферацию и созревание нейтрофилов.

Продукция Г-КСФ стимулируется вовлечением провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- α , бактериальных эндотоксинов. Биологическое действие Г-КСФ связано с ускорением пролиферации и созревания ранних предшественников гранулоцитов, усилением фагоцитарной активности нейтрофилов, их кислородзависимого киллинга и антителонезависимой цитотоксичности, продукцией зрелыми нейтрофилами ИЛ-8 и активацией хемотаксиса под влиянием ИЛ-8. Г-КСФ после стимулирующего влияния на гемопоэз в условиях воспаления, инфекции, оказывает активирующее влияние на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10, стимулирует Th2, усиливает гуморальное звено иммунитета, обеспечивает антибактериальный иммунитет.

Уже более 30 лет препараты на основе рекомбинантного человеческого Г-КСФ применяются в гематологической и онкологической практике для лечения или облегчения состояния пациентов с различными нарушениями. В настоящее время создан ряд модифицированных рекомбинантных аналогов, которые используются в клинике.

Наиболее активно применяется рекомбинантный Г-КСФ **филграстим**, на основе которого создано довольно большое количество лекарственных препаратов (*Нейпоген*, *Грасальва*, *Зарсио*, *Лейкостим*[®], *Теваграстим*, *Неуластим*, *Филграстим-нанолек*, *Граноген*[®], *Нейтростим*[®], *Лейцита*[®], *Нейпомакс*[®]). Негликозилированный белок, продуцентом которого является *Escherichia coli*, состоит из 175 аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес 18,8 кДа. Количество аминокислотных остатков больше, чем в аутентичном белке, за счет присутствия N-концевого метионинового остатка. Период полужизни составляет около 3,5 ч., соответственно, для достижения терапевтического эффекта – повышения и поддержания должного уровня нейтрофилов – необходимы частые инъекции филграстима. Применяется в виде раствора (0,3 мг филграстима в 0,5 мл) подкожно, внутривенно у лиц:

- 1) получающих противоопухолевую терапию (за исключением пациентов с хроническим миелолейкозом и миелодиспластическим синдромом);
- 2) получающих миелоаблативную терапию с последующей трансплантацией костного мозга;
- 3) страдающих острым миелолейкозом и получающих индукционную или консолидирующую химиотерапию, для сокращения ее продолжительности и клинических последствий;
- 4) с тяжелой врожденной или идиопатической нейтропенией, сопровождающейся тяжелыми или рецидивирующими инфекциями в анамнезе;
- 5) со стойкой нейтропенией на фоне ВИЧ-инфекции для снижения риска бактериальных инфекций.

Позднее был разработан и внедрен в клиническую практику пегилированный филграстим – **пэгфилграстим**, в котором моле-

кула Г-КСФ через N-концевой лизин ковалентно связана с полиэтиленгликолем (рис. 12).

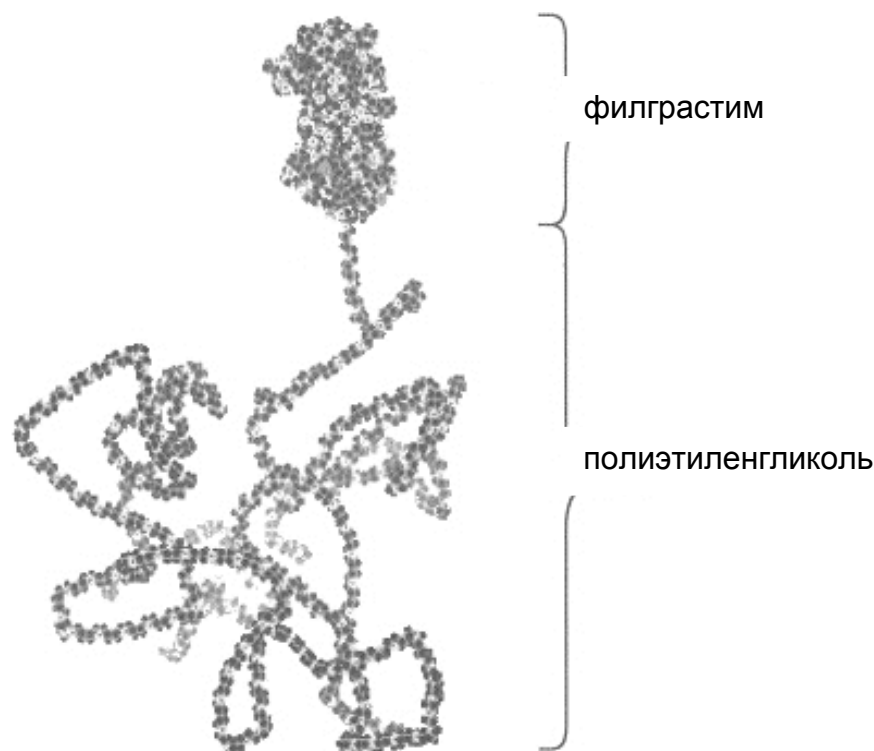


Рис. 12. Строение пэгфилграстима

Присоединение полимера приводит к повышению стабильности препарата, увеличению продолжительности действия введенной дозы. Показано, что однократное введение пэгфилграстима через сутки после курса миелосупрессивной терапии приводит к увеличению количества нейтрофилов, в то время как для филграстима сходный эффект достигается при ежедневном введении в течение в среднем 11 дней. Препарат пэгфилграстима (*Неуластим*) представляет собой раствор для подкожного введения (10 мг/мл) и применяется для снижения продолжительности нейтропении, частоты возникновения фебрильной нейтропении и инфекций, проявляющихся фебрильной нейтропенией, при цитотоксической противоопухолевой химиотерапии (однократно на цикл химиотерапии).

Отечественной разработкой является *эмпэгфилграстим* (*Экстимия*[®]) – ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля с молекулярной массой 30 кДа.

Липэгфилграстим также является пегилированной формой филграстима с другим строением: это ковалентный конъюгат

филграстима, связанного с одной молекулой метоксиполиэтиленгликоля посредством линкера, состоящего из глицина, N-ацетилнейраминовой кислоты и N-ацетилгалактозамина. По данным клинических исследований было установлено, что продолжительность тяжелой нейтропении в первом цикле химиотерапии при использовании липэгфилграстима сходна с таковой для пэгфилграстима. Препарат (*Лонквекс*) применяется однократно по тем же показаниям.

Ленограстим – рекомбинантный Г-КСФ, который по сравнению с филграстимом более близок к естественному человеческому Г-КСФ – в нем отсутствует дополнительный остаток метионина, а сама пептидная цепь гликозилирована. Этого удалось добиться за счет смены продуцента – вместо традиционной *Escherichia coli* используются клетки яичника китайского хомячка. Однако, несмотря на многочисленные экспериментальные данные об улучшенных эффектах ленограстима, его клиническая эффективность сопоставима с филграстимом. Препарат (*Граноцит*[®] 34, содержит в 1 флаконе 263 мкг ленограстима) применяется подкожно и внутривенно капельно для:

- 1) сокращения периода нейтропении и связанных с ней осложнений у больных с немиелопролиферативными новообразованиями, которым проводилась миелосупрессивная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга и больных, находящихся в группе повышенного риска развития продолжительной выраженной нейтропении;
- 2) уменьшения продолжительности выраженной нейтропении и связанных с ней осложнений после стандартной миелосупрессивной химиотерапии;
- 3) мобилизации периферических клеток-предшественников гемопоэза в периферической крови.

Исследования последних лет показали, что препараты на основе рекомбинантного человеческого Г-КСФ способны не только стимулировать рост нейтрофилов, но и обладают нейропротективным и иммуномодуляторным эффектом (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика рекомбинантных
Г-КСФ при подкожном введении

Параметр	Период полувыведения, ч	Время достижения C_{\max} , ч
Филграстим	2-4	2-8
Ленограстим	3-4	4-8
Пэгфилграстим	15-80	16-120
Липэгфилграстим	32-49	10-30
Эмпэгфилграстим	78	36-48

Успех в экспериментах на животных моделях и ряд проведенных клинических исследований дают основания предполагать, что этот цитокин является перспективным препаратом для лечения инсульта, инфаркта миокарда, а также аутоиммунных заболеваний. Это значительно расширит область клинического применения рекомбинантного Г-КСФ, сделав возможным его использование не только в онкологической практике, но и в других областях медицины.

1.3. Лекарственные средства, стимулирующие тромбоцитопоз

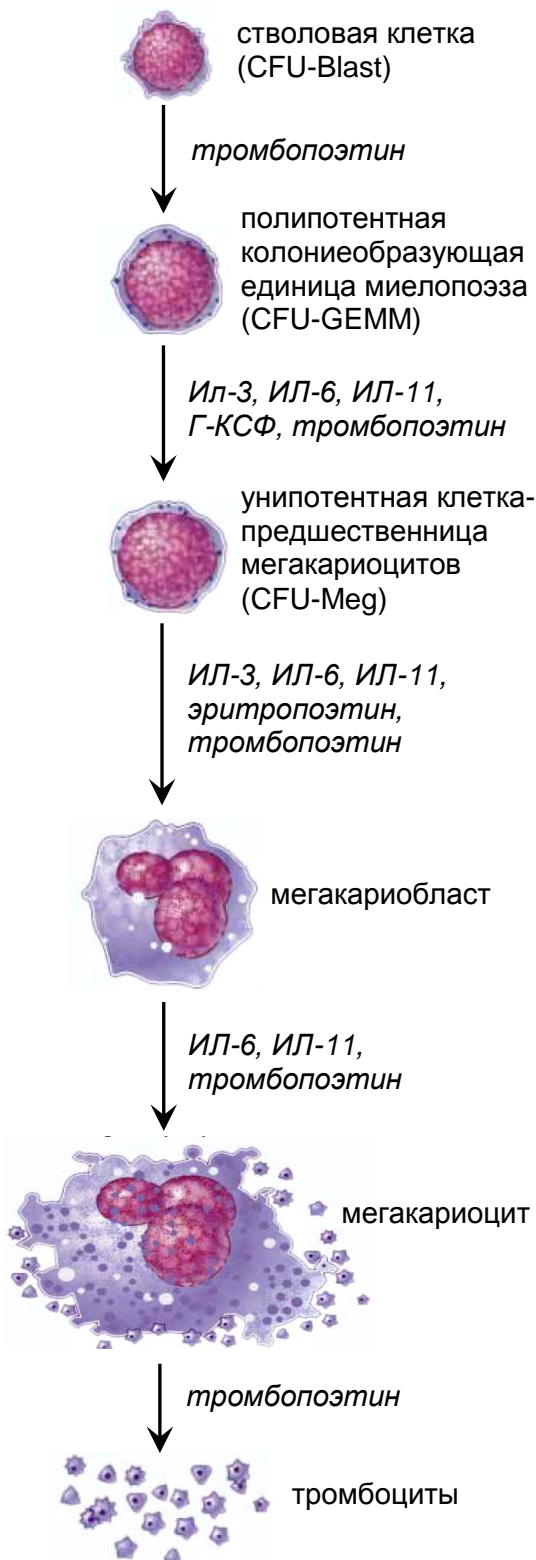


Рис. 13. Тромбоцитопоз и его основные регуляторы

Тромбоцитопоз – это разновидность процессов гемопоэза, приводящая к образованию тромбоцитов.

Тромбоциты формируются путём фрагментации цитоплазмы *мегакариоцита* (рис. 13). Предшественником мегакариоцита является мегакариобласт – потомок унипотентной клетки-предшественницы мегакариоцитов (CFU-Meg), берущей начало от полипотентной колониеобразующей единицы миелопоэза (CFU-GEMM). Из мегакариобласта образуется промегакариоцит, и затем очень крупная (десятки мкм) клетка – *мегакариоцит*. Для него характерно полиплоидное и дольчатое ядро с диффузно распределённым хроматином. Цитоплазма слабо базофильна и содержит мелкую зернистость, обусловленную появлением в клетке мелких базофильных гранул. В дальнейшем формируются везикулы и демаркационные мембраны; количество свободных рибосом и выраженность гранулярной эндоплазматической сети уменьшаются. В цитоплазме зрелого мегакариоцита различают три зоны: перинуклеарную, промежуточную и наружную. Перинуклеарная зона содержит комплекс Гольджи, гладкую и грану-

лярную эндоплазматическую сеть, гранулы, центриоли и трубочки. Эта зона остаётся связанной с ядром после отделения тромбоцитов. Промежуточная зона содержит развитую систему взаимосвязанных пузырьков и трубочек (демаркационная мембранная система), переходящую в клеточную мембрану и выполняющую разграничительную функцию при формировании тромбоцитарных полей. Наружная (краевая) зона содержит элементы цитоскелета и пересекается мембранами, связанными с системой демаркационных мембран. По мере созревания мегакариоцит увеличивается в размерах, ядро становится дольчатым. Образуется развитая система демаркационных мембран, по которым происходит отделение тромбоцитов: находящийся в костном мозге мегакариоцит образует протромбоцитарную псевдоподию, которая проникает сквозь стенку синуса в его просвет, где происходит отделение тромбоцитов и поступление их в просвет.

Ведущая роль в тромбоцитопоэзе принадлежит *тромбопоэтину*. Тромбопоэтин – гликопротеин, который синтезируется в печени (большая часть), в значительно меньших количествах – в других тканях (почки, селезенка, эндотелиальные клетки, яичники). Роль тромбопоэтина в регуляции тромбоцитопоэза возрастает по мере созревания клеток и максимально выражена на заключительном этапе (мегакариоцит → тромбоцит). Содержание тромбопоэтина в крови регулируется самими тромбоцитами, которые связывают его со своими рецепторами и уничтожают, уменьшая стимулирующее воздействие на мегакариоциты. Тромбопоэтин выделяется в кровь с постоянной скоростью, однако при тромбоцитопении его клиренс резко снижается, уровень в крови возрастает, и, как следствие, происходит стимуляция мегакариоцитопоэза в костном мозге и продукция тромбоцитов. При большом количестве тромбоцитов в крови развивается противоположная ситуация. Кроме того, тромбопоэтин усиливает АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов и экспрессию или Р-селектина.

Тромбопоэтин связывается с соответствующим рецептором, который существует в виде неактивного димера. Связывание тромбопоэтина с его рецептором инициирует несколько путей передачи сигнала. Наиболее известным из них является способствующая росту клеток система, которая состоит из янус-киназы

и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (JAK-STAT). Путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) потенцирует клеточное созревание. И, наконец, приводятся в действие не менее важные антиапоптозные пути. Таким образом, в результате активации рецепторов под действием тромбопоэтина усиливаются процессы митоза, эндомитоза, созревания и угнетается апоптоз мегакариоцитов. Рецепторы тромбопоэтина присутствуют в самых разнообразных гемопоэтических тканях, начиная от стволовых клеток до колониеобразующих клеток мегакариоцитов, миелоидных и эритроидных клеток-предшественников, ранних и поздних мегакариоцитов, а также зрелых тромбоцитов.

Применение препаратов рекомбинантного человеческого тромбопоэтина для лечения больных с тромбоцитопениями различного генеза не получило широкого распространения. В настоящее время используются стимуляторы рецепторов тромбопоэтина, не являющиеся аналогами соответствующего человеческого гликопротеина.

Элтромбопаг (*Револейд*[®]; таблетки, покрытые оболочкой, 25 и 50 мг) является низкомолекулярным стимулятором рецепторов тромбопоэтина (рис. 14).

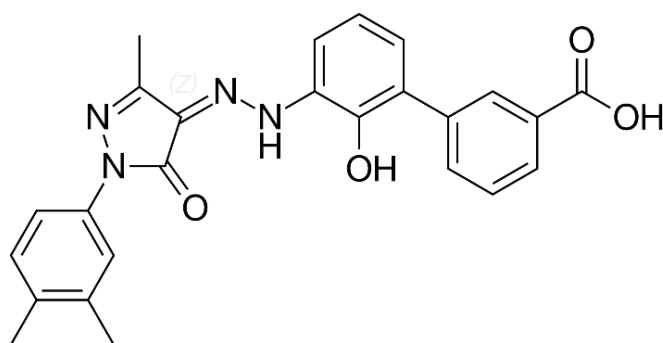


Рис. 14. Химическое строение элтромбопага

Связываясь с трансмембранным доменом рецептора, элтромбопаг индуцирует пролиферацию и дифференцировку мегакариоцитов и образование тромбоцитов (рис. 15). Отличается от тромбопоэтина в части влияния на тромбоциты – он не усиливает агрегацию под действием аденозиндифосфата (АДФ) и не стимулирует экспрессию Р-селектина. При этом элтромбопаг не пре-

пятствует агрегации тромбоцитов под влиянием АДФ или коллагена. Применяется внутрь при тромбоцитопении у пациентов с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой, у пациентов с хроническим вирусных гепатитом С в условиях терапии интерфероном, а также при цитопении у пациентов с тяжелой апластической анемией, у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию.

