**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ**

**ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ, ФАРМАЦИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ**

***Заведующая кафедрой:* доктор медицинских**

**наук, профессор**

**УЧЕБНО - ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА**

**студентки курса группы**

**фармацевтического факультета**

**Руководитель: кандидат мед. наук, асс.**

***Протокол исследования фармакодинамики лекарственного препарата***

**Больной: Б. Н.Н.**

**Возраст: 46 лет**

**Диагноз: апластическая анемия**

**Отделение: гематологическое**

**Дата исследования: 5 сентября 2005 г.**

**Луганск - 2005**

**СОДЕРЖАНИЕ**

Определение заболевания

Классификация апластических анемий

Этиология апластических анемий

Патогенез заболевания

Клиническая картина апластических анемий

Врожденная парциальная анемия Блекфена - Дайемонда

Приобретенная апластическая анемия (Эрлиха)

Лабораторные данные

Дифференциальй диагноз

Принципы рациональной фармакотерапии

Лечебная программа

Лечение глюкокортикоидами

Лечение анаболическими препаратами

Лечение андрогенами

Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами)

Спленэктомия

Лечение антилимфоцитарным глобулином

Лечение циклоспорином

Пересадка костного мозга

Лечение колониестимулирующими факторами

Трансфузии эритроцитов

Десфералотерапия

Трансфузии тромбоцитов

Лечение иммуноглобулином

Лечение препаратами кобальта

Список литературы

***ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ***

Апластическая анемия - синдром, характеризующийся снижением продукции в костном мозге всех клеток крови, резким снижением содержания в крови эритроцитов, гемоглобина, ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов (панцитопения).

Впервые это заболевание было описано Паулем Эрлихом в 1888 году у 21 летней женщины. Термин "апластическая анемия" был предложен Чауфордом в 1904 году.

Апластическая анемия - одно из самых тяжелых расстройств гемопоэза с летальностью превышающей 80%. Длительный период времени апластическая (гипопластическая) анемия рассматривалась как синдром, объединяющий патологические состояния костного мозга протекающие с выраженной гипоплазией кроветворения. В настоящее время заболевание с названием "апластическая анемия" выделяют как самостоятельную нозологическую единицу и четко разграничивают его от синдрома гипоплазии кроветворения, являющегося проявлением ряда известных самостоятельных заболеваний костного мозга.

По современным представлением под апластической анемией понимают заболевание, возникающее в результате повреждения стволовой клетки крови, следствием чего является глубокое угнетению гемопоэза.

Апластическая анемия достаточно редкое заболевание, его частота составляет 5 случаев на 1 млн населения в год. Апластическая анемия встречается чаще у лиц молодого возраста, одинаково часто у мужчин и женщин.

В некоторых случаях нарушается образование только красных клеток, что проявляется тяжелой анемией при сохранности тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков. Этот вид апластической анемии называется парциальной красноклеточной аплазией (ПККА). ПККА характеризуется теми же механизмами развития и лечится по тем же принципам.

***КЛАССИФИКАЦИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ***

***По происхождению:***

1. Врождённые апластические анемии:

v семейная апластическая анемия (тип Фанкони);

v детская апластическая анемия (тип Даймонд - Блэкфан);

v апластическая анемия, тип Эрлиха.

2. Приобретённые апластические анемии различной этиологии

v лекарственная;

v инфекционная;

v токсическая;

v апластическая анемия, возникшая вследствие облучения.

***По течению заболевания:***

1. Острая форма;

2. Подострая форма;

. Хроническая форма.

Более чем у половины больных не удается выявить какие-либо причинные факторы - это так называемая идгопатическая апластическая анемия. Механизмы, лежащие в основе идиопатической формы анемии, неясны. Возможен аутоиммунный механизм, связанный с воздействием на клетки костного мозга аутоантител при участии иммунных лимфоцитон. Показано, что лимфоциты (Т-супрессоры) больных тормозят образование эритроцитных колоний костного мозга донора и могут нарушать дифференциацию и пролиферацию гематопоэтических предшественников.

апластический анемия фармакотерапия лечебный

***ЭТИОЛИГИЯ АПЛАСТИЧЕСКИХ АНЕМИЙ***

Этиология апластических анемий весьма разнообразна. В их развитии играют роль эндогенные, ещё неизвестные причины, так и экзогенные факторы.

**Этиологические факторы в развитии апластических анемий.**

# **ЭНДОГЕННЫЕ.**

1.Эндокринные:

гипотиреоз;

гипопитуитаризм (болезнь Фанкони);

доброкачественные опухоли вилочковой железы (лимфоэпителиомы);

. Генуинные:

апластическая анемия Эрлиха.

.Остеомиелосклероз.

**ЭКЗОГЕННЫЕ.**

1. Физические лучевые поражения (рентгеновые лучи, радий, изотопы, атомная энергия);

. Химические:

- токсические (бензол);

- цитостатические:

хлорэтиламины (эмбихин, допан);

трихлорэтиленмеламины (ТЭМ, ТЭФ, ТиоТЭФ);

колхицин;

тетрахлоруглерод;

антагонисты фолиевой кислоты (аминоптерин);

антипурины (6-меркаптопурин, хлоропурин);

уретан;

миелосан;

. Токсико - аллергические:

- медикаментозные (пирамидон, атофан, метилтиоурацил, сальварсан, барбитураты, сульфаниламиды, ПАСК, соли золота, гидантоин, бутадион, аминазин, тетрациклин, стрептомицин, декарис, антитиреоидные и антигистаминные препараты);

- антибиотические (хлорамфеникол);

- инфекционные (формы органного туберкулеза, сифилиса, бруцеллеза, брюшного тифа, сальмонеллеза, тяжелые септические заболевания, вирусный гепатит А и В, цитомегаловирус, вирус герпеса, паравирусы, ВИЧ).

Известны случаи апластической анемии у беременных. В некоторых случаях прерывание беременности позволяет добиться регресса заболевания. Однако, достаточно часто прерывания беременности не в состоянии остановить дальнейшее развитие заболевания.

Предполагают также, что основой апластической анемии может быть поражение (внутренний дефект) стволовой клетки, о чем свидетельствует восстановление кроветворения у больных после трансплантации им аллогенного костного мозга, содержащего нормальные стволовые клетки. Существуют экспериментальные данные, свидетельствующие о значении для развития апласткческого процесса и нарушений микроокружения - первичного дефекта стромальных клеток костного мозга. Однако суть этих клеточных дефектов остается неясной, так же как и их первичность. Возможно, что при разных формах апластической анемии патогенетические механизмы неодинаковы.

***ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ***

В основе развития апластической анемии лежит несколько патофизиологических компонентов.

. Внутренний дефект стволовой клетки крови.

. Иммунная реакция на гемопоэтическую ткань.

. Дефект поддерживающей функции микроокружения.

. Наследственный генетический дефект.

Из этих четырех факторов ведущую роль отводят дефекту стволовой клетки крови. В пользу этого говорит связь апластической анемии с клональными заболеваниями костного мозга, такими как пароксизмальная ночная гемоглобинурия, миелодиспластический синдром и острый нелимфобластный лейкоз. По данным Дж.Марша (1991), примерно у 25% больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией развивается апластическая анемия, а у 5-10% больных апластической анемией на поздних стадиях заболевания развивается пароксизмальная ночная гемоглобинурия. В 4% случаев апластической анемии выявляют приобретенные цитогенетические аномалии, что указывает на клональный характер гемопоэза. У 10% больных апластической анемией с длительностью жизни более 2 лет и получавших в качестве лечения терапию антилимфоцитарным глобулином развивается острый нелимфобластный лейкоз. При длительном периоде течения апластической анемии, равному 8 годам, у 57% больных отмечается развитие пароксизмальной ночной гемоглобинурии, миелодиспластического синдрома или острого нелимфобластного лейкоза. При этом риск развития клональных заболеваний костного мозга выше у больных апластической анемией, получавших терапию глюкокортикоидными гормонами, антилимфоцитарным глобулином или андрогенами.