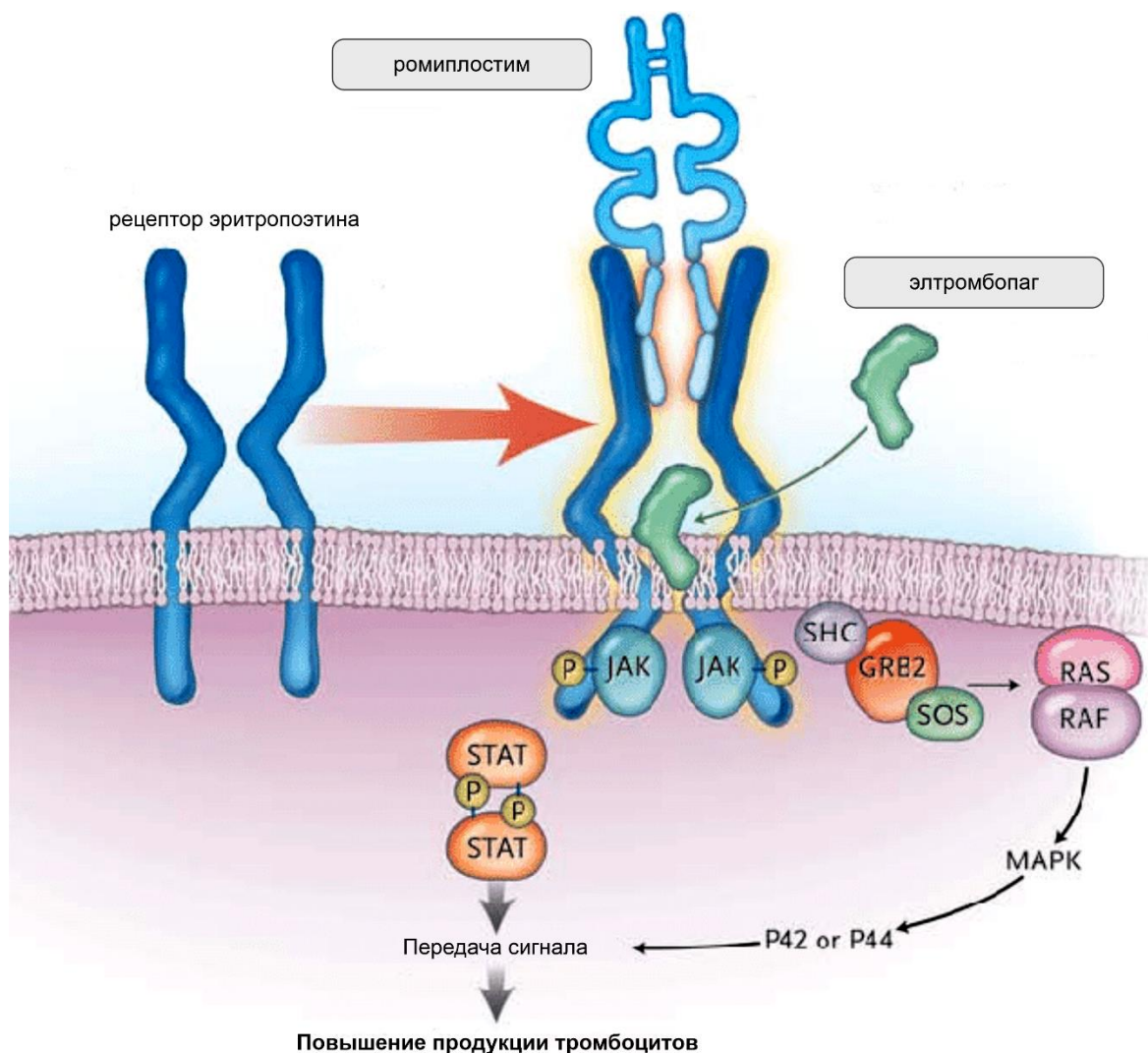


Рис. 15. Механизм действия ромиплостима и эльтромбопага (по Imbach P. и Crowther M., 2011, с изменениями)

Ромиплостим (Энплейт) представляет собой Fc-пептидилированный белок (пептидное антитело), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной транскрипции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов (рис. 15).

Молекула пептидного антитела состоит из Fc-фрагмента человеческого иммуноглобулина IgG₁, в которой каждая одноцепочечная субъединица соединена ковалентной связью в С-конце с пептидной цепью, содержащей два фрагмента, связывающих рецептор тромбопоэтина (рис. 16). Аминокислотная последовательность ромиплостима не гомологична аминокислотной последовательности эндогенного тромбопоэтина. Производится путем рекомбинантной ДНК-технологии с использованием штамма *Escherichia coli* в качестве продуцента.

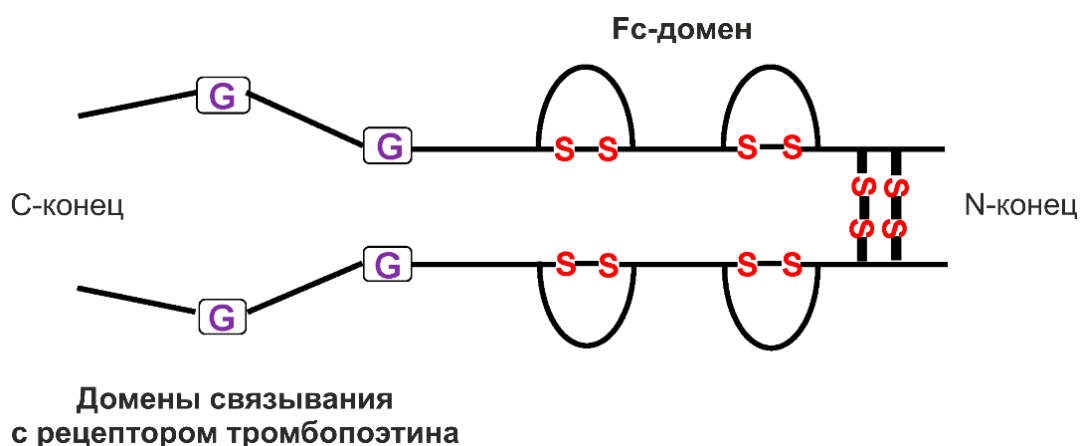


Рис. 16. Строение ромиплостима

Применяется подкожно один раз в неделю при хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпуре у взрослых, резистентных к другим видам лечения.

Глава 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА

2.1. Лекарственные средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов – антиагреганты

Тромбоциты – это безъядерные клетки крови, при этом они содержат все факторы роста, гранулы и органеллы, необходимые для трансляции некоторых белков и их посттрансляционной модификации, деградации компонентов отходов и компоненты внутриклеточной сигнализации, необходимые для регуляции клеточных процессов. Основная физиологическая функция тромбоцитов заключается в формировании гемостатических тромбов, которые предотвращают кровопотерю и поддерживают целостность поврежденных сосудов.

В нормальных условиях тромбоциты циркулируют в сосудистом русле человека в течение 10 дней, находясь при этом в неактивном состоянии. Это обеспечивается рядом факторов, среди которых оксид азота (NO), простациклин (PGI₂), неповрежденный эндотелий, отсутствие физиологических активаторов тромбоцитов, таких как коллаген, тромбин и аденозиндифосфат (ADP). Тромбоциты становятся активированными в местах повреждения сосудов после воздействия коллагена или иммобилизованных адгезивных белков, или растворимых активаторов тромбоцитов. Неадекватная регуляция активности тромбоцитов может привести к кровотечению, тогда как чрезмерная их активность приводит к тромбозу и ишемии.

В процессе формирования тромба можно условно выделить 3 фазы: *инициирования, увеличения и стабилизации.*

Фаза инициирования образования тромба происходит, когда движущиеся тромбоциты прикрепляются к комплексам фактора Виллебранда или коллагена в стенке поврежденного сосуда и остаются на месте достаточно долго, чтобы активироваться. В первые секунды после травмы плазменный *фактор Виллебранда* закрепляется на обнажившемся коллагене. В местах повреждения

сосудов первый контакт тромбоцитов с обнаженным внеклеточным матриксом опосредуется мембранным гликопротеиновым рецепторным комплексом GPIb/V/IX. Этот рецепторный комплекс, точнее его субъединица GPIb α , взаимодействует с фактором Виллебранда, позволяя тромбоцитам фиксироваться в области повреждения. В отсутствие фактора Виллебранда тромбоциты сохраняют способность к активации коллагеном, тромбином, ADP, серотонином и тромбоксаном A₂, но без предварительной фиксации они не могут оставаться в месте повреждения достаточно долго для формирования начальных слоев гемостатического тромба.

Всего на поверхности тромбоцита обнаружено 4 рецептора для связывания с коллагеном: интегрин $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) и GPVI связываются непосредственно с коллагеном, интегрин $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa) и рецепторный комплекс GPIb/V/IX связываются с коллагеном через фактор Виллебранда. Данные рецепторы адгезии тромбоцитов являются ключевыми инициаторами активации тромбоцитов в местах повреждения сосудов, где тромбоциты подвергаются воздействию адгезивных белков в матрице или на эндотелиальных клетках. GPVI является наиболее мощным сигнальным рецептором, обуславливающим активацию тромбоцита коллагеном. Интегрин $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa) поддерживает адгезию к коллагену и действует как посредник дальнейшей передачи сигналов. Рецепторы GPVI и GPIb/V/IX способны связывать соответственно коллаген и фактор Виллебранда без предварительной активации тромбоцитов. После активации тромбоцитов интегрин $\alpha 2\beta 1$ и GPIIb/IIIa также приобретают способность связывать свои лиганды.

Фаза увеличения тромба происходит, когда дополнительные тромбоциты прикрепляются к первоначальному монослою клеток, расширяя его латерально и в направлении просвета сосудов. Местно генерируемый тромбин (фактор свертывания IIa), адреналин, высвобождаемые тромбоцитами ADP, серотонин и тромбоксан A₂ играют важную роль на этом этапе, активируя соседние тромбоциты через метаботропные рецепторы, ассоциированные с G-белком. Гетеротримерные G-белки состоят из трех субъединиц: α , β и γ . При активации рецептора α -субъединица превращается из связанной с ГДФ формы в активную форму, свя-

занную с ГТФ. Активированные субъединицы G α диссоциируют от рецептора и от комплекса β/γ для последующего взаимодействия со специфическими посредниками. Комплекс β/γ также может самостоятельно взаимодействовать с внутриклеточными посредниками.

Тромбоциты экспрессируют различные G-белки – G $_q$, G $_{12/13}$, G $_{i/z}$ и G $_s$. Они связаны с рецепторами различных агонистов, которые в большинстве случаев стимулируют активацию тромбоцитов, за исключением G $_s$, который связан с рецепторами физиологических ингибиторов активации тромбоцитов – *простациклина* и *аденозина* (табл. 5; рис. 17).

Таблица 5

Рецепторы активаторов и ингибиторов агрегации тромбоцитов

Лиганд	Рецептор	G-белок
Активаторы агрегации тромбоцитов		
Тромбин	PAR1 и PAR4 (семейство рецепторов, активируемых протеазами)	G $_q$, G $_{12/13}$, G $_i$ (?)
Тромбоксан A $_2$	TP	G $_q$ и G $_{13}$
Серотонин	5HT $_{2A}$	G $_q$
ADP	P $_2$ Y $_1$ и P $_2$ Y $_{12}$ (семейство P $_2$)	G $_q$ и G $_i$ соответственно
Адреналин	α_{2A}	G $_z$ (семейство G $_i$)
Ингибиторы агрегации тромбоцитов		
Простациклин	IP	G $_s$
Аденозин	A $_{2A}$ и A $_{2B}$ (семейство P $_1$)	G $_s$

G $_q$ -опосредованная передача сигналов осуществляется главным образом посредством стимуляции фосфолипазы C- β (PLC β), которая, гидролизуя фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат мембраны (PIP $_2$), продуцирует инозитол-3-фосфат (IP $_3$) и диацилглицерол (DAG). Они необходимы для повышения цитозольной концентрации Ca $^{2+}$ и активации протинкиназы C. Увеличение концентрации Ca $^{2+}$ запускает каскад ряда событий, включая активацию рецепторов GPIIb/IIIa и образование тромбоксана A $_2$ из арахидоновой кислоты.

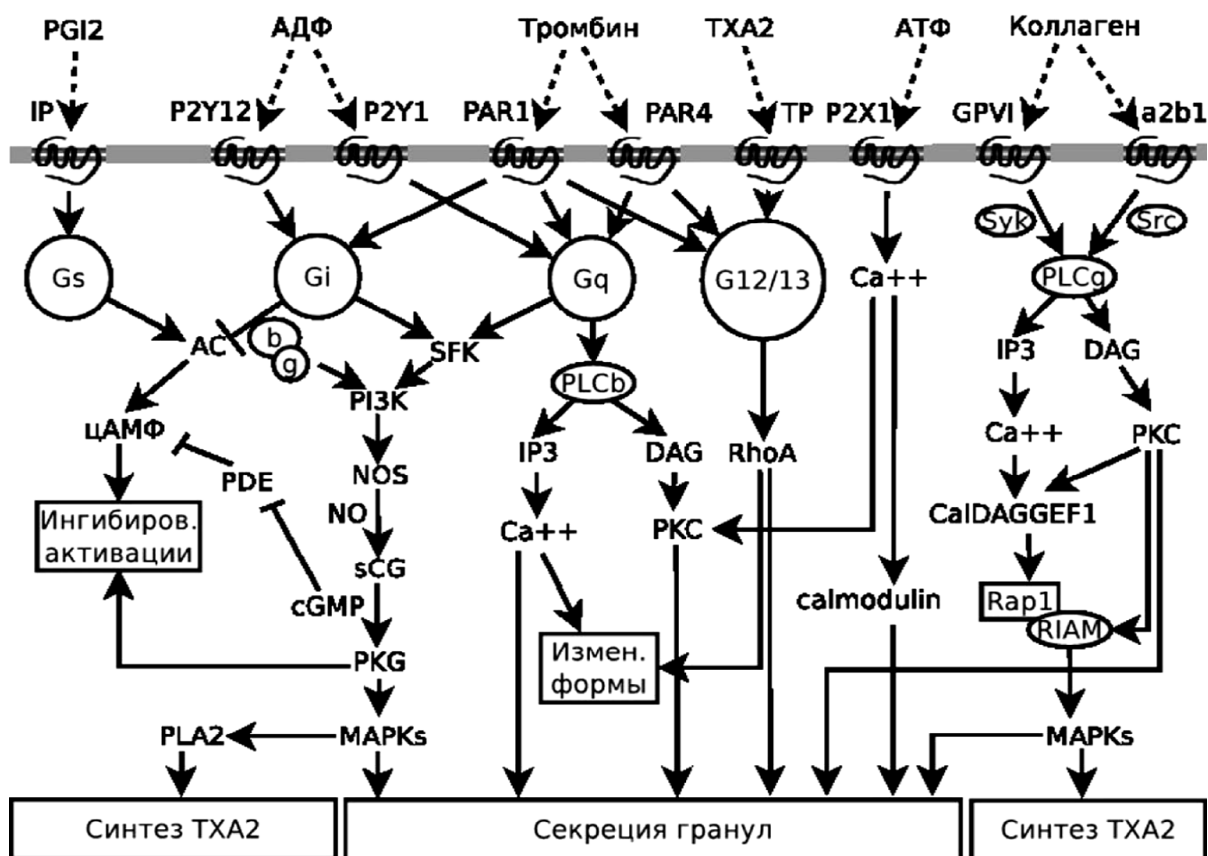


Рис. 17. Сигнальные пути активаторов агрегации тромбоцитов (по Шатурному В. С. и соавт., 2014)

Арахидоновая кислота представляет собой полиненасыщенную жирную кислоту и является основным предшественником эйкозаноидов. В нормальных условиях ее концентрация в клетке очень низкая. Под действием различных фосфолипаз (преимущественно цитозольной фосфолипазы A₂) кислота образуется из мембранных фосфолипидов.

В тромбоцитах тромбоксан A₂ является ключевым продуктом метаболизма арахидоновой кислоты. Под действием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) из арахидоновой кислоты образуются простагландины G₂ и H₂. Затем простагландин H₂ метаболизируется до тромбоксана A₂ с помощью тромбоксан-синтетазы. Интересно, что активация фосфолипазы A₂ в тромбоцитах может происходить как в ответ на увеличение цитозольной концентрации ионов Ca²⁺, так и вследствие активации митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК). Тромбоксан A₂ может диффундировать из тромбоцитов, активируя близлежащие рецепторы аутокрин-

ным или паракринным способом, прежде чем гидролизуется до неактивного тромбоксана V_2 .

Тромбин обеспечивает мощный стимул для гидролиза фосфоинозитидов и вызывает самое большое и быстрое увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле. Внутриклеточный кальций и DAG вместе также активируют фактор обмена гуаниновых нуклеотидов-1 (CalDAG-GEF1), фактор обмена Rap1 гуаниновых нуклеотидов, важный для передачи сигналов GPIIb/IIIa.

Активация G_i -связанных рецепторов приводит к уменьшению синтеза цАМФ. В результате ингибируются эффекты цАМФ-зависимой протеинкиназы А. Важно, что P_2Y_{12} -связанный G_i обеспечивает основной механизм активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), в частности, β/γ -субъединица активирует PI3K с последующей активацией малой GTP-азы Rap1b – медиатора активации GPIIb/IIIa и синтеза тромбоксана A_2 .

GTP-связанная α -субъединица G_{13} активирует факторы обмена гуаниновых нуклеотидов, один из которых превращает RhoA в активную GTP-связанную форму. RhoA активирует Rho-киназу, которая ингибирует фосфатазу легких цепей миозина, тем самым уменьшая их дефосфорилирование и обеспечивая изменение формы тромбоцитов и секрецию гранул за счет миозин-зависимого сокращения.

Общим ответом тромбоцитов на действие всех активаторов является выделение содержимого гранул. Тромбоциты содержат три основных типа гранул: *α -гранулы* (содержат адгезивные белки, такие как фибриноген, фактор Виллебранда, коагуляционные и фибринолитические факторы, цитокины, факторы роста и рецепторы адгезии), *плотные гранулы* (содержат нуклеотиды, такие как ADP, ATP и GTP, серотонин, гистамин, пирофосфаты, двухвалентные катионы и т.д.) и *лизозомы* (содержащие протеолитических ферментов). Секреция гранул играет ключевую роль в усилении активации тромбоцитов, в рекрутировании циркулирующих тромбоцитов в агрегаты и важна для стабилизации тромба.

Секреция гранул происходит в результате слияния везикулярной и плазматической мембран. Это осуществляется с помощью белковых комплексов везикул – v-SNARE (в основном VAMP-8 в тромбоцитах) и белковыми комплексами цитоплазматической

мембраны – t-SNARE (главным образом, синтаксин и SNAP-23 в тромбоцитах). Существует множество сигнальных событий и путей, которые важны для стимуляции секреции гранул.

Среди медиаторов, которые выделяются тромбоцитами в гранулах, стоит отдельно отметить отрицательно заряженные неорганические полифосфаты (PolyP), которые играют ключевую роль в инициации как коагуляции, так и воспаления. При контакте с PolyP фактор свертывания XII (фактор Хагемана, XII) превращается в активированный фактор Хагемана (XIIa), являющийся началом внутреннего пути коагуляции. Кроме того, XIIa расщепляет плазменный прекалликреин до калликреина, который увеличивает образование провоспалительного медиатора брадикинина. Последний способствует дилатации сосудов, рекрутированию нейтрофилов и повышенной проницаемости сосудов при связывании с рецепторами V_1 и V_2 на эндотелиальных клетках.

Активированные тромбоциты теряют свою характерную дискоидную форму, принимая либо шаровидную форму с филоподальными удлинением, если тромбоциты активируются во взвешенном состоянии, либо расплющиваются, и развиваются ламеллоподии, если тромбоциты активируются на поверхности. Изменение формы отражает потерю окружного кольца микротрубочек и перестройку актинового цитоскелета тромбоцита. Когда тромбоциты в суспензии активируются растворимыми агонистами, изменение формы предшествует агрегации тромбоцитов. Растворимые агонисты (тромбин, ADP и тромбоксан A_2) действуют через рецепторы, которые связаны с G-белками семейств G_q , G_{12} и G_{13} . Адреналин не может вызвать изменение формы, потому что его рецепторы связаны исключительно с G_z .

Активированные тромбоциты прикрепляются друг к другу через мостики, образованные связями фибриногена, фибрина или фактора Виллебранда с активированными рецепторами GPIIb/IIIa. Отметим, что активация тромбоцитов не является равномерной. Тромб имеет ядро из полностью активированных, стабильно прилегающих друг к другу тромбоцитов, покрытых оболочкой из менее активированных, в основном нестабильных тромбоцитов (рис. 18). Вместо гомогенной массы, в которой все тромбоциты активируются в одинаковой степени и фибрин распределен по всей массе, гемостатический тромб сохраняет региональную ге-

терогенность и иерархическую структуру. Фибрин обнаруживается в основном в тех частях ядра тромба, которые находятся ближе всего к месту повреждения.

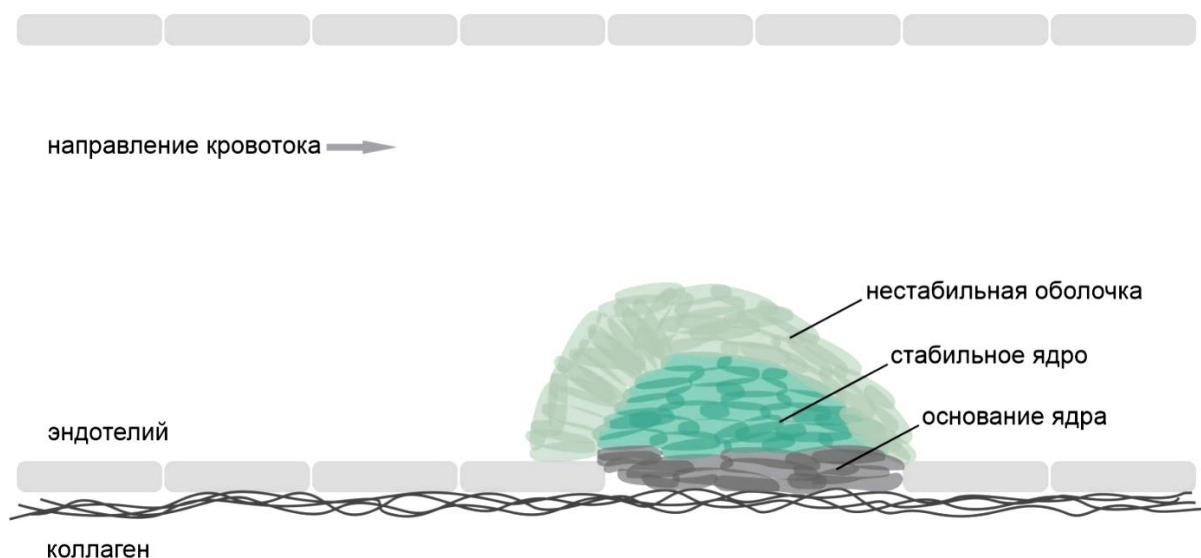


Рис. 18. Строение тромба

Фаза стабилизации включает в себя консолидацию тромба и предотвращение его преждевременной дезагрегации, частично путем усиления передачи сигналов внутри тромбоцита. Конечным результатом этих трех фаз является тромб, который содержит активированные тромбоциты, связанные между собой фибрином, и имеет достаточно стабильную структуру, чтобы противостоять току крови.

К *антиагрегантам* относятся лекарственные средства, препятствующие агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Классическим и наиболее широко применяемым антиагрегантом является **ацетилсалициловая кислота** (рис. 19)

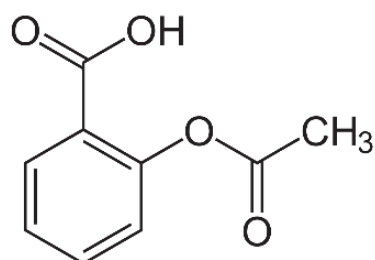


Рис. 19. Химическое строение ацетилсалициловой кислоты

Салицилаты первоначально были получены из экстрактов растений. В частности, салициловая кислота была выделена из ивового дерева. В 1897 г. Феликс Хоффман разработал метод со-

хранения анальгетических и жаропонижающих свойств салициловой кислоты при одновременном уменьшении побочных эффектов, связанных с длительным введением. Это было сделано путем ацетилирования фенольной гидроксильной группы салициловой кислоты с образованием ацетилсалициловой кислоты. К началу 1900-х гг. терапевтические преимущества ацетилсалициловой кислоты были широко признаны.

Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу первого и второго типов путем ацетилирования гидроксильных групп сериновых остатков активного сайта фермента (Ser 530 в ЦОГ-1 и Ser 516 в ЦОГ-2). Необратимое ингибирование ЦОГ-1 уменьшает биосинтез простагландинов в тромбоците. Ингибирующая активность ацетилсалициловой кислоты зависит от введенной дозы. Низкие дозы в диапазоне от 75 мг до 300 мг обеспечивают преимущественное ингибирование продукции тромбоксана A_2 тромбоцитов, клинически значимо не подавляя синтез простаглицлина в эндотелии. Повышает фибринолитическую активность плазмы крови, снижает концентрацию К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). Помимо антиагрегантного эффекта оказывает обезболивающее, жаропонижающее, противовоспалительное действие.

Ацетилсалициловая кислота внутрь применяется как в виде монопрепарата, так и в составе комбинированных препаратов в сочетании с клопидогрелом (см. далее), аторвастатином (ингибирует синтез холестерина), гидроксидом магния (защищает слизистую оболочку ЖКТ). Дозировка ацетилсалициловой кислоты в антиагрегантных препаратах составляет 75-300 мг в одной капсуле или таблетке.

Ацетилсалициловая кислота обладает ulcerогенным действием – способна вызывать изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, перфоративные язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Это обусловлено блокадой ЦОГ-1 в желудке, что приводит к ингибированию синтеза гастропротекторных простагландинов и, как следствие, вызывает уменьшение синтеза защитной слизи, уменьшает кровоток в стенке желудка.

Ингибирование синтеза вазодилатирующих простагландинов в области приносящей артериолы почечного клубочка обеспечи-

вадет уменьшение скорости клубочковой фильтрации и снижает эффективность антигипертензивных лекарственных средств.

Применение ацетилсалициловой кислоты может вызывать обострение хронического риносинусита, анальгетический астматический синдром («аспириновая астма»). Нарушение циклооксигеназного пути утилизации арахидоновой кислоты обуславливает снижение биосинтеза простагландина E₂ и увеличение синтеза цистеиниллейкотриенов под влиянием липооксигеназы. Цистеиниллейкотриены являются мощными бронхоконстрикторами, которые способствуют патофизиологическим изменениям, наблюдаемым у пациентов с астмой: увеличивают проницаемость легочных микрососудов и повышают секрецию слизи, могут способствовать бронхиальной обструкции у пациентов с астмой. Они могут участвовать в процессе ремоделирования дыхательных путей, включая эозинофильное воспаление, гиперплазию гладких мышц дыхательных путей, гиперплазию слизистых желез, гиперсекрецию слизи и отложение фиброзного коллагена. Простагландин E₂ способен ингибировать продукцию цистеиниллейкотриенов.

Ацетилсалициловая кислота применяется внутрь в дозе 75-325 мг в сутки для первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной и стабильной стенокардии, профилактики инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, тромбоза, венозных тромбозов и тромбоэмболии. В разовой дозе 500 мг (максимальная суточная 3000 мг) может применяться при умеренном или слабовыраженном болевом синдроме, при лихорадке.

Производное тиенопиридина *клопидогрел* (оригинальный препарат – *Плавикс*[®]; одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 75 мг клопидогрела) является пролекарством. Превращается в активный метаболит с помощью ряда ферментов цитохрома P450 (CYP), включая CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4. Знание изоферментов, с помощью которых лекарственное средство метаболизируется (активируется), позволяет предсказать нежелательные лекарственные взаимодействия, которые потенциально могут повлиять на эффективность клопидогрела. На первом этапе под влиянием CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 образуется 2-оксо-клопидогрел, промежуточный и фар-

макологически неактивный метаболит, который затем под влиянием CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 преобразуется в фармакологически активный метаболит R-130964 (рис. 20). После активации клопидогрел проявляет свой фармакодинамический эффект путем специфической и необратимой блокады P₂Y₁₂-рецептора ADP на поверхности тромбоцитов.

Применяется внутрь в капсулах и таблетках для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом (ОКС), ишемическим инсультом, фибрилляцией предсердий.

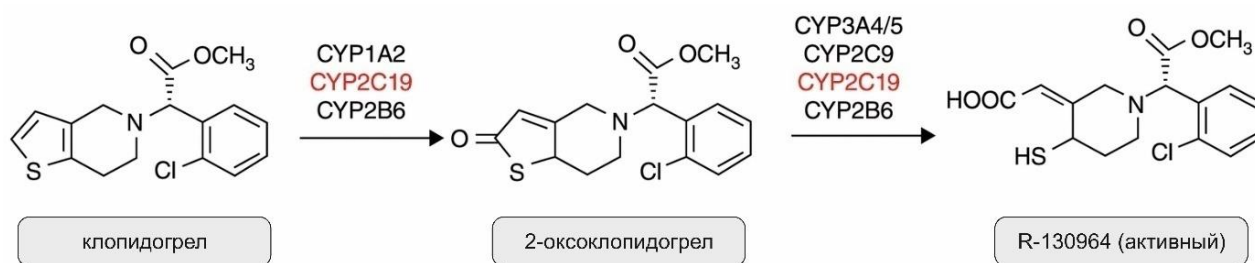


Рис. 20. Образование активного метаболита клопидогрела

Долгое время клопидогрел был золотым стандартом для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых, но имеет серьезные фармакологические ограничения, такие как медленное начало действия и длительный эффект, а также слабое ингибирование тромбоцитов с высокой индивидуальной фармакокинетической и фармакодинамической вариабельностью.

Подобно клопидогрелу, *prasugrel* (*Эффиент*[®]; одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 или 10 мг прасугрела) является пролекарством. После приема внутрь прасугрел быстро и полностью гидролизуется карбоксилэстеразой в кишечнике до неактивного тиолактона R-95913. CYP3A4, CYP2B6 и, в меньшей степени, CYP2C9 и CYP2C19, участвуют в образовании активного метаболита прасугрела R-138727, который необратимо блокирует рецепторы P₂Y₁₂ тромбоцитов (рис. 21).

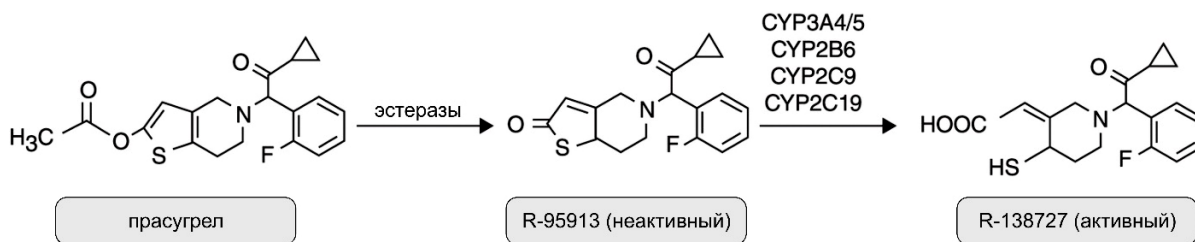


Рис. 21. Образование активного метаболита прасугрела

Однако агрегантный эффект и клиническая эффективность прасугрела по сравнению с клопидогрелом, в меньшей степени зависят от изменения активности системы СУР. Ритонавир, мощный ингибитор СУР3А4, снижает эффект активного метаболита прасугрела, тогда как кетоконазол лишь незначительно уменьшает пиковую концентрацию R-138727 в плазме и не влияет на активность ингибирования тромбоцитов. Индукция СУР рифампицином не влияет на фармакокинетику активного метаболита прасугрела.

Применяется внутрь в таблетках для предупреждения тромботических осложнений, тромбоза стента у пациентов, которым планируется чрескожная коронарная ангиопластика вследствие ОКС, инфаркта миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардии.

От рассмотренных блокаторов P_2Y_{12} -рецепторов значительно отличается **тикагрелор** (*Брилинта*[®]; одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 или 90 мг тикагрелора). Он является производным циклопентилтриазолопиримидина. В отличие от клопидогрела и прасугрела, тикагрелор не требует метаболической активации, быстро и обратимо связывается с рецептором. Тикагрелор способен увеличивать локальные концентрации эндогенного аденозина путем ингибирования эндогенного равновесного нуклеозидного транспортера 1 типа (ENT-1). Аденозин образуется локально в местах гипоксии и повреждения тканей путем высвобождения из аденозинтрифосфата и ADP. Поскольку расщепление аденозина ограничивается внутриклеточным пространством, ингибирование ENT-1 тикагрелором продлевает $T_{1/2}$ аденозина и, тем самым, увеличивает его локальную внеклеточную концентрацию, усиливая локальный аденозиновый ответ. Тикагрелор клинически значимо не влияет на аденозиновые рецепторы (A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3) и не метаболизируется до

аденозина. Тикагрелор усиливает следующие эффекты аденозина: вазодилатацию (увеличивает коронарный кровоток у здоровых добровольцев и пациентов с ОКС), ингибирование функции тромбоцитов и одышку. Тем не менее, связь повышенных локальных концентраций аденозина с клиническими исходами (например, показатели заболеваемости и смертности) не доказана.

Тикагрелор подвергается метаболизму в печени с участием CYP3A4, в результате образуется метаболит AR-C124910XX, столь же активный, как сам тикагрелор.

Применяется внутрь в форме таблеток одновременно с ацетилсалициловой кислотой для профилактики атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе (инфаркт миокарда перенесен 1 год назад и более) и высоким риском развития атеротромботического осложнения.

Прасугрел и тикагрелор более эффективны по сравнению с клопидогрелом и имеют более быстрое начало действия, однако они показали повышенный риск кровотечения по сравнению с клопидогрелом.

Эптифибатид – это синтетический циклический гептапептид, в его основу легли дезинтегрин и барбурин, полученные из змеиного яда, с последовательностью Lys-Gly-Asp (рис. 22).

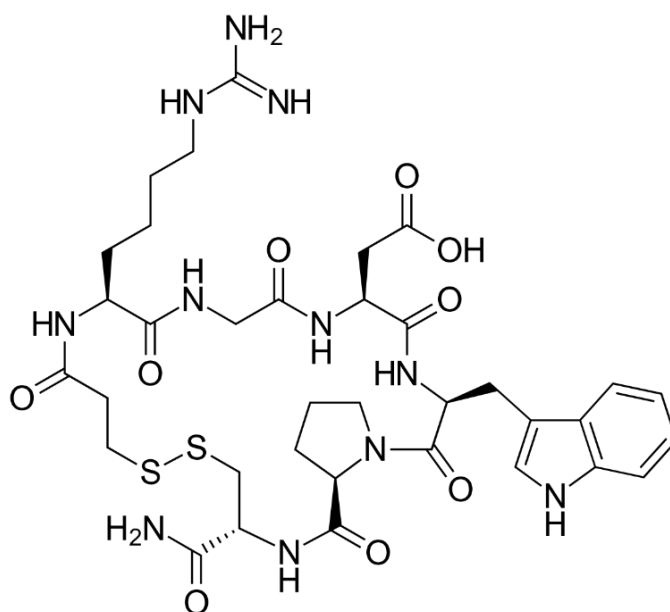


Рис. 22. Химическое строение эптифибатида

Эптифибатид является ингибитором агрегации тромбоцитов и относится к классу аргинин-глицин-аспартат-миметиков. Эптифибатид обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, предотвращая связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с рецепторами GPIIb/IIIa тромбоцитов.

Применяется внутривенно (*Интегрилин*, *Коромакс* – растворы, содержащие 0,75 или 2 мг/мл эптифибатида) совместно с ацетилсалициловой кислотой (*per os*) и нефракционированным гепарином (внутривенно) для ранней профилактики инфаркта миокарда у пациентов с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без зубца Q, отмечавших последний болевой приступ в течение 24 часов, с изменениями на ЭКГ и/или повышением активности кардиоспецифических ферментов; для профилактики внезапного закрытия сосуда и сопряженных с ним острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики.

Дипиридамол – производное пириимидина (рис. 23) подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию. Конкурентно ингибирует аденозиндезаминазу, способствуя накоплению аденозина, участвующего в регуляции коронарного кровотока, а также снижающего способность тромбоцитов к агрегации и адгезии. Блокирует фосфодиэстеразу и увеличивает содержание в клетках цАМФ. Уменьшает обратный захват аденозина клетками эндотелия, эритроцитами и тромбоцитами.

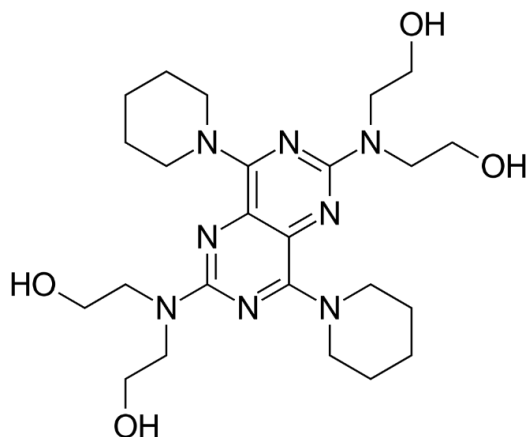


Рис. 23. Химическое строение дипиридамола

Как производное пириимидина, является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональ-

ную активность системы интерферона. Дипиридамола обладает способностью значительно ингибировать размножение представителей вирусных семейств Picornaviridae, Togaviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Herpetoviridae и Poxviridae. Это связано с тем, что дипиридамола специфически ингибирует синтез вирусной РНК, ингибируя поглощение нуклеозидов.