Обсуждая роль иммунных реакций в патогенезе апластической анемии следует отметить, что апластическая анемия не может расцениваться как классическое аутоиммунное заболевание. При таких заболеваниях, как иммунная тромбоцитопения, иммунная гемолитическая анемия или иммунный агранулоцитоз, иммунная реакция направлена против собственных антигенов гемопоэтических клеток или против фиксированных на цитоплазматической мембране экзогенных антигенов (гаптенов). В рассматриваемых ситуациях иммунная агрессии может быть достаточно эффективно остановлена с помощью иммуносупрессивной терапии, а в случае гапптенового агранулоцитоза она практически всегда разрешается спонтанно после элиминации экзогенного антигена. При апластической анемии реакция иммунной системы направлена, вероятнее всего, против антигена (антигенов) появляющегося на цитоплазматической мембране стволовой клетки крови в результате мутации в ее генетическом аппарате. Такая реакция иммунной системы близка по своей природе, если не тождественна, к реакциям противоопухолевого иммунитета. Однако эта иммунная реакция является, с одной стороны, несостоятельной, поскольку не приводит к полной элиминации дефектной клетки, а, с другой стороны, избыточной, так как блокирует развитие не только дефектной стволовой клетки, но и большинства нормальных стволовых клеток крови. В этой ситуации воздействие иммуносупрессивных агентов может позволить разблокировать как нормальные гемопоэтические предшественники, так и дефектную (мутантную) стволовую клетку. В последнем случае создается условие для развития клонального заболевания костного мозга.

Хотя роль гемопоэтического окружения в патогенезе апластической анемии не вызывает сомнения, но маловероятно, что к угнетению гемопоэза приводят первичные нарушения стромальных клеток, в противном случае приживление трансплантата костного мозга от совместимого донора у больных апластической анемией должно было бы встретиться с серьезными проблемами. Неспособность микроокружения поддерживать гемопоэз из-за недостаточной выработки ростовых факторов, также не может рассматриваться в качестве основного патогенетического события, иначе бы терапия рекомбинантными ростовыми факторами должна была быстро купировать проявления заболевание. Тем не менее, способность костного мозга больных апластической анемией образовывать стромальную подслойку, в эксперименте in vitro, нарушена.

На возможное наличие предрасполагающего генетического дефекта, приводящего к развитию апластической анемии, указывает факт повышенной встречаемости у больных AA антигена HLA-DR2, при этом частота обнаружения антигена DR у родителей больных была выше ожидаемой. У детей с тяжелой апластической анемией обнаружили весьма существенное увеличение частоты антигена HLA-DPw3.

Таким образом, сегодня в понимании патогенеза апластической анемии главенствует представление о ключевой роли дефекта стволовой клетки крови, возникающего в следствии воздействия неизвестного пускового агента. Этот дефект близок по характеру или идентичен мутации клетки.

В 1994 году К. Ниссен была сформулирована концепция о роли противоопухолевого иммунитета в дальнейшей судьбе дефектной клетки. Возможно рассмотреть три ситуации. Если имеет место нормоэргическая реакция иммунной системы, то дефектная клетка элиминируется. Если противоопухолевая защита ослаблена, то из дефектной клетки разовьется неопластический клон - возникнет опухолевое заболевание костного мозга. Если иммунная реакция будет носить гиперэргический характер, то развитие дефектной стволовая клетки будет заблокировано вместе с нормальными стволовыми клетками крови - разовьется апластическая анемия.

***КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ***

Клиническая картина депрессии кроветворения при апластической анемии складывается из анемического, геморрагического синдромов, а также синдрома инфекционных осложнений.

Первые жалобы больного чаще всего связаны с развитием анемии. Как правило это повышенная утомляемость, слабость, головокружение, шум в ушах, плохая переносимость душных помещений.

Появление кровотечений (носовых, маточных, желудочно-кишечных), немотивированных синяков и петехий обычно сразу настораживает больных и вынуждает обращаться за медицинской помощью.

Жалобы, связанные с инфекционными осложнениями на фоне агранулоцитоза у больных АА, практически ничем не отличаются от таковых при независимо протекающей бактериальной инфекции.

***При осмотре*** у больного выявляется бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, проявления геморрагического диатеза в виде мелкоточечных петехий и небольших синяков. Обусловленная анемией недостаточность кровообращения в большом круге может приводить к появлению отеков, в первую очередь на нижних конечностях, и к увеличению размеров печени. Различные воспалительные заболевания проявляются характерными для них физикальными признаками.

***Картина периферической*** крови представлена трицитопенией. Снижение гемоглобина значительно и может достигать критического уровня 20 - 30 г/л. Цветовой показатель обычно равен единице, но в ряде случаев может быть гиперхромия и макроцитоз эритроцитов. Количество ретикулоцитов резко снижено. Характерна выраженная лейкопения (агранулоцитоз). Абсолютное содержание лимфоцитов не изменено или снижено. Количество тромбоцитов всегда снижено, в некоторых случаях не удается обнаружить их вообще. В большинстве случаев увеличивается СОЭ (до 40 - 60 мм/час).

Клиническая картина заболевания позволяет сформировать первичное представление о патологии системы крови. Отправной точкой диагностического поиска является клиническое исследование крови с подсчетом количества ретикулоцитов и тромбоцитов. Выявление би- или трицитопении при исследовании периферической крови служит основанием для выполнения морфологического исследования костного мозга.

Идиопатическая апластическая анемия может начинаться остро и иметь быстро прогрессирующее течение, но чаще болезнь развивается постепенно. Клинические проявления зависят от выраженности цитопении.

***Врожденная парциальная анемия Блекфена - Дайемонда***

Она характеризуется избирательным поражением только эритроидного ростка; протекает более доброкачественно, чем панцитопенические анемии. Проявляется рано - на 1- 2-м году жизни, для нее часто характерны своеобразная внешность ребенка (светлые волосы, широкая переносица, утолщенная верхняя губа с ярко-красной каймой), гипогонадизм и пороки развития половых органов.

У большинства больных наблюдается также спленогепатомегалия, нарастающая на фоне гемосидероза, обусловленного повторными переливаниями крови. Кроме того, извращены темпы окостенения (замедляется формирование ядер окостенения в запястье, запаздывает смена зубов, рано развивается кариес). В периферической крови - неуклонно прогрессирующая гипорегенераторная железорефрактерная анемия, преходящая эозинофилия. В пунктате костного мозга - гипопластический эритропоэз.

***Приобретенная апластическая анемия (Эрлиха)***

У половины детей развивается после вирусных инфекций (гепатит А, грипп, корь, краснуха и др.), контакта с химическими веществами или медикаментами (левомицетин, бутадион, акрихин, противосудорожные препараты), у остальных расценивается как идиопатическое заболевание. Отличается бурным развитием клинических симптомов (особенно острая и подострая формы), выраженной температурной реакцией и интоксикацией, “алебастровой” бледностью, геморрагическими и некротическими проявлениями (сыпи на коже и слизистых оболочках, некротические стоматит и ангина, кровавые рвота и стул), незначительными изменениями внутренних органов. В анализе крови - резкое снижение содержания гемоглобина, панцитопения, гиперхромия и макроцитоз эритроцитов, агранулоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов. Ретикулоцитоз снижен или отсутствует, СОЭ очень большая. Содержание железа в сыворотке нормальное или умеренно повышенное. Решает диагноз пунктат костного мозга, в котором отмечается жировое перерождение, бедность форменными элементами, отсутствие молодых форм миелоцитарного и эритроидного ряда, мегакариоцитов и клеток-предшественников. Имеющиеся клетки созревают замедленно, кроветворение мегалобластического типа.

***Апластическая анемия Фанкони***

Апластическая анемия Фанкони - наследственная, часто семейная аномалия, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу; выявляется у детей в возрасте от 4 до 10 лет, характеризуется, помимо аплазии костного мозга и панцитопении, также рядом соматических и метаболических нарушений: задержкой роста, дефектами формирования скелета, микроцефалией, гипогонадизмом, гипоплазией почек, аминоацидурией, глюкозурией, гиперпигментацией кожи. Изменения показателей крови часто менее выражены, чем при идиопатической форме апластической анемии. Наблюдается склонность к развитию острого лейкоза.

***ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ***

Гематологическими признаками аплазии костного мозга являются выраженная анемия (концетрация гемоглобина может падать до 20-30 г/л), лейкопения (нейтропения с относительным лимфоцитозом) и тромбоцитопения, иногда до полного исчезновения тромбоцитов из крови. Анемия чаще нормохромная и макроцитарная, число ретикулоцитов снижено. Содержание железа в сыворотке крови нормальное или повышенное, насыщение трансферрина близко к 100%. В ряде случаев отмечается повышение уровня фетального гемоглобина и эритропоэтина, так как продукция эритроцитов резко снижена, то либо существует ингибитор эритропоэтина, либо костный мозг к нему не чувствителен. СОЭ увеличена до 40-60 мм/ч.

При пункционной биопсии костного мозга получают малое количество ядросодержащих клеток (миелокариоцитов) или они совсем отсутствуют, при гистологическом исследовании отмечают замещение гемопоэтической ткани жировой тканью. Однако, даже если биопсию производят в разных местах, то она не отражает состояние всего костного мозга: на аутопсии обнаруживают островки кроветворения (горячие карманы), содержащие двуядерные и многоядерные эритроидные клетки, среди значительно опустошенного костного мозга.

Апластическую анемию подразделяют по степени тяжести на тяжелую апластическую анемию (клеточность костного мозга <25% от нормальной, нейтрофилы < 0.5 x 10^9/л, тромбоциты < 20 x 10^9/л, коррегированный ретикулоцитоз < 1%) и нетяжелую апластическую анемию. Ряд клинических центров выделяет из группы тяжелой апластической анемии еще и крайнетяжелую апластическую анемию.

***Трепанобиопсия*** - необходимая диагностическая манипуляция для постановки правильного диагноза. При диагностике апластической анемии также проводится исследование пунктата костного мозга, который получают путем прокола грудины или тазовой кости. Следует особо подчеркнуть, что эти методы абсолютно безопасны для больного. Первично апластическую анемию подозревают по результатам общего анализа крови с тромбоцитами и ретикулоцитами, где выявляется снижение всех генераций клеток крови.

***ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ***

Дифференциальный диагноз проводится с другими состояниями сопровождающимися панцитопенией, потому что клиническая картина у всех больных с панцитопенией будет одинакова.

***Миелодиспластический синдром.*** При этом синдроме нет нормальной дифференцировки, в то время как костный мозг богат элементами. При пункции костного мозга обнаруживают богатый костный мозг, но в отличие от острого лейкоза будет нормальное или чуть увеличенное количество бластов, и уродливые формы тромбопоэза, эритропоэза и т.п. В горячих карманах при апластической анемии могут также наблюдаться уродливые формы бластов, и если при аспирации костного мозга попали в горячий карман, то отличить эти заболевания невозможно, поэтому в данном случае важна трепанобиопсия. Существует также метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток ( у больного с апластической анемией роста колоний нет), а у больного с МДС будет бурный рост колоний ( колонии неполноценны).

***Метастатическое поражение костного мозга.*** Нормальный гемопоэз замещается метастазами опухоли. На периферии - панцитопения. В этом случае делать билатеральную трепанобиопсию гребешков подвздошной кости (больше вероятность что в препарат попадут метастазы опухоли).

***Витаминодефицитные анемии - В12 и фолиеводефицитная.*** Эти витамины нужны для синтеза РНК и ДНК клеток гранулопоэза и тромбопоэза. Есть клинические особенности у таких пациентов: гранулоцитопения не на столько выражена, чтобы давать такую клинику как некротическая ангина, у таких больных как правило не бывает геморрагического диатеза. При сомнении надо делать стернальную пункцию (мегалобластическое кроветворение).

***Имуннная периферическая цитопения.*** При этой патологии будет отмечаться положительная проба Кумбса или агрегат-гемагглюционная проба, нормальное количество мегакариоцитов в костном мозге.

***Пароксизмальная ночная гемоглобинурия и гемолизиновая форма аутоиммунной гемолитической анемии.*** При апластической анемии нет признаков внутрисосудистого гемолиза, ретикулоцитоза, увеличения селезенки.

При быстром прогрессировании болезни смерть может наступить через несколько месяцев, при хроническом течении происходит смена обострения и ремиссий. Иногда наблюдается полное выздоровление.

***ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ***

Острые формы требуют немедленной заместительной терапии: трансфузии свежей крови или эритроцитной массы до достижения показателей гемоглобина 80-90 г/л в сочетании с введением кортикостероидов, анаболических гормонов (андрогены) и массивной антибиотикотерапии в случае присоединения инфекции; больной должен быть огражден от всевозможных контактов с инфекциями. Необходим тщательный уход за кожей и слизистыми оболочками с применением местных антисептических средств.

При подострых и хронических формах и парциальной анемии трансфузии эритроцитной массы показаны только при уровне гемоглобина ниже 75 г/л. Проводится длительное лечение глюкокортикоидами и анаболическими гормона ми наряду с применением витаминов С и группы В с обязательной поддерживающей терапией по достижение клинической ремиссии.

Трансплантацию костного мозга осуществляют поел тщательного подбора донора по лейкоцитарным и другим антигенам кров: на фоне иммунодепрессивной подготовки реципиента. Приживление аллогенного трансплантата отмечается приблизительно у 1/3- 1/2 больных.

Спленэктомия показана при приобретенной хронической гипопластической анемии и наличии гемолиза с локализацией в селезенке.

***Лечебная программа:***

1. Лечение глюкокортикоидами.

. Лечение анаболическими препаратами.

. Лечение андрогенами.

. Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами).

. Спленэктомия.

. Лечение антилимфоцитарным глобулином.

. Лечение циклоспорином.

. Пересадка костного мозга.

. Лечение колониестимулирующими факторами.

. Трансфузии эритроцитов.

. Десфералотерапия.

. Трансфузии тромбоцитов.

. Лечение иммуноглобулином.

. Лечение препаратами кобальта.

***1. Лечение глюкокортикоидами***

***(на примере преднизолона)***

Глюкокортикоидная терапия наиболее эффективна, если гипопластическая анемия обусловлена аутоиммунными механизмами, появлением антител против клеток крови. Однако глюкокор-тикоиды применяются и при других вариантах депрессии костного мозга в связи со способностью стимулировать эритроцитарный, нейтрофильный и мегакариоцитарный ростки кроветворения. Глюкокортикоиды показаны также при парциальной краснокле-точной анемии. Суточная доза преднизолона составляет 1-2 мг/кг массы больного в сутки, чаще всего доза колеблется в пределах 60-80-120 мг в сутки. Длительность терапии преднизолоном зависит от эффекта в первые 2 недели от начала лечения. Если есть эффект, то лечение преднизолоном продолжают с переходом на поддерживающие дозы 15-20 мг после значительного улучшения ге-мограммы. Лечение преднизолоном может продолжаться от 4 недель до 3-4 мес. Если в ближайшие 2 недели лечения глюкокортикоидами эффекта нет, их можно отменить в связи с бесперспективностью их применения в дальнейшем.

***ПРЕДНИЗОЛОН (PREDNISOLONUM)***

*Синонимы:* Декортин, Предниксал, Шеризолон, Паракортол.

*Фармакологическая группа:* Гормоны коры надпочечников.

*Механизм действия:* Общие механизмы действия гормональнальных препаратов стероидной природы могут быть представлены следующим образом:

1. Являясь жирорастворимями веществами стероиды легко проникают через липидный биослой плазматической мембраны клетки органа-мишени.

2. Внутри клетки гормон взаимодействует со специфическим рецепторным белком, образуя комплекс гормон-рецептор.

. Стероид-рецепторный комплекс перемещается в ядро клетки, где связывается с хроматином (ДНК).

. В результате такого взаимодействия усиливается образование информационных (матричных) РНК, транспортных РНК и рибосомальных РНК и, как следствие, - активация синтеза специфических для каждой клетки-мишени белков (анаболический эффект).

. В результате такого же самого взаимодействия может происходить угнетение синтеза указанных выше РНК, что приводит к ослаблению синтеза белка (катаболический эффект).

*Фармакокинетика:* После приема внутрь легко всасывается, максимальный уровень в плазме крови возникает через 1-2 ч. Белки плазмы крови связывают 54-85% препарата. Подвергается биотрансформации почти во всех тканях организма, главным образом в печени, с образованием биологически неактивных соединений. Неактивные метаболиты образюут парные соединения с серной и глюкуроновой кислотами и в этой форме выделяются почками. Лишь незначительное количество препарата элиминируется из организма в неизмененном виде.

*Фармакодинамика:* Преднизолон оказывает следующие фармокодинамические эффекты:

**1.** *Противовоспалительный эффект,* в первую очередь, связан со способностью глюкокортикоидов ингибировать с помощью белка липокортина (липомодулина) активность фермента фосфолипазы А2. Этот фермент участвует в гидролизе мембранных фосфолипидов, освобождая арахидоновую кислоту, являющуюся субстратом для синтеза провоспалительных медиаторов простагландинов и лейкотриенов. Этот эффект развивается медленно. Скорее глюкокортикоиды вызывают угнетение гена, кодирующего синтез ЦОГ-2, функционирующей в очаге воспаления, прекращая и этим образование провоспалительных простагландинов.