Применяется внутрь в таблетках (оригинальные препараты – *Курантил*[®] N 25 и *Курантил*[®] N 75; таблетки, покрытые оболочкой, содержащие по 25 и 75 мг дипиридамола соответственно), драже, суспензии для приема внутрь для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения, дисциркуляторной энцефалопатии, профилактики артериальных и венозных тромбозов и их осложнений, тромбоэмболий после операции протезирования клапанов сердца, плацентарной недостаточности при осложненной беременности. Используется в составе комплексной терапии при любых нарушениях микроциркуляции.

Пентоксифиллин является производным ксантина (рис. 24). Способен ингибировать фосфодиэстеразу, стабилизировать цАМФ и снижать концентрацию внутриклеточного кальция. Блокирует аденозиновые A₁-рецепторы, за счет чего вызывает вазодилатацию. Тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает их устойчивость к деформации, улучшает реологические свойства крови, подавляет тромбообразование и нормализует микроциркуляцию. Антиангинальный эффект (увеличение доставки кислорода к миокарду) обусловлен расширением коронарных артерий. Дилатирует сосуды легких и улучшает оксигенацию крови. Повышает тонус дыхательной мускулатуры (межреберных мышц и диафрагмы).

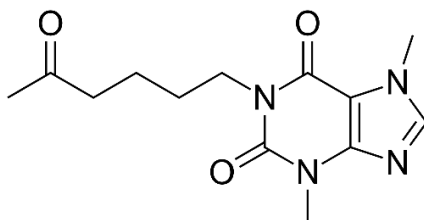


Рис. 24. Химическое строение пентоксифиллина

Применяется внутрь в таблетках (оригинальные препараты *Трентал*[®], *Трентал*[®] 400 – таблетки, покрытые оболочкой, содержащие по 100 и 400 мг пентоксифиллина соответственно), внутривенно и внутриартериально (оригинальный препарат

Трентал[®] – концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл) при нарушении периферического кровообращения (в т.ч. облитерирующий эндартериит, диабетическая ангиопатия, болезнь Рейно); атеросклеротическая и дисциркуляторная ангиопатия, ангионейропатия; трофические нарушения тканей (в т.ч. варикозное расширение вен, трофические язвы голени, гангрена, обморожение, посттромботический синдром); нарушение мозгового кровообращения (последствия церебрального атеросклероза, например снижение концентрации внимания, головокружение, ухудшение памяти), ишемические и постинсультные состояния; нарушение кровообращения в сетчатке и сосудистой оболочке глаза; отосклероз, дегенеративные изменения на фоне патологии сосудов внутреннего уха и снижение слуха.

2.2. Лекарственные средства, уменьшающие гемокоагуляцию – антикоагулянты

Классически выделяют внешний и внутренний пути активации свертывания крови – гемокоагуляции (рис. 25).

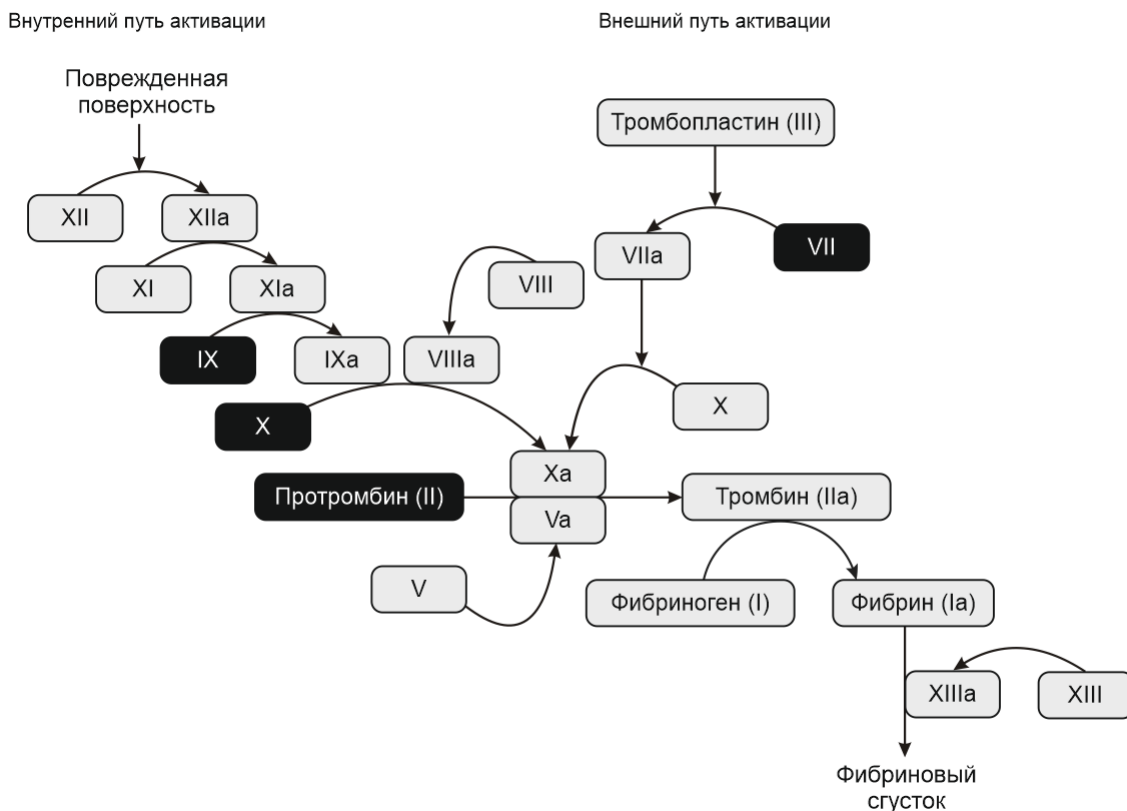


Рис. 25. Пути активации гемокоагуляции

Внешний путь инициируется воздействием на кровь трансмембранного белкового тканевого фактора (ТФ, тромбопластин, фактор III). В нормальных условиях ТФ не экспрессируется циркулирующими клетками крови и эндотелиальными клетками, которые находятся в прямом контакте с циркулирующими в плазме зимогенными протеазами коагуляции. Однако субэндотелиальные клетки, включая перициты, фибробласты и гладкомышечные клетки, конститутивно экспрессируют высокие уровни ТФ. Такое разделение экстраваскулярного ТФ и факторов свертывания циркулирующей плазмы предотвращает активацию коагуляции в нормальных условиях. В некоторых тканях периваскулярный ТФ уже находится в комплексе с протеазой коагуляции плазмы VII/VIIa, которая может усиливать инициацию коагуляции. При повреждении сосуда факторы свертывания плазмы крови вступают в контакт с комплексом ТФ+VIIa, который превращает фактор X в активный фактор Xa. Важно отметить, что при патологических условиях ТФ также может экспрессироваться моноцитами и переноситься через полученные из мембраны микровезикулы в другие клетки, включая эндотелиальные клетки, тромбоциты и, возможно, нейтрофилы.

Внутренний путь состоит из факторов XII, XI и IX с его кофактором VIII. Исторически считалось, что этот путь активируется отрицательно заряженными искусственными и биологическими поверхностями, такими как искусственные клапаны и полифосфаты, в крови независимо от повреждения сосуда. Внутренний путь в настоящее время рассматривается как амплификационная петля (механизм обратного усиления), которая усиливает генерацию Xa через теназный комплекс IXa+VIIIa. Фактор Xa образует комплекс протромбиназы с фактором Va и опосредует превращение протромбина в тромбин. Фактор Xa, его кофактор Va и тромбин образуют общий путь, ведущий к тромбин-опосредованному расщеплению фибриногена до фибрина, который затем сшивается активированным фактором XIII, образуя стабильный сгусток.

В настоящее время четкое разделение внешних и внутренних путей весьма условно и затруднено, поскольку было показано, что комплекс ТФ+VIIa также может приводить к активации собственной протеазы IX, а тромбин может активировать фактор XI.

Антикоагулянты – лекарственные средства, угнетающие активность свёртывающей системы крови и препятствующие образованию тромбов. Существует несколько подходов к классификации антикоагулянтов. Оба подхода едины в разделении антикоагулянтов на две группы: прямые и непрямые. Различия заключаются в определении понятий «прямое» и «непрямое» воздействие на систему гемостаза. В одном случае под прямым воздействием подразумевается непосредственная связь с факторами свертывания крови. В другом случае под прямым влиянием понимается воздействие непосредственно на плазменную систему гемостаза в целом (рис. 26).

Прямое воздействие – непосредственное взаимодействие с факторами свертывания	Лекарственные средства	Прямое воздействие – непосредственное взаимодействие с плазменной системой гемостаза
Антикоагулянты прямого действия	■ селективный ингибитор тромбина – <i>дабигатрана этексилат</i>	Антикоагулянты прямого действия
	■ селективные ингибиторы фактора Ха: <i>ривароксабан, апиксабан</i>	
Антикоагулянты непрямого действия	■ селективный ингибитор тромбина – <i>бивалирудин</i>	
	■ нефракционированный гепарин – <i>гепарин натрия</i>	
	■ низкомолекулярные гепарины: <i>надропарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия, бемипарин натрия</i>	
	■ средства с гепариноподобным действием: <i>сулодексид, фондапаринукс натрия</i>	
	■ антагонисты витамина К – <i>варфарин, аценокумарол</i>	Антикоагулянты непрямого действия

■ – средства для парентерального применения

■ – средства для перорального применения

Рис. 26. Классификация антикоагулянтов

Дабигатрана этексилат (Прадакса® – капсулы, содержащие 75 или 110 мг дабигатрана этексилата) является низкомолекулярным не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается в ЖКТ и путем гидролиза, катализируемого эстеразами в печени и плазме крови, превращается в дабигатран (рис. 27). Дабигатран является мощным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови. Для реализации антитромботической активности дабигатрана не требуется наличия антитромбина III. Не метаболизируется системой цитохрома P450.

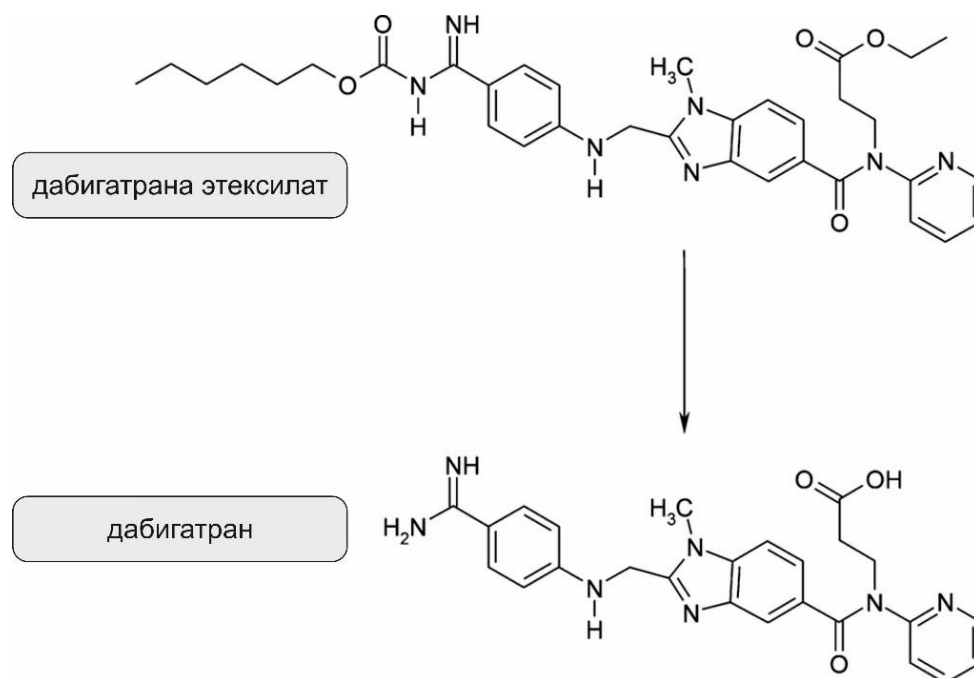


Рис. 27. Гидролиз дабигатрана этексилата

Дабигатрана этексилат применяется внутрь для профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактики инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечения острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен и/или тромбоза легочной артерии и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

В тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре, жизнеугрожающем или неконтролируемом кровотечении, внутривенно вводится специфический антидот **идаруцизумаб** (*Праксбайнд*[®] – раствор для внутривенного введения 50 мг/мл). Идаруцизумаб, фрагмент человеческого моноклонального антитела, при внутривенном введении нейтрализует активность дабигатрана в стехиометрическом соотношении 1:1 с очень высокой аффинностью связывания, превосходящей связывающую способность дабигатрана с тромбином примерно в 300 раз. Комплекс идаруцизумаб+дабигатран характеризуется высокой скоростью образования и крайне низкой скоростью распада, таким образом, он является очень стабильным. Идаруцизумаб прочно и специфично связывается с дабигатраном и его метаболитами и нейтрализует их антикоагулянтный эффект.

Ривароксабан (*Ксарелто*[®] – таблетки, покрытые оболочкой и содержащие 2,5, 10, 15 или 20 мг ривароксабана; рис. 28) является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха, который нацелен на свободный и связанный со сгустком фактор Ха и фактор Ха в протромбиназном комплексе. Для реализации антитромботической активности ривароксабана не требуется наличия антитромбина III. Обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь.

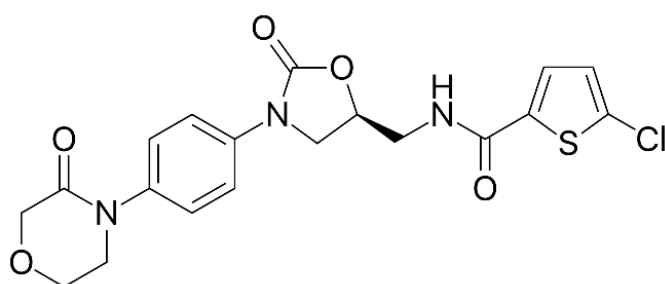


Рис. 28. Химическое строение ривароксабана

Применяется внутрь для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях, профилактики рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум шести месяцев лечения ТГВ или ТЭЛА, профилактики смерти вследствие

сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом.

Апиксабан (*Эликвис*[®] – таблетки, покрытые оболочкой и содержащие 2,5 или 5 мг апиксабана) представляет собой мощный прямой ингибитор Ха, обратимо и селективно блокирующий активный центр фермента (рис. 29). Препарат предназначен для перорального применения. Для реализации антитромботической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный Ха, а также активность протромбиназы. Апиксабан не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, но опосредованно ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. За счет ингибирования активности Ха апиксабан предотвращает образование тромбина и тромбов.

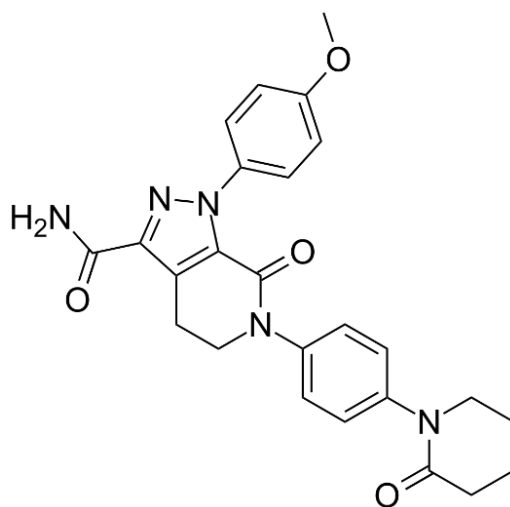


Рис. 29. Химическое строение апиксабана

Применяется внутрь для профилактики венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактики инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и

выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечения ТГВ, ТЭЛА, а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Бивалирудин (*Ангиокс*[®] – лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 250 мг) является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 20 аминокислот и имеющим в своей основе структуру гирудина (рис. 30). Являясь прямым ингибитором тромбина, бивалирудин ингибирует все катализируемые и индуцируемые тромбином реакции, включая образование фибрина, активацию факторов свертывания V, VIII и XIII, активацию протеина C и агрегацию тромбоцитов. Бивалирудин обладает высокой селективностью к тромбину с константой ингибирования, равной 2,3 нМ, и не требует присутствия кофакторов.

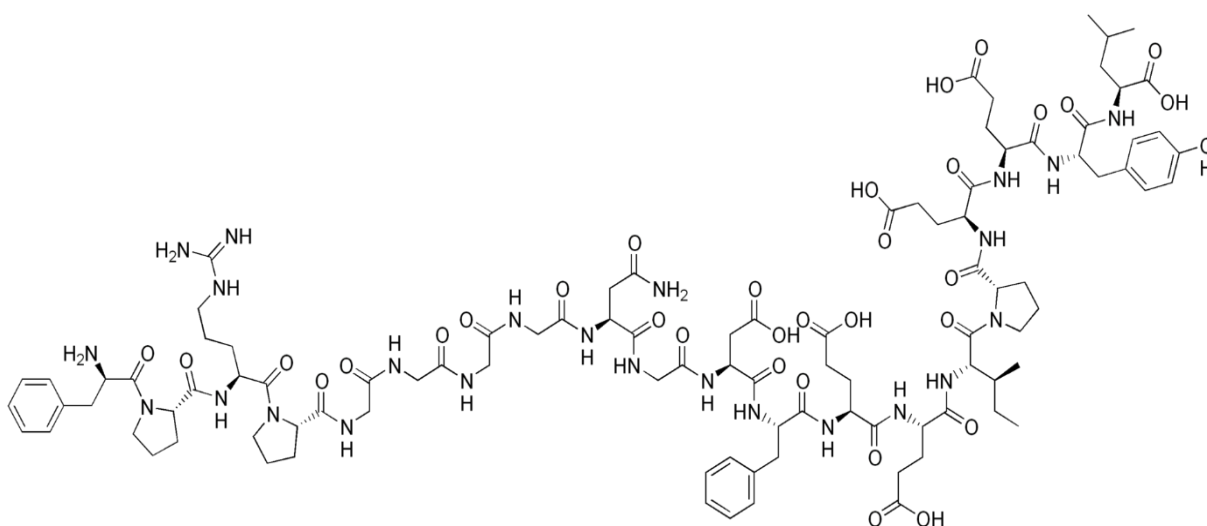


Рис. 30. Химическое строение бивалирудина

Применяется только внутривенно в качестве антикоагулянта у взрослых больных при проведении чрескожного транслюминального коронарного вмешательства (ЧТКВ), в т.ч. при выполнении первичного ЧТКВ у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ; у взрослых больных нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда без повышения сегмента ST, которым показано срочное или раннее ЧТКВ.