Таким образом, глюкокортикоиды предупреждают выработку основных медиаторов, обеспечивающих экссудативную фазу воспаления.

Кроме того, они улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления и стабилизируют клеточные и субклеточные (лизосомальные) мембраны, что препятствует альтерации и распространению воспалительного процесса.

Антипролиферативный эффект глюкокортикоидов связан с ограничением миграции моноцитов в очаг воспаления и торможением деления фибробластов. Они также подавляют синтез мукополисахаридов и этим ограничивают связывание тканями воды и белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг ревматического воспаления. В результате снижается интенсивность фибриноидной фазы ревматического воспаления, а затем и гиалиноза. Глюкокортикоиды угнетают активность коллагеназы - протеолитического фермента, разрушающего интерстициальный коллаген и вызывающего деструкцию хрящей и костей при ревматоидном артрите.

Итак, глюкокортикоиды подавляют все три фазы воспаления: альтерацию, экссудацию и пролиферацию.

*2. Иммунодепрессивный эффект* связан главным образом со способностью глюкокортикоидов уменьшать количество Т-лимфоцитов (хелперов) в крови, что снижает их влияние на В-лимфоциты и выработку иммуноглобулинов. Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают синтез и увеличивают катаболизм компонентов комплементарной системы; блокируют Рс-рецепторы для иммуноглобулинов; подавляют функции лейкоцитов и тканевых макрофагов; способность этих клеток реагировать на антигены и митогены снижается и т. п.

3. *Пермиссивный эффект:* под влиянием глюкокортикоидов увеличивается количество рецепторов и их чувствительность к физиологически активным веществам (катехоламинам и др.).

4. *Метаболические эффекты.* Глюкокортикоиды влияют на все виды обмена: углеводный, белковый, жировой и минеральный. Они снижают поступление глюкозы в клетки, стимулируют процессы неоглюкогенеза и гликогенолиза, а также повышают катаболизм мышечных белков, белков слизистых оболочек, уменьшают образование белка, связывающего кальций, соматомединов; вызывают атрофию тимуса и т. д. В то же время глюкокортикоиды способствуют синтезу ферментов печени, фибирногена, эритропоэтина, липомодулина, сурфактанта и т. п. По-разному влияют эти препараты и на жировой обмен: повышают липолиз жира на конечностях и, наоборот, способствуют его откладыванию в верхней части туловища и на лице. Наконец, под влиянием глюкокортикоидов за счет минералокортикоиднои активности в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек синтезируется пермеаза, фермент, задерживающий натрий и воду в организме. В ответ на это вторично усиливается выведение калия. Эти минералокортикоидные эффекты в большей степени присущи природным глюкокортикоидам (кортизону и гидрокортизону), в меньшей - их синтетическим аналогам (у фторированных препаратов - триамцинолона, дексаметазона и бетаметазона - минералокортикоидная активность практически отсутствует). Кроме того, глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция в кишечнике, способствуют выходу кальция из костной ткани (т. е. остеопорозу) и усиливают его почечную экскрецию.

5. *Изменение количества форменных элементов крови.* После приема даже одной дозы глюкокортикоидов отмечают снижение уровня лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов с одновременным развитием нейтрофильного лейкоцитоза и, возможно, небольшим сдвигом формулы влево. Число нейтрофилов в среднем повышается на 4000/мм3 (1700-7500/мм3). В крови увеличивается количество эритроцитов и тромбоцитов. Это - результат повышенного образования некоторых клеток в костном мозге и подавления выхода нейтрофилов из кровеносного русла, так как происходит торможение их прилипания к поверхности эндотелия и угнетение трансэндотелиальной миграции. Кстати, это тоже очень важный механизм противовоспалительного действия глюкокортикоидов. Максимум изменений в крови отмечают через 4-6 часов, восстановление исходного состояния через - 24 часа. После завершения длительного курса глюкокортикоидной терапии изменения картины крови сохраняются на протяжении 1-4 недель.

*Показания к применению:* Применяют при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите, бронхиальной астме, острой лимфатической и миелоидной лейкемии, инфекционном мононуклеозе, нейродермитах, экземе, хронический гломерулонефрит, цирроз печени, печеночной коме, тиреотоксический криз.

*Нежелательные эффекты:* Длительное назначение глюкокартикоидов сопровождается возникновением осложнений у 50-80% больных.

1. Экзогенный синдром Иценко-Кушинга;

2. Торможение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;

. Снижение резистентности к инфекционным заболеваниям в результате снижения иммунитета;

. «Немые язвы», чаще развиваются в двенадцатиперстной кишке, реже - в желудке, гораздо реже - в тонком или толстом тоделах кишечника;

. Нарушение процессов регенерации ран, асептический некроз костей, патологические переломы;

. Склонность к тромбозам;

. Клиническая картина гиповитаминозов, так как преднизолон ускоряет биотрансформацию витаминов D,E,A,B;

. Тератогенный эффект;

. Глаукома, задняя субкапсулярная катаракта, экзофтальм.

*Противопоказания:* тяжелые формы гипертонической болезни, болезнь Иценко - Кушинга, беременность, недостаточность кровообращения 3 степени, острый эндокардит, психоз, нефрит, остеопороз, язвенная болезнь желудка, недавно перенесенные операции, сифилис, активные формы туберкулеза.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,001 и 0,005 г в упаковке по 20, 30 и 100 штук; мазь 0,5%; преднизолона гемисукцинат в ампулах по 0,025 г лиофилизированного порошк

***. Лечение анаболическими препаратами***

***(на примере неробола)***

Анаболические стероидные препараты, с одной стороны, нивелируют катаболические эффекты глюкокортикоидов, с другой - стимулируют кроветворение.

Назначают неробол по 20 мг/сут или более эффективный анаполон (оксиметолон) по 200 мг/сут в течение 5-6 месяцев. Лечение анаболиками показано также после спленэктомии.

***МЕТАНДРОСТЕНОЛОН (METHANDROSTENOLONUM)***

*Синонимы:* Дианобол, Неробол, Анаболекс, Метандиенон;

*Фармакологическая группа:* анаболический стероид;

*Механизм действия:* попадая в ядро клеток органов - мишеней, угнетает специальные гены, что приводит к увеличению выработки ДНК и РНК. В результате возрастает синтез структурных (мышечная, костная и др. ткани) и ферментных белков, активирующих многие синтетические процессы в организме, активизируется деятельность дыхательных ферментов тканей, преимущественно цитохромов. Благодаря накоплению гликогена, АТФ, КФ, креатина, внутриклеточного калия улучшается тканевое дыхание, усиливается окислительное фосфорелирование, повышается работоспособность мышечной ткани. Возрастает транспорт аминокислот в клетки органов - мишеней.

*Фармакокинетика:* Эффект развивается медленно (через 3 дня), достигает максимума к концу недели и продолжается до трех недель. Метаболизируется в печени, более 90 % его выводится с мочой в виде различных 17-кетостероидов, около 6% - через пищеварительный тракт.

*Фармакодинамика:* оказывает анаболический эффект и проявляет андрогенное действие.

*Показания к применению:* нарушение белкового катаболизма при кахексии различного происхождения, астении, инфекционные и другие заболевания, сопровождающиеся потерей белка.

**В эндокринологической** практике применяют при межуточно-гипофизарной недостаточности, хронической недостаточности надпочечников, токсическом зобе, диабетических ангиопатиях, стероидном диабете, гипофизарной карликовости.

**В терапевтической практике** назначают при хронической коронарной недостаточности и инфаркте миокарда, миокардитах, ревматических поражениях сердца и атеросклеротическом кардиосклерозе, при ЯБЖ, хронических заболеваниях почек, которые сопровождаются потерей белка и азотемией.

Используют также при остеопорозе, замедленном образовании костной мозоли, больших переломах и после пластических операций на костях, при миопатиях и прогрессирующей мышечной дистрофии, экземе, псориазе.

**В педиатрической практике** применяют при задержке роста, анорексии, упадке питания.

*Режим дозирования:* Обычно суточная доза для взрослых составляет 0,005-0,01 г 1 - 2 раза в день (перед едой). В первые дни лечения суточную дозу можно увеличитьдо0,02 г, а в отдельных случаях (при истощении, кахексии, уремии) - до 0,03 г. Для длительной терапии назначают по 0,005 г в день. Курс лечение продолжается обычно 4 - 8 недель; перерывы между курсами 1 -2 месяца.

*Нежелательные эффекты:* диспепсические расстройства, увеличение печени, переходящая желтуха, отеки. У женщин возможны нарушения менструального цикла, огрубление голоса, усиление роста волос по мужскому типу. Длительное применение может привести к избыточному отложению кальция в костях и задержке их роста.

*Противопоказания:* рак предстательной железы, острый и хронический простатит, острые заболевания печени, беременность и лактация.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,001 и 0,005 г в упаковке по 100 штук.

***. Лечение андрогенами***

***(на примере тестостерона пропионата)***

Андрогены обладают анаболическим эффектом и стимулируют эритропоэз. Повышение уровня гемоглобина отмечается у 50% больных, нейтрофильных лейкоцитов - у 30%, тромбоцитов - у 25% больных. Суточные дозы андрогенов составляют 1-2 мг/кг, иногда - 3-4 мг/кг. Вводится тестостерона пропионат 5% раствор по 1 мл 2 раза в сутки или препарат продленного действия сустанон-250 1 раз в месяц (в 1 мл содержится 250 мг мужских половых гормонов).

Эффект андрогенов наступает постепенно, поэтому лечение проводится длительно в течение нескольких месяцев. При уменьшении дозы или отмене андрогенов у некоторых больных возможно обострение заболевания.

Длительное применение андрогенов может осложниться холестатаческим гепатитом. При повышении уровня аминотрансфераз в крови дозу андрогенов следует уменьшить вдвое, при развитии стойкой желтухи андрогены отменяются.

Лечение андрогенами проводится мужчинам. Эта терапия не назначается женщинам в связи с развитием выраженной вирилизации при длительном применении больших доз андрогенов.

***ТЕСТОСТЕРОНА ПРОПИОНАТ (Testosterone propionate)***

*Синонимы:* Андриол, Нувир, Тестовирон.

*Фармакологическая группа:* препараты мужских половых гормонов.

*Механизм действия:* По современным данным, в организме существуют специализированные рецепторы андрогенов. Циркулирующий в крови тестостерон превращается в органах - мишенях в 5- a- дигидростерон (с помощью фермента 5 - a- редуктазы), который связывается с рецепторами андрогенов и проникает в ядро клеток. Возможно и связывание в некоторых тканях самого тестостерона с рецепторами.

*Фармакокинетика:* Вводят внутримышечно или подкожно, так как после приема внутрь относительно быстро разрушается в печени. Всасывается медленно, в организме более стоек, чем естественный гормон тестостерон. Длительность действия одной инъекции 2-4 дня.

Попадая в ток крови, образует комплексы с альбуминами и другими белками плазмы, что влияет на их диффузионную способность - только 2 % введенного препарата находится в свободном состоянии. В дальнейшем подвергается сложным метаболическим превращениям в печени, коже, мышцах и других тканях. В тканях органов-мишеней содержание гормона выше, чем в плазме крови. Больше всего накапливается в предстательной железе и семенных пузырьках. Период полужизни - 10-20 мин.

Инактивируется в основном в печени, где происходит окислительное гидроксилирование стероида. Тестостерон и его метаболиты выделяются с мочой (около 90 %) и с калом (6 %).

*Фармакодинамика:* В мужском организме тестостерона пропионат, как и другие андрогены, усиливает синтез белка, стимулирует рост и нормальное развитие мужских половых органов и придаточных желез, к которым относятся органы, развивающиеся из вольфова протока (придаток яичка, выносящий проток, семенные пузырьки), мочеполового синуса (предстательная железа, уретра) и промежностной эктодермы (препуциальные железы, половой член, мошонка). Кроме того, андрогены стимулируют развитие вторичных половых признаков у мужчин (топография подкожной клетчатки, характерный рост волос, развитие мышц, низкий голос) и т. д. В период полового созревания препарат стимулирует рост и развитие организма. Тестостерон необходим для поддержания нормального сперматогенеза. В экспериментальных условиях на животных тестостерон в небольших дозах активирует сперматогенез, в больших дозах угнетает сперматогенез и гормональную функцию яичек. Ведущую роль в этом процессе играет подавление секреции гонадотропинов.

Тестостерона пропионат стимулирует половое влечение и половую способность. При введении препарата мужчинам, страдающим гипогонадизмом, значительно усиливается рост волос на лице, улучшается цвет лица и способность к загару. Обладая выраженным анаболическим действием, андрогены уменьшают остеопороз и оказывают миотропное действие.

Анаболический эффект тестостерона зависит от функционального состояния гонад. Введение его здоровым мужчинам вызывает большую задержку азота, чем у евнухоидов, у молодых более выраженную, чем у пожилых. При лечении тестостероном кастрированных грызунов и мужчин с гипогонадизмом увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина и гематокрит.

В нормальных условиях тестостерон оказывает характерное влияние на слизистую оболочку гортани и голосовые связки, регулируя таким образом тембр голоса.

Кроме анаболического влияния на обмен белка препарат оказывает воздействие и на другие обменные процессы. Он задерживает в организме натрий, хлор, калий, неорганический фосфор и воду. Длительное лечение евнухов тестостерона пропионатом способствует задержке в организме воды и натрия хлорида; у пожилых людей с сердечно-сосудистой патологией это приводит к развитию отеков и сердечной недостаточности. Андрогенные препараты увеличивают выделение креатинина с мочой у мальчиков, леченных по поводу карликового роста. Действие тестостерона на жировой обмен отличается от действия его метаболитов. Если андростерон снижает уровень р-липопротеидов в крови, то андростендиол, наоборот, повышает его. Другой метаболит дегидроэпиандростерон в большей степени, чем тестостерон, подавляет активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Установлено снижение уровня этого метаболита при ожирении, подагре и сахарном диабете.

Анаболическая активность тестостерона проявляется в виде усиления включения аминокислот в белки и синтез белка, в снижении катаболизма аминокислот и в увеличении задержки азота в организме.

Действие препарата на женский организм зависит от дозы препарата: в одних случаях он выступает как антагонист эстрогенов, а в других - как синергист. У кастрированных женщин или в постклнмактерический период лечение сначала эстрогенами, а затем тестостероном может привести к децидуальным преобразованиям слизистой оболочки матки такого же характера, как под воздействием прогестерона. Предполагается, что такое действие наступает в случаях, когда соотношение андрогенов к эстрогенам не меньше чем 10: 1. Если эта пропорция нарушается в пользу андрогенов, то наступает угнетение эстрогенного действия и вместо синергизма проявляется антагонизм между этими двумя группами гормонов. В результате этого в матке вместо лютеальных происходят атрофические изменения. У кастрированных животных андрогенные препараты вызывают незначительное увеличение матки, у животных с сохранившейся функцией яичника этот эффект не проявляется. Если эстрогены применяются для стимуляции роста матки, то для усиления их действия добавляют андрогены. Препарат тормозит развитие железистых элементов молочной железы, оказывая положительное влияние при мастопатии и масталгии, уменьшает предменструальную гиперплазию канальцев и пузырьков, что клинически проявляется в уменьшении болезненного напряжения молочных желез.

В небольших и средних дозах препарат стимулирует функцию гипофиза, в больших - угнетает ее. Кроме того, тестостерона пропионат стимулирует выработку костного мозга с увеличением количества эритроцитов и содержания гемоглобина, функцию остеобластических клеток при остеопорозе у женщин в постклимактернческий период, повышает половое влечение (вплоть до резкого эротического возбуждения при применении гормона в больших дозах).

*Применение:* У мужчин при половом недоразвитии, функциональных нарушениях в половой системе, мужском климаксе и связанных с ним сосудистых и нервных расстройствах, при акромегалии. В ряде случаев дает положительный эффект при гипертрофии предстательной железы, улучшая общее состояние и уменьшая днзурические нарушения. При первичном гипогонадизме целесообразно начинать лечение, с ударной дозы с целью достижения предварительного развития вторичных половых признаков, а в последующем подобрать поддерживающую дозу. При резком недоразвитии мужских половых органов для ускорения терапевтического эффекта можно назначить препараты-синергисты (эстрогены, тиреоидин, токоферола ацетат).

При задержке закрытия зон роста после 2-4 лет постоянного лечения ускоряется процесс окостенения.