Гепарин натрия – антикоагулянт, который связывается антитромбином III (АТIII), вызывает конформационные изменения в его молекуле и ускоряет комплексообразование антитромбина III с

харидной последовательности, обнаруженной в некоторых молекулах гепарина.

Таблица 6

Антикоагулянтные эффекты гепарина

Механизм	Характеристики
Связывается с АТШ и катализирует инактивацию тромбина и факторов IIa, Xa, IXa, XIa и XIIa	Основной механизм действия антикоагулянта, продуцируемый только одной третью молекул гепарина (содержащих уникальный АТШ-связывающий пентасахарид)
Связывается с НСП и катализирует инактивацию фактора IIa	Требует высоких концентраций гепарина и не зависит от пентасахарида
Связывается с фактором IXa и ингибирует активацию фактора X	Требует очень высокой концентрации гепарина и не зависит от АТ и НСП

Цепи гепарина, состоящие из менее 18 сахаридных звеньев, слишком короткие, чтобы соединить АТШ с тромбином. Такие цепи не способны катализировать ингибирование тромбина. Однако короткие гепариновые цепи могут катализировать ингибирование фактора Xa. Путем инактивации тромбина или ослабления его образования гепарин не только предотвращает образование фибрина, но и ингибирует индуцированную тромбином активацию тромбоцитов и факторов V, VIII, XI.

Взаимодействие гепарина с НСП зависит от заряда, но не зависит от пентасахарида. Для катализа НСП требуется более высокая концентрация гепарина, чем для стимуляции ингибирования тромбина АТШ. Способность гепарина активировать НСП также зависит от длины цепи, при этом для максимального катализа требуются гепариновые цепи, состоящие как минимум из 24 сахаридных звеньев. Следовательно, низкомолекулярные гепарины менее эффективны при активации НСП, чем гепарин.

In vitro гепарин связывается с тромбоцитами и, в зависимости от условий эксперимента, может индуцировать или ингибировать агрегацию тромбоцитов. Фракции гепарина с высоким молекулярным весом с низким сродством к АТШ оказывают большее влияние на функцию тромбоцитов, чем фракции с низким моле-

кулярным весом с высоким сродством к АТШ. Взаимодействие гепарина с тромбоцитами и эндотелиальными клетками может способствовать индуцированному гепарином кровотечению по механизмам, независимым от его антикоагулянтного эффекта.

В дополнение к своим антикоагулянтным эффектам гепарин ослабляет пролиферацию клеток гладких мышц сосудов, ингибирует образование остеобластов и активирует остеокласты. Последние два эффекта способствуют потере костной массы.

Иногда пациентам требуются необычно высокие дозы гепарина для достижения терапевтического эффекта – это так называемая устойчивость к гепарину. Устойчивость к гепарину может быть связана с дефицитом АТШ, увеличением клиренса гепарина, повышением уровня гепарин-связывающих белков, фактора VIII и/или фибриногена. Апротинин и нитроглицерин могут вызывать лекарственную резистентность к гепарину.

Гепарин не всасывается при пероральном применении и поэтому должен вводиться парентерально. Два предпочтительных пути введения – непрерывная внутривенная инфузия или подкожная инъекция. Для применения выпускается в виде растворов, содержащих 5000 МЕ/мл гепарина натрия.

Применяется парентерально (внутривенно и подкожно) по следующим показаниям:

1) профилактика и лечение венозных тромбозов (включая тромбоз поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, тромбоз почечных вен) и ТЭЛА;

2) профилактика и лечение тромбоэмболических осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий;

3) профилактика и лечение периферических артериальных тромбозов (в т.ч. ассоциированных с митральными пороками сердца);

4) лечение острых и хронических коагулопатий потребления (включая I стадию ДВС-синдрома);

5) ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ);

6) инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ при тромболитической терапии, при первичной чрескожной коронарной реваскуляризации (баллонная ангиопластика со стентирова-

нием или без него) и при высоком риске артериальных или венозных тромбозов и тромбоэмболий;

7) профилактика и лечение микротромбообразования и нарушений микроциркуляции, в т.ч. при гемолитико-уремическом синдроме, гломерулонефритах (включая волчаночный нефрит) и при форсированном диурезе;

8) профилактика свертывания крови при гемотрансфузии, в системах экстракорпоральной циркуляции (экстракорпоральное кровообращение при операции на сердце, гемосорбция, цитаферез) и при гемодиализе.

Также применяется для обработки периферических венозных катетеров.

Применяется местно в виде гелей, кремов, мазей (в качестве монопрепарата или в составе комбинированных препаратов) при заболеваниях поверхностных вен: варикозное расширение вен, хроническая венозная недостаточность и связанные с ней осложнения (поверхностный тромбофлебит, поверхностный перифлебит); при тупых травмах и ушибах мягких тканей; подкожных гематомах (в т.ч. после флебэктомии); при локализованных инфильтратах и отеках мягких тканей.

Место в виде ректальных суппозиторий в комбинации с бензокаином (*Низепан*[®]) или лауромакроголом 600 и преднизолоном (*Гепатромбин Г*) применяется при геморрое, тромбозе геморроидальных вен, свищах, экземе, зуде, трещинах в области заднего прохода, при подготовке к оперативному вмешательству в аноректальной области.

При кровотечениях, вызванных передозировкой гепарина и в иных случаях, когда необходимо нейтрализовать действие гепарина (например, перед операцией на фоне гепариновой терапии) применяется **протамина сульфат**. Он образует с гепарином стабильные комплексы благодаря катионным группам (за счет аргинина), которые связываются с анионными центрами гепарина. 1 мг протамина сульфата нейтрализует 80-120 ЕД гепарина в крови. Эффект развивается мгновенно и продолжается 2 ч.

Эноксапарин натрия – низкомолекулярный гепарин со средней молекулярной массой около 4500 Да: менее 2000 Да – менее 20%, от 2000 до 8000 Да – более 68%, более 8000 Да – менее 18%. Эноксапарин натрия получают с помощью щелочной

деполимеризации бензилового эфира гепарина, выделенного из слизистой оболочки тонкого кишечника свиньи. Эноксапарин натрия обладает высокой анти-Ха-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa- или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл).

Антикоагулянтное действие эноксапарин реализует через АТIII. Кроме анти-Ха/IIa-активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эноксапарина натрия: АТIII-зависимое ингибирование других факторов свертывания, таких как фактор VIIa, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровотока. При использовании его в профилактических дозах эноксапарин практически не оказывает влияние на агрегацию тромбоцитов и степень связывания фибриногена с рецепторами тромбоцитов. Гепарин, эноксапарин и большинство других низкомолекулярных гепаринов в дополнение к антикоагулянтному действию обладают противовоспалительными свойствами. Эноксапарин ингибирует опосредованное Т-клетками высвобождение множества цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ФНО- α , участвующих в патогенезе развития различных воспалительных заболеваний.

Применяется подкожно (оригинальный препарат – *Клексан*[®], раствор обладает активностью 10000 анти-Ха МЕ на 1 мл) для профилактики венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях, включая онкологические; профилактики венозных тромбозов и эмболий у пациентов, находящихся на постельном режиме, вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию ХСН (III или IV класс NYHA), дыхательную недостаточность, а также при тяжелых инфекциях и ревматических заболеваниях при повышенном риске венозного тромбообразования; для лечения тромбоза глубоких вен с тромбоэмболией легочной артерии или без тромбоэмболии легочной артерии, кроме случаев тромбоэмболии легочной артерии, требующих тромболитической терапии или хирургического вмешательства; профилактики тромбообразования в системе экстракорпорального кровообра-

щения во время гемодиализа (вводится в артериальный участок шунта); при ОКС для лечения нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST в сочетании с пероральным приемом ацетилсалициловой кислоты; для лечения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (начинают с однократного внутривенного болюсного введения эноксапарина) у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Надропарин кальция – это низкомолекулярный гепарин, получаемый путем деполимеризации из стандартного гепарина. Он представляет собой гликозаминогликан со средней молекулярной массой приблизительно 4300 Да.

Надропарин проявляет высокую способность к связыванию с белком плазмы крови АТIII. Это связывание приводит к ускоренному ингибированию фактора Ха, чем и обусловлен высокий антитромботический потенциал надропарина.

Другие механизмы, обеспечивающие антитромботическое действие надропарина, включают активацию ингибитора преобразования тканевого фактора (TFPI), активацию фибринолиза посредством прямого высвобождения активатора тканевого плазминогена из эндотелиальных клеток и модификацию реологических свойств крови (снижение вязкости крови и увеличение проницаемости мембран тромбоцитов и гранулоцитов).

Надропарин характеризуется более высокой активностью в отношении фактора Ха по сравнению с активностью в отношении фактора IIa. Он обладает как немедленной, так и продленной антитромботической активностью.

По сравнению с нефракционированным гепарином надропарин обладает меньшим влиянием на функции тромбоцитов и их способность к агрегации и мало выраженным влиянием на первичный гемостаз.

Применяется подкожно (*Фраксипарин* – раствор 9000 анти-Ха МЕ/мл; *Фраксипарин форте* – раствор 19000 анти-Ха МЕ/мл) для профилактики тромбоэмболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у пациентов с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной недостаточности и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности), находящихся на постельном режиме в

связи с острой терапевтической патологией или госпитализированных в отделения реанимации или интенсивной терапии; для лечения тромбоэмболии легочной артерии средней/тяжелой степени или проксимального тромбоза глубоких вен нижних конечностей; для профилактики свертывания крови во время гемодиализа; для лечения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда без зубца Q.

Далтепарин натрия – низкомолекулярный гепарин, выделенный в процессе контролируемой деполимеризации (с азотистой кислотой) гепарина натрия из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи и подвергнутый дополнительной очистке при помощи ионообменной хроматографии. Состоит из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5000 Да, при этом 90% имеют молекулярную массу от 2000 до 9000 Да. Степень сульфатирования – 2-2,5 на дисахарид.

Применяется подкожно или внутривенно (*Фрагмин*[®] – растворы с различной активностью; *Дальтен* – растворы с активностью 2500 и 5000 анти-Ха МЕ/0,2 мл) в зависимости от показаний: при остром тромбозе глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, нестабильной стенокардия и инфаркте миокарда (без зубца Q на ЭКГ); для профилактики свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа и гемофильтрации (у пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью), для профилактики тромбообразования при хирургических (в т.ч. ортопедических) вмешательствах.

Бемипарин натрия получают путем деполимеризации гепарина натрия, выделяемого из слизистой оболочки кишечника свиней. Средняя молекулярная масса – 3000-4200 Да. Молекулярно-массовое распределение бемипарина натрия следующее: низкомолекулярная фракция (не более 2000 Да) – не более 35%; фракция с молекулярной массой (2000-6000 Да) – 50-75%; высокомолекулярная фракция (не менее 6000 Да) – не более 15%. Отношение анти-Ха активности к активности в отношении фактора Па приблизительно равно 8.

Вводится подкожно (*Цибор*[®] 2500 – раствор 2500 МЕ/0,2 мл; *Цибор*[®] 3500 – раствор 3500 МЕ/0,2 мл) для профилактики тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях; для профилактики тромбоэмболии

у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства); вторичной профилактики рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска; профилактики свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Сулодексид является биологическим средством, представляющим собой естественную смесь гликозаминогликанов: гепариноподобной фракции с молекулярной массой 8000 Да (80%) и дерматансульфата (20%).

Механизм действия сулодексида обусловлен двумя основными свойствами: быстродействующая гепариноподобная фракция обладает сродством к АТIII, а дерматановая – к НСП. Сулодексид обладает ангиопротекторным, профибринолитическим, антикоагулянтным, антитромботическим действием.

Ангиопротекторное действие связано с восстановлением структурной и функциональной целостности клеток эндотелия сосудов, восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов. Кроме того, препарат нормализует реологические свойства крови за счет снижения уровня триглицеридов (стимулирует липолитический фермент – липопротеинлипазу, гидролизующую триглицериды, входящие в состав ЛПНП). Эффективность применения препарата при диабетической нефропатии определяется способностью сулодексида уменьшать толщину базальной мембраны и продукцию экстрацеллюлярного матрикса за счет снижения пролиферации клеток мезангиума. Профибринолитическое действие обусловлено повышением в крови уровня тканевого активатора плазминогена и снижением содержания его ингибитора.

Антикоагулянтное действие раствора для внутривенного и внутримышечного введения, которое слабо выражено в предлагаемой дозировке проявляется за счет сродства к АТIII и НСП, который последовательно снижает концентрации активированного фактора X и тромбина.

Антитромботическая активность – результат всех видов действия, которые сулодексид оказывает на сосудистую стенку (ангиопротекторное действие), фибринолиз (профибринолитическое

действие), свертывание крови (слабовыраженное антикоагулянтное действие) и ингибирование адгезии тромбоцитов.

Применяется внутрь внутривенно и внутримышечно (*Вессел[®] Дуэ Ф*, *Ангиофлюкс[®]* – капсулы, содержащие 250 ЛЕ сулодексида; растворы 600 ЛЕ/2 мл) при ангиопатиях с повышенным риском тромбообразования, в т.ч. после перенесенного инфаркта миокарда; нарушении мозгового кровообращения; дисциркуляторной энцефалопатии, обусловленная атеросклерозом, сахарным диабетом, гипертонической болезнью; при сосудистой деменции; при окклюзионных поражениях периферических артерий как атеросклеротического, так и диабетического генеза; флебопатиях, тромбозах глубоких вен; микроангиопатиях (нефропатия, ретинопатия, нейропатия) и макроангиопатиях при сахарном диабете (синдром диабетической стопы, энцефалопатия, кардиопатия); при тромбофилических состояниях, антифосфолипидном синдроме (назначают совместно с ацетилсалициловой кислотой, а также после применения низкомолекулярных гепаринов); для лечения гепаринин-дуцированной тромботической тромбоцитопении.

Фондапаринукс натрия является синтетическим и селективным ингибитором фактора Ха (рис. 32). Антитромботическая активность фондапаринукса натрия является результатом селективного угнетения фактора Ха, опосредованного АТШ. Избирательно связываясь с АТШ, фондапаринукс натрия потенцирует (примерно в 300 раз) исходную способность АТШ нейтрализовать фактор Ха. Нейтрализация фактора Ха прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс натрия не инактивирует тромбин и не обладает действием на тромбоциты.

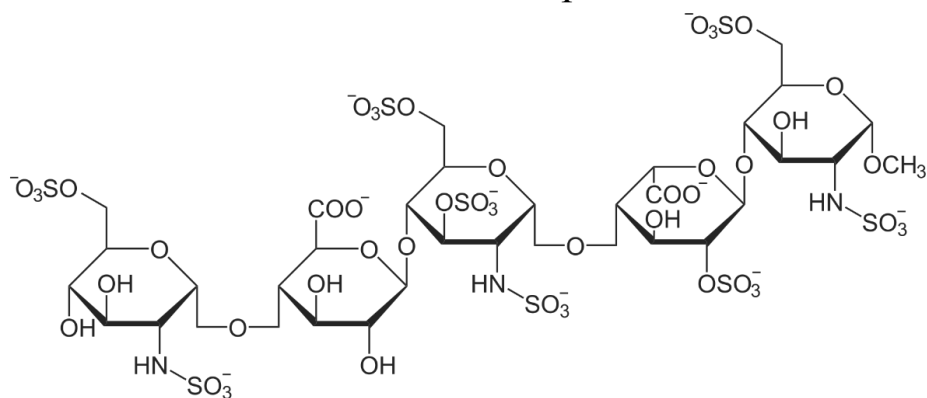


Рис. 32. Химическое строение фондапаринукса натрия

Фондапаринукс натрия не дает перекрестных реакций с сывороткой больных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией II типа.

Применяется внутривенно и подкожно (*Арикстра* – раствор 2,5 мг/0,5 мл) для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся большим ортопедическим операциям на нижних конечностях (перелом костей тазобедренного сустава, включая длительную профилактику тромбоэмболий в послеоперационном периоде; операции по замещению коленного сустава; операции по замещению тазобедренного сустава); для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов, подвергающихся операциям на брюшной полости, при наличии факторов риска тромбоэмболических осложнений; для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов нехирургического профиля при наличии факторов риска таких осложнений в связи с ограничением подвижности в остром периоде заболевания; для лечения ТГВ; ТЭЛА; ОКС; для лечения острого симптоматического тромбоза поверхностных вен нижних конечностей без сопутствующего тромбоза глубоких вен.

Варфарин является производным кумарина (рис. 33). Несмотря на свою эффективность и широкое применение, варфарин обладает серьезными побочными эффектами из-за узкого терапевтического диапазона и широкой индивидуальной вариабельности режима дозирования.

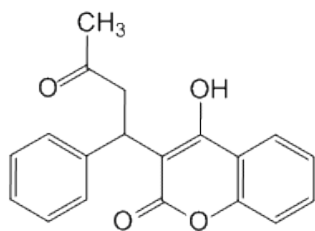


Рис. 33. Химическое строение варфарина

Варфарин нарушает биосинтез функциональных витамин К-зависимых белков (в том числе факторов свертывания) путем ингибирования витамин-К-эпоксиdreдуктазы (VKOR, рис. 34). Это ограничивает выработку карбоксилированных витамин К-зависимых белков (факторы II, VII, IX, X), которые контролируют

ют свертывание крови, кальцификацию сосудов, метаболизм костей и другие важные физиологические процессы.