Мужчинам при евнухоидизме, врожденном недоразвитии половых желез, удалении их хирургическим путем или в результате травмы, а также при акромегалии назначают препарат внутримышечно или подкожно по 0,025 или по 0,05 г через день или через 2 дня. Срок лечения зависит от эффективности лечения и характера заболевания. После улучшения клинической картины назначают в поддерживающих дозах по 0,005-0,001 г ежедневно или через день. При импотенции в связи с функциональной недостаточностью половых желез, переутомлением и нервным истощением, а также при мужском климаксе, сопровождающемся сосудистыми и нервными расстройствами, назначают по 0,01 г ежедневно или по 0,025 г 2-3 раза в неделю в течение 1-2 мес, при гипертрофии предстательной железы в начальной стадии - по 0,01 г через день в течение 1-2 мес.

Для лечения мужского бесплодия препарат применяют в небольших дозах - по 0,01 г 2 раза в неделю в течение 4-6 мес или в больших дозах - по 0,05 г через день в течение 10 дней.

При пубертатном гипогонадизме введение тестостерона начинают с максимально эффективных доз по 0,025 г 2-3 раза в неделю в течение 30-45 дней. В дальнейшем после устранения симптомов андрогенной недостаточности дозу препарата уменьшают до 0,02-0,05 г в неделю. Лечение тестикулярной недостаточности ввиду ее заместительного характера должно проводиться постоянно.

При заболеваниях, связанных с нарушением половой дифференци-ровки (синдром Клайнфелтера), тестостерона пропионат назначают по 0,025 г 2 раза в неделю курсами по 4-6 нед для коррекции недоразвития вторичных половых признаков и повышения потенции.

Лечение тестостерона пропионатом вторичного гипогонадизма на фоне нарушения гонадотропной функции гипофиза или поражения гипоталамической области (межуточно-гипофизарная недостаточность, адкпозогенитальная дистрофия, гипоталамические синдромы) проводят циклами по 1-2 мес по 0,025-0,05 г 2-3 раза в неделю. При выраженной форме адипозогенитальной дистрофии лечение проводят по той же схеме, что и при первичном гипогонадизме, однако в сочетании с гона-". дотропинами.

Тестостерона пропионат применяют и при других эндокринных заболеваниях с заместительной целью для восстановления половой функции (болезнь Аддисона, болезнь Иценко - Кушинга, сахарный диабет и др.), обычно в течение 1-2 мес по 0,025 г 2 раза в неделю.

Тестостерона пропионат применяют при климактерических сосудистых и нервных расстройствах, раке молочной железы и яичника (совместно с лучевой терапией), фибромиоме матки, мастопатиях, дисменореях, эндометриозе, функциональных маточных кровотечениях, мигрени, предменструальном напряжении.

Препарат может оказывать положительный терапевтический эффект в ранних стадиях гипертонической болезни и при ангионевротических формах стенокардии. При лечении последней положительный результат наблюдался в ряде случаев в результате применения тестостерона по 0,01-0,0125 г один раз в неделю. При хорошей переносимости препарата число инъекций увеличивают до 2 в неделю. Курс лечения - 15-20 инъекций. К концу лечения дозу и количество инъекций уменьшают. Целесообразно одновременно вводить по 0,005 г диэтилстильбэстрола. При выраженном атеросклеротическом коронарокардиоскле-розе лечение малоэффективно, а в ряде случаев может привести к обострению ишемической болезни сердца.

При сосудистых и нервных расстройствах климактерического происхождения и противопоказаниях к применению фолликулина и его аналогов вводят тестостерона пропионат по 0,001 г через день в течение нескольких недель.

Для лечения дисфункциональных маточных кровотечений у женщин в возрасте 45-50 лет и старше назначают по 0,025 г через день, на курс лечения - 20-30 инъекций. Предварительно необходимо остановить кровотечение и исключить злокачественный процесс в матке. Назначать тестостерон женщинам молодого возраста нежелательно.

*Побочное действие:* Огрубение голоса, гирсутизм, повышенная половая возбудимость, пастозность лица, головокружение, тошнота. При передозировке препарата у больных дисменореей могут прекратиться менструации. У мужчин в результате длительного применения тестостерона в больших дозах возможны угнетение сперматогенеза и атрофия яичек, у мальчиков - задержка роста вследствие преждеверменного окостенения эпифизарных хрящей, преждевременное и чрезмерное развитие полового члена и усиление полового влечения.

Способность препарата в больших дозах задерживать воду и соли в организме, вызывать отеки следует учитывать при назначении больным гипертонической болезнью, с сердечно-сосудистой недостаточностью и отечным синдромом иного генеза.

*Противопоказания к назначении:* Рак предстательной железы.

*Формы выпуска:* 1% или 5% раствор в ампулах по 1 мл.

***4. Лечение цитостатиками (иммунодепрессантами)***

***(на примере азотиоприна)***

Иммунодепрессантная терапия назначается лишь при отсутствии эффекта от других методов лечения у больных с аутоиммунной формой гипопластической анемии, в том числе при парциальной красноклеточной аплазии. Можно провести лечение азатиоприном (имураном) по 0.05 г 2-3 раза в день с постепенным уменьшением дозы после получения эффекта. Длительность курса лечения может составить 2-3 месяца.

Однако необходимо подчеркнуть, что лечение иммунодепрессантами следует проводить только по строгим показаниям, так как цитостатики сами могут вызывать состояние депрессии гемопоэза.

***АЗАТИОПРИН(AZATHIOPRINUM)***

*Синонимы:* Имуран, Агатип.

*Фармакологическая группа:* цитостатик, иммунодепрессивный препарат.

*Механизм действия:* Антиметаболит пуринов с цитостатическими свойствами. Нарушает синтез полноценных нуклеиновых кислот, особенно РНК, в иммунокомпетентных и бластомных клетках. Избирательно разрушает иммунологически возбужденные (т.е. активированные антигеном) лимфоциты, находящиеся в стадии пролиферации. В лимфоидной ткани образование 6-меркаптопурина из азатиоприна происходит активнее, чем в других клетках, что обусловлено большей специфичностью его иммуносупрессивных свойств. Азатиоприм оказывает почти одинаковое влияние как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет. Нарушает процесс распознавания антигена за счет торможения развития цитопрепаратов на лимфоидных клетках.

*Фармакокинетика:* Легко расщепляется вне организма сильными основаниями, а в организме ксантиноксидазой и сульфгидридными соединениями (глютатионом) с образованием 6-меркаптопурина. Около 50% дозы выделяется в течение 24 ч с мочой в неизмененном виде.

*Фармакодинамика:* По химическому строению и биологическому действию близок к меркаптопурину. Обладает цитостатической активностью и оказывает иммунодепрессивный эффект, однако по сравнению с меркаптопурином иммунодепрессивное действие выражено относительно сильнее при несколько меньшей цитостатической активности. В больших дозах (10 мг/кг) препарат угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению.

*Показания к применению:* Применяют азатиоприн для подавления реакции тканевой несовместимости при пересадке органов, а также при некоторых аутоиммунных заболеваниях: неспецифическом ревматоидном полиартрите, неспецифическом язвенном колите, красной волчанке, волчаночном нефрите, хроническом гепатите и др.

Назначают препарат внутрь как самостоятельно, так и в сочетании с другими средствами (преднизолон, антибиотики, антилейкоцитарная сыворотка).

При гомотрансплантации органов назначают до операции (за 1-7 дней) в суточной дозе 4 мг/кг (в 2-3 приема). После операции препарат назначают в той же дозе в течение 1-2 мес, затем по 2-3 мг/кг. В случае возникновения симптомов отторжения пересаженного органа дозу вновь повышают до 4 мг/кг в день.

При аутоиммунных заболеваниях (апластическая анемия) обычно назначают по 1,5-2 мг/кг в сутки, однако в случае необходимости дают до 200-250 мг в сутки (в 2-4 приема).

Применяют препарат длительно. Дозы и продолжительность лечения зависят от общего состояния больного, эффективности и переносимости препарата, результатов гематологических исследований.

Имеются данные по применению азатиоприна при лечении псориаза (обычно по 0,05 г 3 раза в день в течение 14-48 дней).

Лечение азатиоприном должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением.

В первые 8 нед лечения следует еженедельно проводить полный анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При уменьшении количества лейкоцитов до 4 • 109/л дозу уменьшают, а при 3 • I О9 /л препарат отменяют и назначают повторные переливания крови, стимуляторы лейкопоэза и др.

*Нежелательные эффекты:* Препарат может вызывать тошноту, рвоту, потерю аппетита. При длительном применении может развиться токсический гепатит; возможны аллергические реакции.

*Противопоказания:* Препарат противопоказан при выраженном угнетении гемопоэза и лейкопении, тяжелых заболеваниях печени, беременности.

*Форма выпуска:* таблетки по 0,05 г (50 мг) в упаковке по 50 и 100 штук.

***5. Спленэктомия***

Л.И. Дворецкий и П.А. Воробьев (1994) считают, что спленэктомия показана при отсутствии эффекта от глюкокортикоидов всем больным, если они не имеют септических осложнений, а также при подростковой форме парциальной красноклеточной аплазии. В день операции необходимо увеличить дозу преднизолона в 2-3 раза по сравнению с исходной. Для профилактики кровотечения вводится концентрат тромбоцитов (3-4 дозы от одного донора).

Положительный эффект спленэктомии наблюдается у 84% больных и обусловлен уменьшением продукции антител против кроветворных клеток, а также уменьшением секвестрации клеток крови.

***Противопоказания к спленэктомии (О.К. Гаврилов и соавт 1987):***

- быстрый (в течение первых 3-6 мес болезни) и стойкий положительный эффект на другие методы лечения;

- выраженный геморрагический синдром;

- гипокоагуляция, не обусловленная тромбоцитопенией (фибриногенопения, высокая активность фибринолиза и др.);

- значительные изменения функциональных проб печени;

- высокий относительный лимфоцитоз (в периферической крови 80% и более, в костном мозге 50% и более), стойко удерживающийся несколько месяцев;

- пожилой возраст больного.

***6. Лечение антилимфоцитарным глобулином***

Лечение антилимфоцитарным глобулином рекомендуется при отсутствии эффекта от спленэктомии и других методов лечения. Препарат подавляет образование антител против клеток крови. Вводится внутривенно капельно по 120-160 мг антилимфоцитарного глобулина 1 раз в день в течение 10-15 дней. Сразу после 1-го введения препарата отмечается снижение числа лейкоцитов с тенденцией к нормализации их содержания к концу лечения.

Аналогично изменяются показатели гемоглобина и эритроцитов. Число нейтрофилов возрастает сразу после 1-го введения препарата почти в 2 раза. Количество лимфоцитов и тромбоцитов снижается и остается низким к концу лечения.

Лечение антилимфоцитарным глобулином может осложняться развитием инфекционно-воспалитсльных процессов, геморрагического синдрома (вследствие нарастания тромбоцитопении, коагулопатии), повышением температуры тела, кожным зудом, уртикарной сыпью. При развитии геморрагического синдрома показано лечение свежезамороженной плазмой, ингибиторами фибринолиза, переливание концентрата тромбоцитов.

По данным К.М. Абдулкадырова и соавт. (1995) при лечении нетяжелых форм апластической анемии высокоэффективны малые дозы антилимфоцитарного глобулина (1-5 мг/кг/сут), а лечение тяжелых форм заболевания целесообразно проводить большими дозами препарата (выше 10 мг/кг/сут) на фоне адекватной гемокомпонентной терапии. Иммуносупрессивная терапия с помощью антилимфоцитарного глобулина, умеренных доз глюкокортикоидов и андрогенов является методом выбора у больных апластической анемией, не имеющих Н1-А-идентичного донора, и которым, следовательно, не может быть произведена пересадка костного мозга.

***7. Лечение циклоспорином***

Циклоспорин А (сандиммун) - препарат, являющийся метаболитом грибка ТоИросЫшт т/1а1ит. Обладает иммунодепрессантным эффектом, селективно ингибирует транскрипцию гена интерлейкина-2 в Т-лимфоцитах, подавляет продукцию у-интерферона и а-фактора некроза опухоли. Является эффективным средством лечения апластической анемии, гематологическая ремиссия достигается у 40-50% больных. Применяется внутрь в виде масляного раствора или в капсулах в дозе 4 мг/кг/сут в 2 приема, лечение целесообразно проводить под контролем концентрации циклоспорина в крови, которую следует поддерживать в интервале 150-300 нг/мл. При отсутствии токсических явлений лечение может продолжаться в течение нескольких месяцев.

***ЦИКЛОСПОРИН (CICLOSPORINUM).***

*Синонимы:* Сандиммун, Консупрен.

*Фармакологическая группа:* иммунодепрессивный препарат, цитостатик.

*Механизм действия* циклоспорина связан с избирательным и обратимым изменением функции лимфоцитов путем подавления образования и секреции лимфокинов и их связывания со специфическими рецепторами. Обратимое подавление продукции интерлейкина-2 и фактора роста Т-клеток приводит к подавлению дифференцировки и пролиферации Т-клеток, участвующих в отторжении трансплантатов.

*Фармакодинамика:* Препарат обладает мощной иммунодепрессивной активностью, удлиняет срок выживания разных аллогенных трансплантатов (кожи, почек, сердца и др.).

*Показания к применению:* Циклоспорин является в настоящее время основным средством профилактики отторжения трансплантата при аллогенной пересадке почки, сердца, легких и других органов, а также при пересадке костного мозга. Применяют также циклоспорин для уменьшения реакции отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

Изучается возможность применения циклоспорина при ревматоидных заболеваниях.

Препарат вводят внутривенно и внутрь. При пересадке органов лечение начинают за 4-12 ч до операции трансплантации. При пересадке костного мозга исходную дозу вводят накануне операции.

Обычно исходную дозу вводят внутривенно и продолжают внутривенные инъекции в течение 2 нед. Затем переходят на пероральную поддерживающую терапию.

Основным принципом опимального применения препарата является сбалансированный выбор между индивидуальной иммунодепрессивной дозой и переносимой (не оказывающей токсического действия).

Вводят внутривенно медленно капельно (5 % концентрат препарата в ампулах по 1 или 5 мл разводят изотоническим раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы в соотношении 1: 20-1:100 непосредственно перед применением).

Начальная доза составляет обычно при введении в вену 3-5 мг/кгвдень, при приеме внутрь -10-15 мг/кг вдень. Далее подбирают дозы, исходя из концентрации циклоспорина в крови, которые необходимо определять ежедневно. Для исследования применяют радиоиммунологический метод с использованием специальных наборов.

Применение циклоспорина должно производиться только врачами, имеющими достаточный опыт терапии иммунодепрессантами.

*Нежелательные эффекты:* Циклоспорин обладает высокой нефро- и гепатоток-сичностью.При лечении циклоспорином могут наблюдаться и другие побочные явления: нарушения функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия), гиперплазия десен, тромбоцитопения, задержка жидкости в организме, судороги и др.

*Формы выпуска:* капсулы по 0,025; 0,05 и 0,1 г (25; 50 и 100мг) в упаковке по 50 и 100 штук; 10 % раствор (концентрат) для приема внутрь во флаконах по 50 мл; 5 % концентрат для приготовления инфузионных растворов в ампулах по 1 и 5 мл. Раствор циклоспорина содержит полиоксиэтилированное касторовое масло (которое иногда может вызывать анафилактоидные реакции) и этиловый спирт.

Разбавленный раствор можно хранить не более 48 ч.

***8. Пересадка костного мозга***

В настоящее время трансплантация костного мозга является основным методом лечения гипопластической анемии при отсутствии эффекта от других методов лечения. Производится пересадка подобранного и совместимого по Ш-А-системе костного мозга. Наиболее благоприятны трансплантации от однояйцевых близнецов. Перед трансплантацией производится предварительная иммунодепрессия цитостатиками и облучением. Для профилактики отторжения используют циклофосфан в дозе 50 мг/кг в день в течение 3 дней, антилимфоцитарный глобулин. В последнее время для профилактики реакции отторжения применяется шшуноглобулин, вводимый внутривенно по 500 мг/кг еженедельно в течение 3 месяцев, а затем 500 мг/кг каждые 3 недели в течение 9 месяцев. Ремиссии после миелотрансплантации отмечены у 80-90% больных с тяжелой апластической анемией. Наилучшие результаты получены у лиц не старше 30 лет. Трансплантацию следует применять не позднее 3 месяцев с момента установления диагноза тяжелой аплазии.

***9. Лечение колониестимулирующими факторами***

Колониестимулирующие факторы (КСФ) или миелоидные факторы роста - это гликопротеиды, стимулирующие пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественниц гемопоэза различных типов (табл. 1).

Некоторые КСФ синтезированы с помощью рекомбинантного метода и используются в клинике.