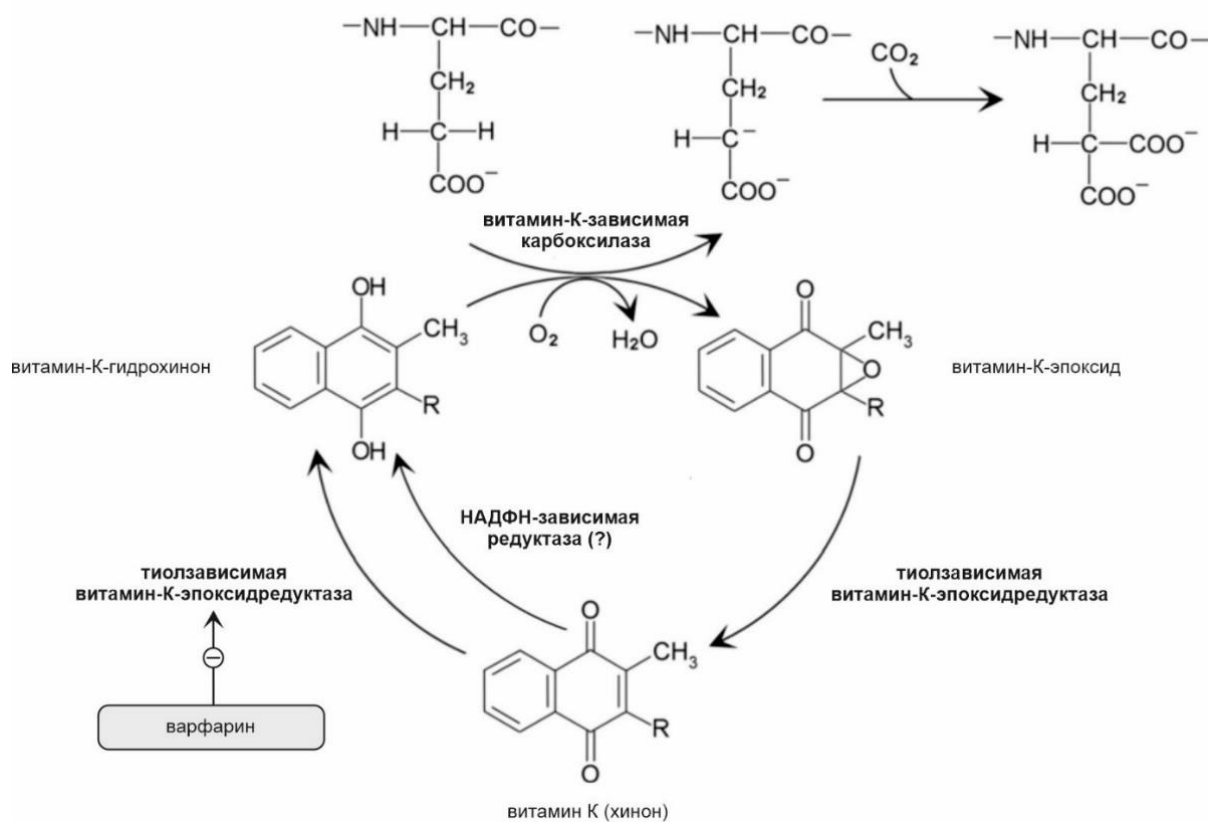


Рис. 34. Механизм действия варфарина

VKOR является интегральным мембранным белком эндоплазматического ретикулаума (ER). Генетические вариации VKOR значительно влияют на клинические дозы варфарина, затрудняя достижение желаемого антикоагулянтного эффекта. Около 30 мутаций в гене VKOR были выявлены у пациентов, которым требуются высокие дозы варфарина для достижения желаемой антикоагуляции. Эти мутации обуславливают резистентность к варфарину. Однако неясно, почему большинство этих мутаций значительно снижают сродство связывания варфарина с VKOR, но не влияют на связывание витамина К.

Считается, что другие факторы, кроме VKOR, играют важную роль в изменении эффективности варфарина. Например, генетическая изменчивость CYP2C9 (изофермент, метаболизирующий варфарин) также может обуславливать резистентность к варфарину.

Применяется внутрь (таблетки, содержащие по 2,5, 3 или 5 мг варфарина) для лечения и профилактики тромбозов и эмболии

2.3. Лекарственные средства, влияющие на фибринолиз

Физиологический баланс между коагуляционными и тромболитическими процессами в организме человека поддерживает здоровую систему кровообращения. Любые нарушения гемостатического баланса могут привести к кровотечению или тромботическим расстройствам.

Тромболитическая система человека представляет собой протеолитическую систему на основе ферментов, основной функцией которой является ограничение внутрисосудистого тромбоза и восстановление кровотока через закупоренные сосуды. Система тромболизиса включает в себя пламиноген плазмы и его активированную форму плазмин, фибриноген и его активный продукт фибрин, а также активаторы пламиногена, которые стимулируют превращение пламиногена в плазмин. Данная система также включает в себя ингибиторы тромболизиса, которые действуют на уровне пламина и активаторов пламиногена. *Пламиноген*, продуцируемый печенью, превращается в фибринолитический фермент *плазмин* с помощью *тканевого активатора пламиногена* или *урокиназы* (рис. 36).

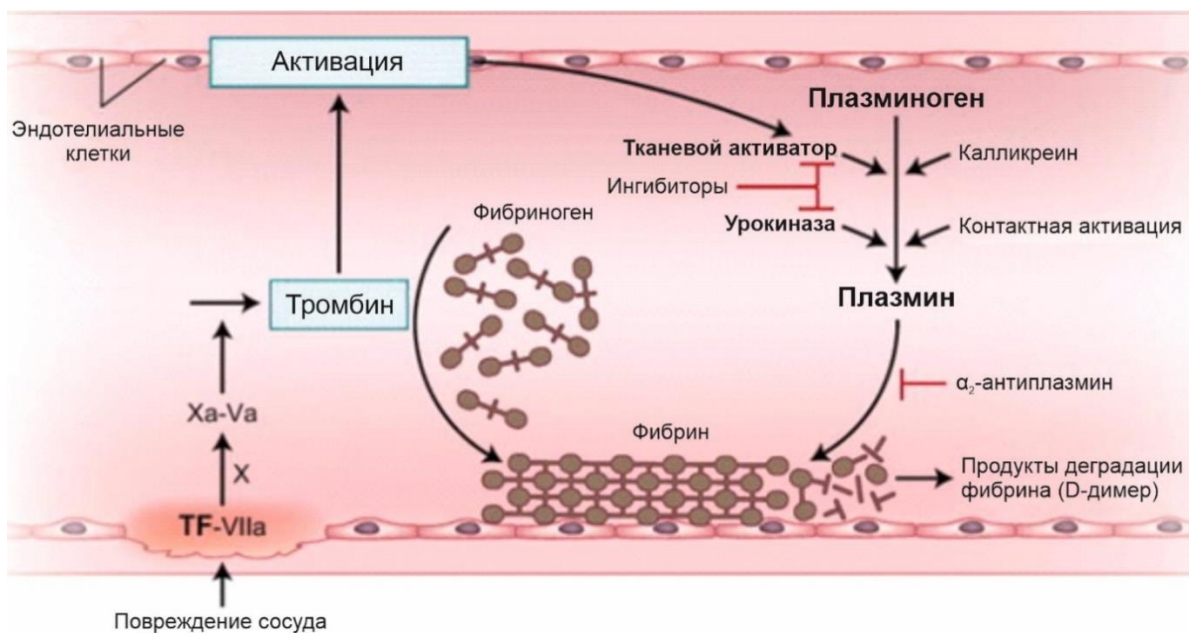


Рис. 36. Фибринолиз

Среди лекарственных средств, влияющих на фибринолиз, выделяют *фибринолитические средства (активаторы плазминогена)* и *ингибиторы фибринолиза*.

Фибринолитические средства

Прямыми активаторами плазминогена являются сериновые протеазы, которые прямо воздействуют на плазминоген, активируя его. Непрямые активаторы плазминогена не обладают какой-либо собственной ферментативной активностью. Они образуют стехиометрический комплекс 1:1 с плазмином или плазминогеном. Данный комплекс затем активирует другие молекулы плазминогена.

В зависимости от специфичности в отношении фибрина, активаторы плазминогена делятся на три поколения (таблица).

Таблица 8

Активаторы плазминогена

Наименование, способ активации плазминогена	Специфичность в отношении фибрина ¹ , иммуногенность
Первое поколение	
<i>Стрептокиназа</i> , непрямой	нет, иммуногенный
<i>Урокиназа</i> , прямой	нет
Второе поколение	
<i>Проурокиназа</i> , прямой	Да (+)
<i>Алтеплаза</i> , прямой	Да (++)
Третье поколение	
<i>Тенектеплаза</i> , прямой	Да (+++)
<i>Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы</i> , непрямой	Да (++++), иммуногенный

¹ Специфичность: (+) – низкая, (++) – умеренная, (+++) – высокая, (+++++) – очень высокая;

Стрептокиназа является микробным активатором плазминогена, продуцируемым несколькими штаммами β-гемолитических стрептококков группы С. Штамм *S. equisimilis* H46A (АТСС 12449), выделенный в 1945 году, был выбран из не-

скольких изолятов для продукции стрептокиназы, поскольку он давал наиболее активную форму этого активатора плазминогена. Более того, данный штамм менее привередлив при культивировании, чем большая часть стрептококков группы А, и его можно выращивать на полусинтетических средах. Рекомбинантную стрептокиназу получают из *E. coli*. Кроме того, *P. pastoris* способна продуцировать гликозилированную стрептокиназу с большей устойчивостью к протеолизу и стабильностью.

Стрептокиназа представляет собой одноцепочечный полипептид, который проявляет косвенное фибринолитическое действие, активируя циркулирующий плазминоген. Стрептокиназа, случайно открытая доктором Уильямом Смитом Тиллеттом в 1933 г., положила начало совершенно новому подходу в области сердечно-сосудистой медицины. Тромболитическая терапия изменила лечение сердечно-сосудистых заболеваний, во многом заменив необходимость хирургического вмешательства.

Стрептокиназа образует эквимольный комплекс со свободным плазминогеном, но, в отличие от стафилокиназы, стрептокиназа способна образовывать с ним ферментативно активный комплекс (рис. 37). Данный активированный комплекс затем катализирует превращение другой свободной молекулы плазминогена в активный плазмин.

Плазмин, обладая протеолитической ферментативной активностью, вызывает лизис нитей фибрина кровяных сгустков, деградацию фибриногена и других плазменных протеинов, в том числе V и VII факторов свертывания крови. Растворяет тромбы, действуя как на их поверхности, так и изнутри. Наиболее эффективна при свежих сгустках фибрина (до ретракции). Восстанавливает проходимость тромбированных кровеносных сосудов. Инактивируется циркулирующими в крови антителами. Терапевтические дозы обеспечивают необходимую фибринолитическую активность. Эффект достигает максимума через 45 мин, и гиперфибринолиз, постепенно снижаясь, сохраняется в течение нескольких часов, тромбиновое время остается пролонгированным еще в течение 24 ч за счет увеличения количества циркулирующих продуктов деградации фибриногена и фибрина.

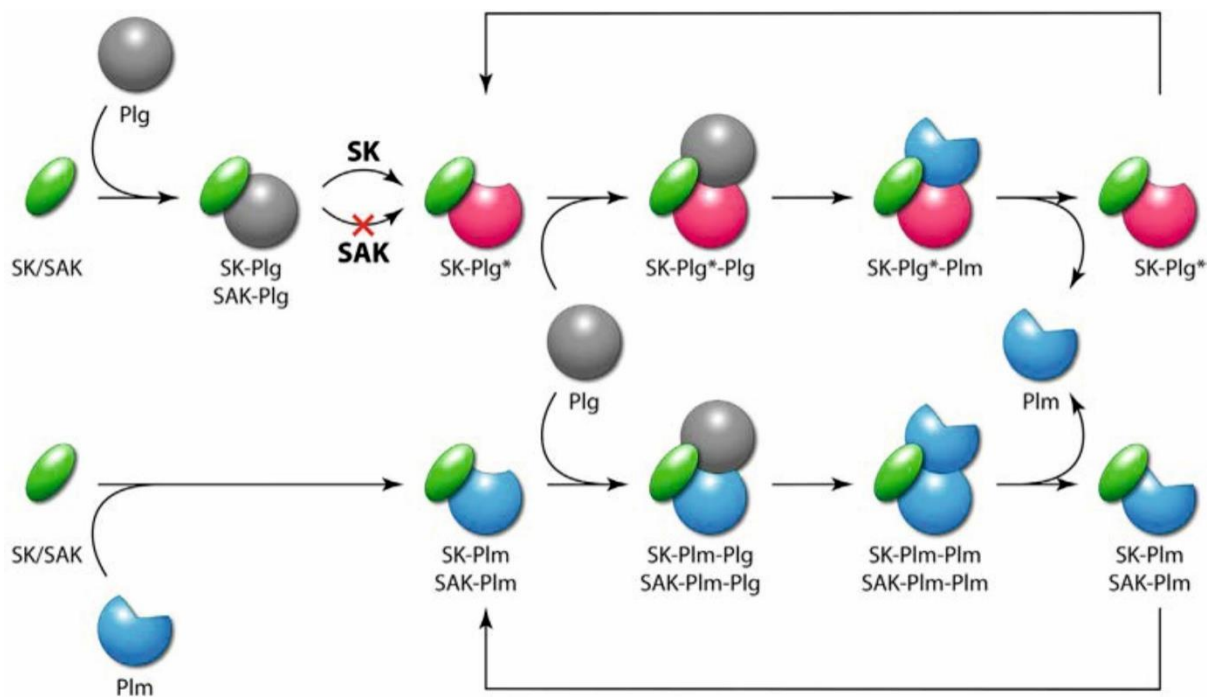


Рис. 37. Механизмы непрямого активации плазминогена
(по Mican J. и соавт., 2019).

SK – стрептокиназа, SAK – стафилокиназа,
Plg – плазминоген, Plm – плазмин

Применяется внутривенно и внутриаартериально (*Стрептокиназа, Эберкиназа (рекомбинантная стрептокиназа), Тромбофлюкс* – лиофилизаты по 750 и 1500 тыс. МЕ) при остром инфаркте миокарда (в течение первых 12 ч), ТЭЛА и её ветвей, артериальном тромбозе (острый, подострый и хронический), тромбозе периферических артерий, тромбозе вследствие диагностических и терапевтических процедур у детей, в том числе при катетеризации у новорожденных, тромбозе гемодиализного шунта, тромбозе при протезировании сердечных клапанов; хроническом облитерирующем эндартериите, хронических окклюзионных заболеваниях артерий, ретромбозе после операций на сосудах, облитерации артериовенозного шунта, окклюзии центральных сосудов сетчатки), тромбозе вен. Может использоваться для промывания внутривенных катетеров, в том числе для гемодиализа.

Урокиназа – сериновая протеаза, которая превращает плазминоген в плазмин и, таким образом, находит клиническое применение в качестве тромболитического агента. Этот активатор плазминогена был впервые обнаружен и выделен из мочи человека. Урокиназа продуцируется клетками почек. Эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки,

фибробласты, моноциты/макрофаги и некоторые злокачественные опухоли также могут продуцировать урокиназу. С целью производства лекарственного препарата урокиназу получают из культур неонатальных почечных клеток человека, которые продуцируют урокиназу в больших количествах (50-100 нг/мл).

Применяется внутривенно (*Урокиназа медак* – лиофилизат по 10, 50, 100 или 500 тыс. МЕ) при остром артериальном и венозном тромбозе, ТЭЛА и её ветвей, остром инфаркте миокарда в первые 3-6 ч, нестабильной стенокардии, тромбозе артериовенозного шунта, облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних и верхних конечностей, первичной гипертензии малого круга кровообращения.

Активаторы плазминогена первого поколения (стрептокиназа и урокиназа) активируют превращение свободного циркулирующего плазминогена в плазмин, но также разлагают фибриноген и другие факторы свертывания. Поскольку такие активаторы плазминогена приводят к деградации первичного ингибитора плазмина в кровотоке – α_2 -антиплазмина, свободный плазмин им больше не ингибируется. Следовательно, фибринолитические средства первого поколения вызывают такое системное фибринолитическое состояние, которое может осложниться кровотечением.

Движущей силой разработки активаторов плазминогена второго поколения явился тромболизис, нацеленный непосредственно на фибрин тромба.

Проурокиназа – это рекомбинантная, продуцируемая *E. coli*, негликозилированная форма одноименного фермента человека. Проурокиназа является истинным зимогеном с очень низкой внутренней активностью по сравнению с урокиназой. Характерной чертой проурокиназы является высокая избирательность действия (идет активация только фибрин-связанного плазминогена, имеющего другую конформацию по сравнению с циркулирующим плазминогеном) в области тромба, что значительно снижает риск возникновения кровотечений и других геморрагических осложнений, наблюдаемых при использовании тромболитиков 1-го поколения. В отличие от других зимогенов, фибрин усиливает индуцированную проурокиназой активацию плазминогена. Одноцепочечная молекула рекомбинантной проурокина-

зы под воздействием плазмина превращается в двухцепочечную молекулу урокиназы, которая, в отличие от одноцепочечной формы, значительно более активна в отношении связанного с фибрином плазминогена. Возникает цепная реакция взаимодействия рекомбинантной проурокиназы с фибрин-связанным плазминогеном, в результате которой фибриновый сгусток разрушается.

Применяется внутривенно (*Пууролаза*[®] – лиофилизат 2 млн. МЕ; *Гемаза*[®] – лиофилизат 5 тыс. МЕ) при остром инфаркте миокарда в первые 6 часов от момента развития заболевания (в качестве тромболитического средства). В офтальмологии для лечения гифемы, гемофтальма, преретинального, субретинального и интратретинального кровоизлияния; фибриноидного синдрома различного генеза; окклюзии центральной артерии сетчатки и ее ветвей; тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей; для профилактики спаечного процесса в послеоперационном периоде при антиглаукомных операциях.