***Табл. 1. Колониестимулирующие факторы* (**Факторы Клетки-мишени)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Гранулоцитарный КСФ** | **Гранулоцитарно-макрофагный КСФ** | **Моноцитарный КСФ** |
| - интерлейкин - 3; - нейтрофилы (моноциты) | - нейтрофилы; - моноциты; -эозинофилы (эритроциты, мегакариоциты); | - моноциты (нейтрофилы); - нейтрофилы (моноциты, эозинофилы, мегакариоциты, тучные клетки, кариоциты) |

Примечание: в скобках указаны клетки, число которых под влиянием КСФ увеличивается незначительно

***Препараты гранулоцитарного КСФ*** филграстим, ленограстим, нартограстим преимущественно стимулируют образование нейтрофилов;

***Препараты гранулоцитарно-макрофагального КСФ*** молграмостим, сарграмостим, лейкомакс стимулируют продукцию зозинофилов, нейтрофилов, моноцитов.

Основным показанием к назначению КСФ является нейтропения различной природы, в том числе при апластической анемии, повышающая риск развития угрожающих жизни инфекций.

КСФ применяются в дополнение к другим методам терапии, их предлагают сочетать с интерлейкинами. Применяются рекомбинантные препараты КСФ внутривенно в дозе 5 мкг/кг/сут в течение 14 дней. В рекомендуемых дозах переносимость препарата хорошая. Основные побочные эффекты: боли в костях, кожные высыпания, миалгии, лихорадка.

В Республиканском центре детской гематологии г. Минска имеется опыт успешного лечения апластической анемии ***комбинацией различных иммунодепрессантных препаратов и КСФ*** (М.П. Павлова, А.В. Алексейчик, 1996):

циклоспорин А (сандиммун) - 5 мкг/кг/сут внутрь в 2 приема через каждые 12 ч в течение 28 дней;

антилимфоцитарный глобулин - 0.75 мл/кг/сут внутривенно капельно в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 8 ч ежедневно на протяжении 8 дней;

метилпреднизолон - 1-4 дни в дозе 20 мг/кг/сут внутрь; 5-8 дни в дозе 10 мг/кг/сут внутрь; 9-10 дни в дозе 5 мг/кг/сут трехкратно в течение суток в виде короткой инфузии; 12-15 дни в дозе 2.5 мг/кг/сут в виде короткой инфузии; 16-19 дни в дозе 1 мг/кг/сут в виде короткой инфузии.

***10. Трансфузии эритроцитов***

Показаниями к трансфузии эритроцитов являются выраженная анемия, признаки гипоксии мозга, гемодинамические нарушения. Частые переливания эритроцитов создают опасность развития гиперсидероза, изосенсибилизации и депрессивного влияния на эритроцитопоэз. В связи с этим гемотрансфузии строго лимитируются уровнем гемоглобина (О. К. Гаврилов и соавт., 1987). Его повышение до 80-90 г/л является достаточным для устранения гипоксии тканей. Если 250-450 мл эритроцитарной массы, перелитые в течение недели, поддерживают содержание гемоглобина на уровне 90-100 г/л, то более частые гемотрансфузии не нужны. Для профилактики гемотрансфузионных осложнений переливают только отмытые эритроциты. Трансфузии эритроцитов должны производиться с использованием лейкоцитарных фильтров для предупреждения сенсибилизации к антигенам системы Н1-А.

***11. Десфералотерапия***

О.К. Гаврилов и соавт. (1987) установили, что при гипопластической (апластической) анемии имеется значительное накопление железа в клетках гемопоэза, особенно эритропоэза. Это обусловлено депрессией гемопоэза, снижением утилизации железа, недостаточным образованием протопорфирина IX. Избыток железа может нарушать функцию клеток гемопоэза вплоть до их гибели. В связи с этим предложено включать в комплексную терапию гипопластической (апластической) анемии препарат десферриоксалин (десферал), избирательно связывающий и выводящий из организмам человека трехвалентное железо. Препарат быстро выводится через почки в виде ферроксамина, придавая моче красноватый оттенок. Десферал выпускается во флаконах по 500 мг сухого вещества, которое перед употреблением разводят 5 мл дистилированной воды и вводят внутримышечно или внутривенно 2 раза в день в течение не менее 2-3 недель. После перерыва на 3-4 недели целесообразно провести еще 2-4 таких таких курса. Препарат можно применять без перерыва 2-3 месяца. У 50% больных после лечения десфералом показатели гемопоэза улучшаются. Противопоказанием к применению десферала является геморрагический синдром.

***12. Трансфузии тромбоцитов***

Переливание тромбоцитов производится при выраженном геморрагическом синдроме, обусловленном тромбоцитопенией. Переливаются тромбоциты, полученные от одного донора.

При отсутствии гемостатического эффекта от переливания тромбоцитарной массы используют 2-3 сеанса плазмафереза с удалением по 1-1.5 л плазмы и замещением ее адекватным объемом свежезамороженной плазмы.

Применяют также гемостатические средства (дицинон, аминокапроновую кислоту).

***13. Лечение иммуноглобулином***

В последние годы для лечения гипопластических анемий рекомендуют внутривенное введение иммуноглобулина в дозе 400 мкг/кг массы тела в течение 5 дней подряд. Препарат стимулирует эритро- и тромбоцитопоэз.

***14. Лечение препаратами кобальта.***

***(на примере коамида)***

Предпосылками для назначения больным апластическими анемиями препаратов кобальта послужили экспериментальные наблюдения над кобальтовой полиглобулией у человека, известные в ветеринарной практике случаи кобальтодефицитных анемий (акобальтозов) и, наконец, полученный у детей с внутритивной анемией благоприятный эффект от добавления в пищевой рацион солей кобальта (в количестве 0,5 мг в день).

В отечественных клиниках применяют препарат коамид, синтезированный А.М. Азизовым, представляющий собой соединение кобальта с никотиновой кислотой, кобальт-9, кобальт-35.

***КОАМИД (COAMIDUM)***

КОАМИД комплексный препарат кобальта и никотинамида.

*Форма выпуска.* Ампулы по 1 мл 1 % раствора.

*Фармакокинетика.* Кобальт, относящийся к микроэлементам, имеется в тканях в минимальном количестве. Содержится в печени, почках, костном мозге, цельной крови (в белках и эритроцитах). Выделяется в основном через почки, стенку кишок.

*Фармакодинамика.* Стимулирует кроветворение путем усиления выработки эритропоэтина, улучшения усвоения железа организмом и включения его в обменные процессы. Кроме того, индуцирует синтез аминокислот, увеличивает содержание в тканях полисахаридов, ДНК и РНК, повышает активность сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и цитохромоксидазы.

*Применение.* При гипопластической анемии; в сочетании с препаратами железа при железодефицитной анемии, в том числе резистентной к препаратам железа.

При анемии, обусловленной инфекцией и воспалением, стимулирует несколько заторможенную при этом выработку эритропоэтина, а также увеличивает выработку иммунных агглютининов. Добавление кобальта усиливает бактериостатическое действие пенициллина и стрептомицина. Назначают коамид по 1 мл 1 % раствора подкожно 1 раз в сутки (курс лечения - 25-30 дней).

*Побочное действие.* Редко тошнота и головокружение, еще реже - покраснение лица, тахикардия, понижение артериального давления, коллапс.

*Противопоказания к назначению.* Тяжелые заболевания сердца и сосудов.

*Взаимодействие с другими лекарственными средствами.* В сочетании с препаратами железа способствует их утилизации. Является синергистом марганца, никеля.

***ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ***

При всех формах врожденных и приобретенных гипо- и апластических анемий прогноз очень серьезен, полное выздоровление наблюдается редко и лишь при хроническом течении приобретенных анемий. Применение современной комплексной терапии позволяет в ряде случаев добиться клинической ремиссии и значительно увеличить продолжительность жизни больных.

***СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ***

1. Базарова М.А. - Руководство по клинической лабораторной диагностике ч. 2., К.: - Высшая школа, 1982 г. - 77 с;

2. Виноградов А.В. - Дифференциальный диагноз внутренних болезней. М.: - 1988 г. - 590 с;

. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. - Клиническая гематология. М.: - Медицина, 1970 г. - 800 с;

. Кукес В.Г. - Клиническая фармакология. М.: - Медицина, 2004 г.

. Машковский М.Д. - Лекарственные средства 2 тома. М.: - «Новая волна», 2002 г;

. Михайлов И. Б. - Клиническая фармакология. Санкт - Петербург: «Фолиант», 2002 г. - 518 с.

. Чекман И.С., Пелещук А.П., Пятак О.А. - Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. К.: - «Здоровье», 1986 г. - 734

8. Интернет: <http://germedic.ru/ref/anem1.htm>