Алтеплаза – это рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена – гликопротеин, который непосредственно активизирует превращение плазминогена в плазмин. Тканевой активатор плазминогена был впервые идентифицирован как агент, полученный из тканей животных, который может активировать плазминоген, и был назван «фибринокиназа». В 1979 г. Rijken и его коллеги выделили первую высокоочищенную форму тканевого активатора плазминогена из ткани матки человека. Они же установили тот факт, что тканевой активатор плазминогена синтезируется эндотелиальными клетками сосудов и секретруется в кровоток. Высвобождение бывает обоих типов, то есть конститутивное и опосредованное рецептором, происходящее в ответ на действие факторов каскада коагуляции, таких, как фактор Ха и тромбин. Кроме того, скорость синтеза может быть повышена за счет брадикинина, субстанции P, TNF-α, десмопрессина и снижена в присутствии плазмина.

После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системе циркуляции. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению сгустка фибрина. В отличие от проурокиназы, одноцепочечный тканевой активатор плазминоге-

на обладает значительной ферментативной активностью и не является истинным зимогеном.

Применяется внутривенно (*Актилизе*[®], *Ревелиза*[®] – лиофилизаты по 50 мг) для тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда; при массивной ТЭЛА, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; ишемическом инсульте в остром периоде.

Активаторы плазминогена третьего поколения включают в себя модифицированные молекулы тканевого активатора плазминогена, которые были разработаны для улучшения структурных и функциональных свойств, таких как более длительный период полураспада, устойчивость к ингибиторам, безопасность и повышенная эффективность наряду с повышенной специфичностью к фибрину. Этот класс активаторов плазминогена также включает новую молекулу бактериального (стафилокиназа) происхождения.

Тенектеплаза – рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена, является производным естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках.

Тенектеплаза связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба. В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена тенектеплаза обладает более высоким сродством к фибрину и устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.

Применяется внутривенно (*Метализе*[®] – лиофилизаты по 40 или 50 мг) для тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда.

Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы – это одноцепочечный полипептид 15,5 кДа (136 остатков), который секретируется некоторыми штаммами *S. aureus*.

Подобно стрептокиназе, стафилокиназа образует стехиометрический комплекс 1:1 с плазмином или плазминогеном (рис. 37). При этом, в отличие от стрептокиназы, комплекс плазминоген-стафилокиназа неактивен и не способен осуществлять акти-

вацию других молекул плазминогена. Образование комплекса стафилокиназа-плазмин происходит значительно легче, поскольку стафилокиназа имеет в 160 раз более высокое сродство к плазмину, чем к плазминогену. Комплекс стафилокиназа-плазмин катализирует превращение молекул плазминогена в плазмин.

Применяется внутривенно (*Фортелизин*[®] – лиофилизат 5 мг, или 745 000 МЕ) для тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда.

Ингибиторы фибринолиза

Ингибиторы фибринолиза угнетают фибринолиз путем конкурентного торможения плазминоген-активирующего фермента и угнетения образования плазмина или за счет комплексования с плазмином (апротинин). Независимо от механизма ингибирования фибринолиза они оказывают специфическое кровоостанавливающее действие при различных патологических состояниях, при которых повышена фибринолитическая активность крови и тканей, а также при хирургических операциях.

Аминокапроновая кислота является синтетическим аналогом лизина (рис. 38). Она ингибирует фибринолиз, конкурентно насыщая лизин-связывающие рецепторы, благодаря которым плазминоген (плазмин) связывается с фибриногеном (фибрином).

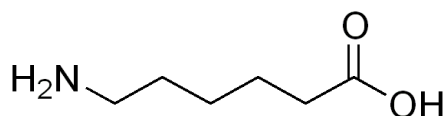


Рис. 38. Химическое строение аминокапроновой кислоты

Аминокапроновая кислота также ингибирует биогенные полипептиды-кинины (тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы, тканевых киназ на фибринолиз), нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров. Обладает противоаллергической активностью, усиливает детоксицирующую функцию печени, угнетает антителообразование.

Поскольку аминокапроновая кислота быстро выводится с мочой, ее необходимо вводить внутривенно в виде инфузии для поддержания терапевтического уровня.

Применяется внутривенно (растворы 50 мг/мл) при кровотечениях, связанных с гиперфибринолизом, гипо- и афибриногенемией; кровотечениях при хирургических вмешательствах на органах, богатых активаторами фибринолиза (головном и спинном мозге, легких, сердце, сосудах, щитовидной и поджелудочной железах, предстательной железе); при заболеваниях внутренних органов с геморрагическим синдромом; при преждевременной отслойке плаценты, длительной задержке в полости матки мертвого плода, осложненном аборте; для предупреждения вторичной гипофибриногенемии при массовых переливаниях консервированной крови.

Транексамовая кислота представляет собой синтетический аналог лизина (рис. 39). Как и аминокaproновая кислота, она ингибирует превращение плазминогена в плазмин путем предотвращения связывания плазминогена с молекулой фибрина.

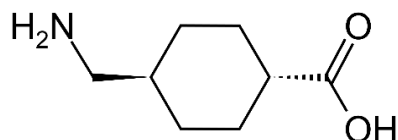


Рис. 39. Химическое строение транексамовой кислоты

Транексамовая кислота также напрямую ингибирует активность плазмина, хотя и в более высоких дозах. Транексамовая кислота ингибирует расщепление фибрина, тем самым снижая риск кровоизлияния. Она также блокирует связывание α_2 -антиплазмина и ингибирует воспалительные реакции. По сравнению с аминокaproновой кислотой транексамовая кислота в 10 раз более эффективна. Обладает также противовоспалительным, противоаллергическим, противоинфекционным и противоопухолевым действиями за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. В эксперименте подтверждена собственная анальгетическая активность транексамовой кислоты, а также потенцирующий эффект в отношении анальгетической активности опиатов.

Транексамовую кислоту можно вводить внутрь или внутривенно. При оральном применении биодоступность варьирует в пределах 30-50%.

Применяется внутрь (таблетки, капсулы по 250 или 500 мг) и внутривенно (растворы 50 или 100 мг/мл) для краткосрочного лечения кровотечений, связанных с повышенным фибринолизом, при патологических состояниях: простатэктомия, оперативные вмешательства на мочевом пузыре, меноррагия, носовое кровотечение, конизация шейки матки, травматическая гифема (кровоизлияние в переднюю камеру глаза); для профилактики и лечения кровотечений у пациентов с гемофилией, которые подвергаются малому оперативному вмешательству (в том числе экстракция зуба); при наследственном ангионевротическом отеке (профилактика обострений заболевания); кровотечения при беременности.

Аминометилбензойная кислота представляет собой синтетический аналог лизина (рис. 40). Как и другие представители данной группы препаратов ингибирует превращение плазминогена в плазмин путем предотвращения связывания плазминогена с молекулой фибрина.

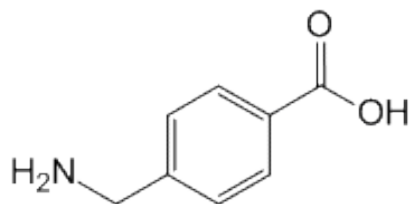


Рис. 40. Химическое строение аминометилбензойной кислоты

Применяется внутривенно и внутримышечно (**ПАМБА**, **Ам-бен** – растворы 10 мг/мл) при кровотечениях, обусловленных гиперфибринолизом: маточные, легочные, почечные, периоперационные; в гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома, при циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагическом синдроме тромбоцитопенического происхождения; для предупреждения развития вторичной гипофибриногемии при массивных переливаниях консервированной крови.

Апротинин является ингибитором протеазы, выделенным из бычьего легкого, и состоит из 58 аминокислот с молекулярной массой 6512 дальтон. Молекулярная структура сходна с ингибитором пути тканевого фактора.

Апротинин является ингибитором протеазы широкого спектра действия, который обратимо образует комплексы с активным остатком серина в различных протеазах в плазме и обратимо ин-

гибирует трипсин, калликреин, плазмин, эластазу и является наиболее мощным антифибринолитическим агентом. Помимо прямых эффектов на систему коагуляции, апротинин также ингибирует рецептор тромбина, активируемый протеазой-1, участвующий как в коагуляции, так и в воспалении. Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения и активации свертывания, вызванной контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина способствует минимизации нарушений в системах свертывания и фибринолиза.

Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, возникающую при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин, и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.

Апротинин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Уменьшает потерю гликопротеинов Ib, IIb, IIIa тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов гранулоцитами.

Применяется внутривенно (*Гордокс*[®] – раствор 10 тыс. каллекреин-ингибирующих единиц в 1 мл; *Контрикал*[®] – лиофилизат 10 тыс. антитрипсиновых единиц) для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения у взрослых пациентов. Применяется также ингаляционно (*Аэрус*[®] – дозированный аэрозоль, содержащий в 1 дозе 85 каллекреин-ингибирующих единиц) с целью лечения инфекционных заболеваний дыхательных путей вирусной этиологии (грипп и другие ОРВИ). Лечебное действие достигается за счет противовоспалительного эффекта и способности апротинина ингибировать протеолиз вирусных белков, необходимый для репликации вируса.

2.4. Гемостатические средства

Гемостатические средства можно разделить на средства для местного и для системного применения. В настоящем разделе не рассматриваются ингибиторы фибринолиза, поскольку их гемостатический эффект достигается не за счет усиления коагуляции и агрегации, а за счет торможения фибринолиза.

Кровоостанавливающие агенты для местного применения дополнительно можно условно разделить на *пассивные* и *активные*. Пассивные гемостатические агенты обычно состоят из коллагена, целлюлозы и желатина, которые способствуют агрегации тромбоцитов. К данной группе относится комбинированный лекарственный препарат *Губка гемостатическая коллагеновая*, который представляет собой *борную кислоту* и *нитрофура*л, адсорбированные на *коллагеновой губке*. Помимо местного гемостатического действия за счет стимуляции агрегации тромбоцитов данный лекарственный препарат обладает противомикробным эффектом благодаря борной кислоте и нитрофуралу.

Препарат применяется местно для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений из синусов твердой оболочки мозга, костномозгового канала, альвеолярной лунки после удаления зуба, паренхиматозных органов (в частности, после резекции печени), ложа желчного пузыря после холецистэктомии.

Среди пассивных гемостатических агентов коллаген является одним из наиболее широко используемых из-за его биосовместимости, биоразлагаемости и слабой антигенности. *Коллагеновая губка с диоксометилтетрагидропиримидином* зарегистрирована под торговым наименованием *Метуракол* и помимо местного гемостатического действия ускоряет процессы клеточной регенерации в ране. Применяется местно при вяло гранулирующих ранах и язвах различного генеза, поверхностных ожогах кожи. *Губка антисептическая с канамицином* в качестве гемостатической основы содержит желатин. Помимо желатина, в состав препарата входят *канамицина сульфат*, *фурацилин*, *кальция хлорид*, *сульфанол НП-3*, которые усиливают местное гемостатическое действие и дополнительно придают антибактериальные свойства.

Схожими эффектами обладает препарат *Желпластан*, который состоит из *желатина, канамицина* (в форме моносульфата), *сухой плазмы крови крупного рогатого скота* и представляет собой порошок для местного применения. Используется для достижения гемостаза и «склеивания» тканей, особенно при обширных повреждениях паренхиматозных органов (например печень, селезенка, почки), а также при открытых костно-мышечных повреждениях.

Активные гемостатические средства для местного применения включают в свой состав тромбин, который способен влиять на каскад свертывания крови путем участия в активации факторов I (фибриноген), V, VIII, XI и XIII.

Фибриноген и *тромбин*, адсорбированные на *коллагеновой губке*, в составе лекарственного препарата *Тахокомб*[®] применяются для улучшения местного гемостаза, обеспечения соединения тканей, укрепления швов в сосудистой хирургии, тогда, когда результаты стандартных методов недостаточны; для создания герметичности при операциях на легких.

Гемостатический препарат для местного применения *Полигемостат*[®] эффективен при травматических капиллярных, венозных и смешанных кровотечениях. Лекарственный препарат включает в себя *аминокапроновую кислоту, хлоргексидина биглюконат, дуба коры экстракт, тысячелистника экстракт, крапивы экстракт, зверобоя экстракт и хвоща полевого экстракт, кальция альгинат*. Частицы альгината кальция обладают высокой сорбционной способностью, а также обеспечивают необходимую концентрацию ионов кальция в раневой зоне. Они являются основой для образования тромба. Экстракт коры дуба обеспечивает коагуляцию белков плазмы и оказывает противовоспалительное действие. При контакте с раневой поверхностью альгинат кальция и дубильные вещества коры дуба обеспечивают быстрое образование тромба, тем самым останавливая кровотечение. Экстракты крапивы, тысячелистника, зверобоя и хвоща активизируют репаративные процессы в ране. Хлоргексидин является антисептиком и способствует некоторому снижению риска развития инфекции в ране. Аминокапроновая кислота, угнетая фибринолиз, предотвращает вторичное кровотечение.

В качестве вспомогательного средства для поддержания гемостаза при хирургических операциях в случаях, когда стандартные хирургические методы недостаточно эффективны, в том числе для поддержания гемостаза при наложении швов при оперативных вмешательствах на сосудах и герметизации швов на твердых мозговых оболочках, в виде хирургического клея применяется препарат *Ивисел*[®], который содержит в качестве действующего вещества **фибриноген человеческий** и **тромбин человеческий**.

Гемостатические средства для резорбтивного действия разделяют на две группы – *средства, стимулирующие агрегацию тромбоцитов*, и *средства, стимулирующие коагуляционный гемостаз*.

К средствам, повышающим агрегацию тромбоцитов, относятся **серотонин** и **этамзилат**.

Серотонин (рис. 41) стимулирует агрегацию тромбоцитов, активируя 5-НТ₂-рецепторы и мобилизуя ионы Ca²⁺ из депо. Вклад в проагрегантное действие серотонина вносит его способность вызывать сокращение периферических сосудов, активируя 5-НТ₂-рецепторы сосудов.

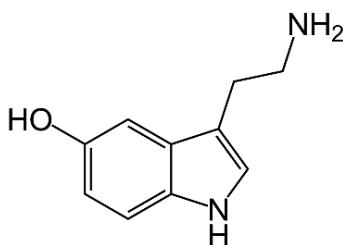


Рис. 41. Химическое строение серотонина

Применяется внутривенно и внутримышечно (*Динамон*[®] – раствор 10 мг/мл) при геморрагическом синдроме, в том числе болезни Верльгофа, на фоне лечения цитостатиками, при злокачественных новообразованиях; гипо- и апластической анемии, тромбоцитопении, геморрагическом васкулите.

Этамзилат представляет собой 2,5-дигидроксибензол-сульфоновую кислоту с диэтиламиноом (рис. 42).

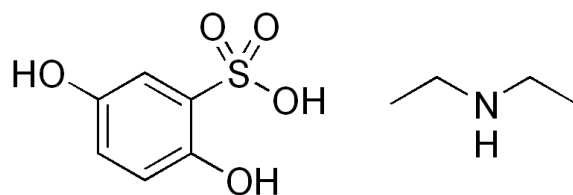


Рис. 42. Химическое строение этамзилата

Он стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Активирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшает кровоточивость.

Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию, практически не влияя на уровень фибриногена и протромбиновое время.

Обладая антигиалуронидазной активностью и стабилизируя аскорбиновую кислоту, препятствует расщеплению и способствует образованию в сосудистой стенке мукополисахаридов с большой молекулярной массой, повышает резистентность капилляров, уменьшает их хрупкость, нормализует проницаемость при патологических процессах. Уменьшает выход жидкости и диapedез форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию. Блокирует сборку комплекса, который запускает передачу сигналов фактора роста фибробластов на клеточном уровне, что способствует уменьшению неоангиогенеза.

Применяется внутрь в таблетках (по 250 мг), а также в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения (125 мг/мл) с целью профилактики и остановки кровотечений: паренхиматозных и капиллярных кровотечений, в т.ч. травматических, в хирургии при операциях на хорошо васкуляризированных органах и тканях, при оперативных вмешательствах в стоматологической (удаление кист, гранулем, экстракция зубов и др.), урологической (простатэктомия и др.), офтальмологической (кератопластика, удаление катаракты, противоглаукомные операции и другие оперативные вмешательства), отоларингологической практике (тонзиллэктомия, микрохирургические операции на ухе и др.); кишечного, почечного, легочного кровотечения, метро- и меноррагии при фиброме, вторичных кровотечений на фоне тромбоцитопении и тромбоцитопатии, гипокоагуляции. Приме-

няется при гематурии, внутричерепном кровоизлиянии (в т.ч. у новорожденных и недоношенных детей), носовых кровотечениях при артериальной гипертензии, лекарственных кровотечениях (если они не вызваны антикоагулянтами), геморрагическом васкулите, геморрагическом диатезе (в т.ч. болезнь Верльгофа, Виллебранда-Юргенса, тромбоцитопатия), заболеваниях сосудов с геморрагическим синдромом, диабетической микроангиопатии (геморрагическая диабетическая ретинопатия, повторное кровоизлияние в сетчатку, гемофтальм).

Коагуляционный гемостаз стимулируют синтетический аналог витамина К и препараты, содержащие факторы свертывания крови.

Менадиона натрия бисульфит – полициклический ароматический кетон, основой которого является 1,4-нафтохинон (рис. 43). Менадиона натрия бисульфит является синтетическим водорастворимым аналогом витамина К.

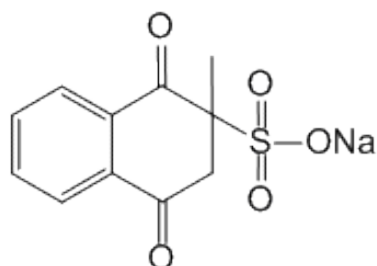


Рис. 43. Химическое строение менадиона натрия бисульфита

Является провитамином К. Субстратно стимулирует витамин-К-редуктазу, активирующую витамин К и обеспечивающую его участие в печеночном синтезе К-витамин-К-зависимых плазменных факторов гемостаза – II, VII, IX и X (рис. 34). После внутримышечного введения легко и быстро всасывается. Пройдя цикл метаболической активации, окисляется до диоловой формы. Эффект проявляется через 12-18 ч после внутримышечного введения.

Применяется внутрь (*Викасол* – таблетки по 15 мг) и внутримышечно (*Викасол* – раствор 10 мг/мл) при кровоточивости (кровотечениях) на фоне гипопротромбинемии: обтурационная желтуха, гепатит, паренхиматозные и капиллярные кровотечения при ранениях, хирургических операциях, язвенной и лучевой болезни; при геморроидальных, маточных, легочных и длительных но-

совых кровотечениях; при геморрагических явлениях у недоношенных; при передозировке варфарина и аценокумарола.

Препараты, содержащие факторы свертывания крови, получают путем очищения человеческого фактора свертывания крови, который получают из свежзамороженной плазмы крови доноров, или путем рекомбинантных технологий.

Для профилактики и лечения нарушений свертывания крови, вызванных изолированной наследственной недостаточностью фактора VII внутривенно вводится **фактор свертывания крови VII** – один из витамин К-зависимых факторов нормальной человеческой плазмы, компонент внешнего пути системы свертывания крови, который производят из свежзамороженной человеческой плазмы (*Фактор VII* – лиофилизат 600 МЕ).

Применение препаратов факторов свертывания крови приготовленных из свежзамороженной человеческой плазмы доноров связано с рядом особенностей. При таком способе производства существует риск заражения пациента вирусом, содержащимся в плазме донора, для преодоления этого все подобные препараты проходят несколько этапов вирусной инактивации. Кроме того, всегда существует зависимость от наличия донорской плазмы для производства плазматических факторов.

Рекомбинантная технология позволяет снизить риск заражения вирусной инфекцией и сделать препарат более доступным для пациентов, избегая риска возможной его нехватки, связанной с дефицитом донорской плазмы. **Эптаког альфа (активированный)** – рекомбинантный активированный фактор свертывания крови VII. Механизм действия заключается в усиленном местном образовании факторов Ха, тромбина, фибрина (рис. 25). В терапевтических дозах эптаког альфа (активированный) напрямую, независимо от тканевого фактора, активирует FX на поверхности активированных тромбоцитов, локализованных в зоне повреждения. Это приводит к образованию из протромбина тромбина в большом количестве независимо от тканевого фактора.

Эптаког альфа вводится внутривенно (*НовоСэвен*[®] – лиофилизаты 1, 2 или 5 мг) для остановки кровотечений и профилактики их развития, а также при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингиби-

тора к факторам VIII или IX; с врожденным дефицитом фактора VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к GPIIb-IIIa и рефрактерностью в настоящем и прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Для лечения и профилактики кровотечений у больных гемофилией А (врожденная недостаточность фактора VIII) внутривенно используются высокоочищенный человеческий **фактор свертывания крови VIII**, и **фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда**, которые получают из свежесзамороженной плазмы крови доноров. Фактор VIII играет важную роль в каскаде свертывания крови. VIIIa выполняет роль кофактора сериновой протеазы IXa. Мембраносвязанный комплекс VIIIa-IXa катализирует превращение X в его активную форму Xa (рис. 25). VIIIa может связываться с IXa в крови, при этом сборка комплекса VIIIa-IXa на поверхности активированных тромбоцитов повышает каталитическую эффективность IXa более чем в 100 000 раз.

Октоког альфа (*Адвейт*[®] – лиофилизаты 250, 500, 1000 или 1500 ME) – рекомбинантный фактор свертывания крови VIII, который является гликопротеином с аминокислотной последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII. Препарат получен на основе генетически модифицированных клеток яичников китайского хомячка, в которые встроены гены FVIII человека.

Мороктоког альфа (*Рефакто АФ* – лиофилизаты 250, 500, 1000 или 2000 ME) – это рекомбинантный VIII с удаленным В-доменом. Функциональные характеристики мороктокога альфа сходны с таковыми у эндогенного VIII. Применяется для лечения и профилактики кровотечений у пациентов любого возраста, в т.ч. новорожденных, с гемофилией А.

Рекомбинантным фактором VIII, изготовленным без добавления каких-либо белков человеческого или животного происхождения, является **туроктоког альфа** (*НовоЭйт*[®] – лиофилизаты 250, 500 и 1000 ME).

Существует пролонгированная форма рекомбинантного фактора VIII с удаленным В-доменом, ковалентно связанным с Fc доменом человеческого иммуноглобулина G₁ (IgG₁) – **эфмороктоког альфа** (*ЭЛОКТЕЙТ* – лиофилизаты от 250 до 3000 ME). Fc

домен IgG₁ связывается с неонатальным Fc-рецептором. Этот рецептор экспрессируется в течение всей жизни и представляет собой часть естественного пути защиты иммуноглобулинов от лизосомной деградации путем повторного включения данных белков в циркуляцию, что приводит к удлинению периода полувыведения.

Пролонгированным действием также обладает **симоктоког альфа** (*Нувик* – лиофилизат 250, 500, 1000 или 2000 МЕ) – фактор свертывания крови VIII человеческий рекомбинантный), не содержит В-домен. Он представляет собой высокоочищенный белок, который производят при помощи технологии рекомбинантной ДНК из клеточной линии эмбриональной почки человека.

Для лечения и профилактики кровотечений, у больных гемофилией В (обусловлена дефицитом плазменного фактора свертывания IX), в том числе при проведении экстренного или планового хирургического вмешательства, внутривенно вводится **фактор свертывания крови IX** (*Мононайн*[®], *Аимафикс* – лиофилизаты 500 или 1000 МЕ; *Агемфил В* – лиофилизат 250 МЕ; *Октанайн Ф (фильтрованный)* – лиофилизат 250, 500 или 1000 МЕ; *Репленин-ВФ* – лиофилизат 500 МЕ; *Иммунин* – лиофилизат 600 или 1200 МЕ) – очищенный концентрат фактора IX свертывания крови, который получают из пула свежезамороженной плазмы крови доноров. Применяя технологии рекомбинантной ДНК, с использованием линии клеток яичников китайского хомячка, производится рекомбинантный FIX – **нонаког альфа** (*Иннонафактор*[®] – лиофилизат 250, 500 или 1000 МЕ) и **нонаког гамма** (*Риксубис* – лиофилизат от 250 до 3000 МЕ). Структурные и функциональные свойства рекомбинантного фактора свертывания крови IX сходны с эндогенным фактором IX. Оба препарата вводятся внутривенно.

В случае, если необходимо выполнить профилактику кровотечения или для остановки кровотечения при оперативных вмешательствах у пациентов с приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, например при их дефиците, вызванном лечением антагонистами витамина К или их передозировкой а также у пациентов с врожденным дефицитом одного из К-зависимых факторов свертывания (в тех случаях, когда моно-

компонентный препарат дефицитного фактора не доступен) внутривенно вводится комбинированный препарат с международным непатентованным наименованием **факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [протромбиновый комплекс]**.

Для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с одиночной или множественной недостаточностью фактора IX (гемофилия В, болезнь Кристмаса), фактора II (протромбиновая недостаточность), или фактора X (недостаточность Стьюарта-Проуэрта) внутривенно вводится лекарственный препарат, содержащий **факторы свертывания крови II, IX и X в комбинации**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кровь представляет собой сложную систему, состояние которой определяет функционирование органов и систем всего организма. Это, с одной стороны, определяет широкий перечень заболеваний, которые являются показаниями для назначения средств, влияющих на систему крови, с другой стороны – накладывает ответственность на врача за правильное их назначение и мониторинг терапии.

Динамичное развитие классов гематотропных препаратов повышает эффективность и безопасность лекарственной терапии и позволяет сохранить качество жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПОКАЗАНИЯМИ К ПРИМЕНЕНИЮ ЦИАНОКОБАЛАМИНА ЯВЛЯЮТСЯ
 - 1) лейкопения
 - 2) гиперхромная анемия
 - 3) заболевания печени (гепатиты)
 - 4) пеллагра
 - 5) пернициозная анемия
 - 6) невриты
2. С ЦЕЛЬЮ СТИМУЛЯЦИИ ТРОМБОЦИТОПОЭЗА ПРИМЕНЯЮТСЯ
 - 1) филграстим
 - 2) ромиплостим
 - 3) эпоэтин альфа
 - 4) элтромбопаг
 - 5) эптифибатид
3. ЦИАНОКОБАЛАМИН
 - 1) относится к веществам группы витамина В₁₂
 - 2) применяется при злокачественной анемии
 - 3) имеет стероидную структуру
 - 4) применяется при лейкопении
 - 5) обладает антиагрегантным действием
4. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА ЭФФЕКТИВНЫ ПРИ
 - 1) злокачественной анемии
 - 2) острой кровопотере
 - 3) гипохромной анемии
 - 4) лейкопении
 - 5) анемиях беременных
 - 6) хронических кровотечениях
5. ПРИЕМ ВНУТРЬ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА МОЖЕТ СОПРОВОЖДАТЬСЯ
 - 1) диареей
 - 2) запорами
 - 3) болью в эпигастральной области
 - 4) нарушением мозгового кровообращения
 - 5) снижением зрения

6. ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
 - 1) обладает противовоспалительным действием
 - 2) необходима для синтеза гликогена
 - 3) хорошо растворима в воде
 - 4) является кофактором в синтезе нуклеиновых кислот
 - 5) синтезируется кишечной микрофлорой
7. ВСАСЫВАНИЮ ЖЕЛЕЗА СПОСОБСТВУЮТ
 - 1) аскорбиновая кислота
 - 2) хлористоводородная кислота
 - 3) растительные полифенолы
 - 4) витамин В₁₂
 - 5) внутренний фактор Касла
8. ПРЕПАРАТЫ ЖЕЛЕЗА
 - 1) необходимы для образования гемоглобина
 - 2) необходимы для синтеза азотистых оснований нуклеиновых кислот
 - 3) применяются при гиперхромных анемиях
 - 4) применяются при гипохромных анемиях
9. ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА
 - 1) является антагонистом витамина В₁₂
 - 2) превращается в фолиевую кислоту
 - 3) входит в состав гемоглобина
 - 4) назначается при макроцитарной анемии
 - 5) поступает в организм с пищей
10. ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ (ПЕРНИЦИОЗНОЙ) АНЕМии НАЗНАЧАЮТ:
 - 1) цианокобаламин
 - 2) метилурацил
 - 3) фолиевую кислоту
 - 4) аскорбиновую кислоту
 - 5) витамин В₁₂
11. СТИМУЛИРУЮТ ЭРИТРОПОЭЗ
 - 1) железа закисного сульфат
 - 2) цианокобаламин
 - 3) тиклопидин
 - 4) эпоэтин альфа

- 5) кислота фолиевая
- 6) кислота ацетилсалициловая

12. УКАЖИТЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЛЕЙКОПОЭЗА

- 1) молграмостим
- 2) филграстим
- 3) эпоэтин альфа
- 4) эпоэтин бета
- 5) тиклопидин
- 6) ромиплостим

13. ПРЕПАРАТЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА В ОТЛИЧИЕ ОТ ГЕПАРИНА НАТРИЯ

- 1) обладают низкой биодоступностью
- 2) в большей степени угнетают активность Ха фактора, чем протромбина
- 3) действуют короче
- 4) не вызывают тромбоцитопению
- 5) могут применяться перорально
- 6) можно применять совместно с ангиагрегантами

14. КОНКУРЕНТНЫМИ АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) викасол
- 2) гепарин натрия
- 3) варфарин
- 4) дабигатрана этексилат
- 5) аценокумарол

15. ИНГИБИРУЕТ ЦИКЛООКСИГЕНАЗУ

- 1) дабигатрана этексилат
- 2) тикагрелор
- 3) ацетилсалициловая кислота
- 4) эноксапарин
- 5) пентоксифиллин

16. P₂Y₁₂-РЕЦЕПТОРЫ БЛОКИРУЕТ

- 1) эптифибатид
- 2) тикагрелор
- 3) прасугрел

- 4) дипиридамо́л
- 5) ацетилсалици́ловая кислота

17. НЕ ТРЕБУЕТ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ

- 1) тикагрелор
- 2) прасугрел
- 3) клопидогрел
- 4) ацетилсалици́ловая кислота
- 5) дабигатрана этексилат

18. СПОСОБСТВУЕТ НАКОПЛЕНИЮ АДЕНОЗИНА В КЛЕТКЕ

- 1) ацетилсалици́ловая кислота
- 2) дипиридамо́л
- 3) клопидогрел
- 4) фондапаринукс натрия
- 5) тикагрелор

19. КЛОПИДОГРЕЛ ПРЕВРАЩАЕТСЯ В АКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ С ПОМОЩЬЮ РЯДА ФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P450, КРОМЕ

- 1) CYP2C19
- 2) CYP1A1
- 3) CYP2B6
- 4) CYP2C9
- 5) CYP3A4

20. К НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) гепарин натрия
- 2) надропарин кальция
- 3) эноксапарин натрия
- 4) далтепарин натрия
- 5) варфарин

21. АНТИКОАГУЛЯНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОПОСРЕДОВАНО ЧЕРЕЗ АНТИТРОМБИН III У ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

- 1) гепарин натрия
- 2) фондапаринукс натрия
- 3) ривароксабан
- 4) бивалирудин
- 5) варфарин

22. СПОСОБЕН ВЫЗЫВАТЬ ИММУННУЮ ТРОМБОЦИТОПЕНИЮ

- 1) гепарин натрия
- 2) фондапаринукс натрия
- 3) эноксапарин натрия
- 4) далтепарин натрия
- 5) надропарин кальция

23. ПРИМЕНЯЕТСЯ ТОЛЬКО ВНУТРЬ

- 1) варфарин
- 2) гепарин натрия
- 3) надропарин кальция
- 4) ривароксабан
- 5) дабигатрана этексилат

24. ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ, ВЫЗВАННЫХ
ПЕРЕДОЗИРОВКОЙ ГЕПАРИНА, ПРИМЕНЯЕТСЯ

- 1) аценокумарол
- 2) бивалирудин
- 3) идаруцизумаб
- 4) протамина сульфат
- 5) надропарин кальция

25. К АКТИВАТОРАМ ПЛАЗМИНОГЕНА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ
ОТНОСИТСЯ

- 1) стрептокиназа
- 2) алтеплаза
- 3) урокиназа
- 4) тенектеплаза
- 5) проурокиназа

26. К АКТИВАТОРАМ ПЛАЗМИНОГЕНА ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ
ОТНОСЯТСЯ

- 1) стрептокиназа
- 2) алтеплаза
- 3) урокиназа
- 4) тенектеплаза
- 5) проурокиназа

27. К ПРЯМЫМ АКТИВАТОРАМ ПЛАЗМИНОГЕНА ОТНОСЯТСЯ

- 1) проурокиназа
- 2) алтеплаза
- 3) тенектеплаза
- 4) рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы
- 5) стрептокиназа

28. К АКТИВАТОРАМ ПЛАЗМИНОГЕНА ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ ОТНОСЯТСЯ

- 1) стрептокиназа
- 2) алтеплаза
- 3) урокиназа
- 4) тенектеплаза
- 5) проурокиназа

29. ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА

- 1) ингибирует превращение плазминогена в плазмин
- 2) катализирует превращение плазминогена в плазмин
- 3) потенцирует способность антитромбина III нейтрализовать фактор Ха
- 4) блокирует аденозиновые рецепторы
- 5) ингибирует циклооксигеназу первого типа

30. К СРЕДСТВАМ, ПОВЫШАЮЩИМ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ, ОТНОСЯТСЯ

- 1) серотонин
- 2) апротинин
- 3) апиксабан
- 4) бивалирудин
- 5) этамзилат

31. МЕНАДИОНА НАТРИЯ БИСУЛЬФИТ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) рекомбинантным активированным фактором свертывания крови VII
- 2) водорастворимым синтетическим аналогом витамина K₃
- 3) прямым ингибитором активированного фактора X
- 4) блокатором IIb/IIIa рецепторов
- 5) прямым ингибитором активированного фактора II

32. К РЕКОМБИНАНТНЫМ ФАКТОРАМ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII ОТНОСЯТСЯ

- 1) октоког альфа
- 2) эптаког альфа
- 3) нонаког альфа
- 4) туроктоког альфа
- 5) эфмороктоког альфа

33. ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII ОБЛАДАЮТ

- 1) эфмороктоког альфа
- 2) симоктоког альфа
- 3) туроктоког альфа
- 4) мороктоког альфа
- 5) октоког альфа

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

№ задания	№ ответа	№ задания	№ ответа	№ задания	№ ответа
1	2, 3, 5, 6	12	1, 2	23	1, 4,5
2	2, 4	13	24	24	4
3	1, 2	14	3, 5	25	4
4	3, 5, 6	15	3	26	2, 5
5	2, 3	16	2, 3	27	1, 2, 3
6	4, 5	17	1,4	28	1, 3
7	1, 2	18	2	29	1
8	1, 4	19	2	30	1, 5
9	2, 4, 5	20	2, 3, 4	31	2
10	1, 3, 5	21	1, 2	32	1, 4, 5
11	1, 2, 4, 5	22	1, 3, 4, 5	33	1, 2

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература

1. Венгеровский А. И., Фармакология : учебник / А. И. Венгеровский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 848 с.
2. Аляутдин, Р. Н. Фармакология : учебник / Р. Н. Аляутдин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 316 с.
3. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1024 с.
4. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. – 12-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 754 с.

Дополнительная литература

1. Белоусов, Ю. Б. Клиническая фармакология : национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепехина, В. И. Петрова – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 976 с.
2. Венгеровский, А. И. Фармакология. Курс лекций : учебное пособие / А. И. Венгеровский. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 732 с.
3. Мирошниченко, А. Г. Базисные лекарственные средства : учеб. пособие/ А. Г. Мирошниченко, Я. С. Булгакова ; под ред. В. М. Брюханова. – Изд. 3-е, испр. и доп. – Барнаул : ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, 2013 – 394 с.

Учебное издание

Александр Геннадьевич Мирошниченко

Вячеслав Юрьевич Перфильев

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ**

Учебное пособие

Редактор Е.М. Харитоновна
Технический редактор О.В. Коломийцева
Обложка А.Г. Мирошниченко

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
Тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 30.07.2020 г.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Бумага офсетная.
Печать цифровая. Гарнитура «Times». Печ. лист 7,1. Авт. лист. 4,2
Тираж 100 экз. Заказ № 25

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru