

## **Раздел 10: Лекарственные средства, влияющие на кровь**

10.1 Противоанемические лекарственные средства

10.2 Лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови

## 10.1 Противоанемические лекарственные средства

### ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Анемия имеет много причин возникновения (полиэтиологична). Она развивается, когда концентрация гемоглобина опускается ниже уровня, нормального для соответствующего пола и возраста. Очень важно установить правильный диагноз до начала терапии.

Любые серьезные причины, лежащие в основе железо-дефицитных состояний, например эрозия (язва) желудка или карцинома толстого кишечника, должны быть исключены до назначения заместительной терапии железом. Профилактика солями железа при беременности должна проводиться у тех женщин, у которых имеются дополнительные факторы для возникновения железодефицитных состояний; низкие дозы железа и препараты фолиевой кислоты используются для профилактики мегалобластной анемии при беременности.

**Соли железа** по возможности следует вводить перорально. Они лишь немного отличаются друг от друга по способности всасываться, поэтому выбор препарата обычно основывается на частоте побочных эффектов и цене. Пероральная доза элементарного железа для лечения железодефицитной анемии у взрослых составляет 100-200 мг в сутки с едой.

Примерное содержание элементарного железа в различных солях железа следующее: железа фумарат 200 мг (65 мг железа), железа глюконат 300 мг (35 мг железа), железа сукцинат 100 мг (35 мг железа), железа сульфат 300 мг (60 мг железа), сухой железа сульфат 200 мг (65 мг железа).

Концентрация гемоглобина должны повышаться примерно на 100-200 мг/100 мл в день или 2 г/100 мл за 3-4 недели. После нормализации уровня гемоглобина лечение следует продолжать в течение 3 месяцев для восполнения запасов железа.

Было показано, что прием железа в вечернее время улучшает его всасывание. Прием железа с пищей может снизить его биодоступность, но улучшает толерантность и приверженность к лечению.

Если развиваются побочные эффекты при применении одной соли, ее дозы могут быть снижены или проведена замена на другую соль железа, но улучшение переносимости может быть связано с меньшим содержанием элементарного железа. Возможно раздражение желудочно-кишечного тракта при применении солей железа. Тошнота и боли в эпигастрии дозозависимы. Препараты железа при приеме внутрь могут вызывать запор, особенно у пожилых, иногда приводя к каловому завалу. Пероральное железо может усилить диарею у пациентов с воспалением толстой кишки, но осторожность также нужна у пациентов с кишечными стриктурами и дивертикулами. Железо в виде **железа декстрана** (комплекс гидроксида железа с декстранами) [не включен в Модельный Список ВОЗ] должно быть назначено только, если пациент не переносит пероральное железо или не принимает его надежно, или при продолжающейся значительной потере крови или при нарушении всасывания. Многим пациентам с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе (или на перитонеальном диализе) необходимо железо для внутривенного введения регулярно. Парентеральное железо может принести больше вреда, чем пользы. За исключение пациентов на гемодиализе, ответная реакция гемоглобина на парентеральное применение не развивается достоверно более быстро, чем при применении внутрь.

### МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ

Мегалобластные анемии возникают в результате либо дефицита витамина В<sub>12</sub> (гидроксикобаламин), либо фолиевой кислоты (фолата), либо обоих. Клинические проявления фолиево-дефицитной мегалобластной анемии сходны с таковыми при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, за исключением того, что сопутствующая тяжелая невропатия не возникает; очень важно установить причину анемии в каждом случае. **Гидроксикобаламин** используется для лечения дефицита витамина В<sub>12</sub>, возникающего в результате либо не поступления с пищей, либо нарушения всасывания, включая пернициозную анемию (отсутствие внутреннего фактора, который необходим для всасывания витамина В<sub>12</sub>). Фолиево-дефицитные состояния, обусловленные недостаточным питанием, беременностью, применением противоэпилептических средств или нарушением всасывания, лечатся с помощью **фолиевой кислоты**, но она никогда не должна вводиться без витамина В<sub>12</sub> при не диагностированной мегалобластной анемии, в связи с риском усиления неврологических нарушений, связанных с дефицитом витамина В<sub>12</sub>.

Препараты, содержащие **соль железа и фолиевую кислоту**, используются для профилактики мегалобластной анемии при беременности. Низкие дозы фолиевой кислоты в этой лекарственной форме недостаточны для лечения мегалобластной анемии.

#### ПРОФИЛАКТИКА ДЕФЕКТОВ НЕРВНОЙ ТРУБКИ

Адекватный прием **фолиевой кислоты** до зачатия и на ранних сроках беременности снижает риск дефектов нервной трубки у младенцев. Поэтому, женщины, планирующие беременность, должны получать достаточно фолиевой кислоты до зачатия и в первые 12 недель беременности; фолиевую кислоту можно назначать в виде пищевой добавки или как лекарство в дозе 400-500 микрограммов в день. Женщина, не получавшая фолиевую кислоту дополнительно и подозревающая наличие беременности, должна начать прием фолиевой кислоты сразу и продолжать в течение 12 недель беременности.

Женщины с высоким риском родить ребенка с дефектом нервной трубки (например, дефект нервной трубки у предыдущего ребенка в анамнезе) должны получать более высокие дозы фолиевой кислоты – приблизительно 5 мг в день, начиная прием до зачатия и продолжая в течение 12 недель после. Женщины, принимающие противоэпилептические средства, должны быть проконсультированы врачом перед назначением фолиевой кислоты.

#### Соли железа

*Таблетки*, сухой железа сульфат 200 мг (65 мг железа), железа сульфат 300 мг (60 мг железа), железа fumarat 210 мг (68 мг железа), железа глюконат 300 мг (35 мг железа)

*Раствор для приема внутрь*, железа сульфат (25 мг железа)/мл

**Показания:** железодефицитная анемия

**Противопоказания:** гемосидероз, гемохроматоз, любые формы анемии, не связанные с дефицитом железа; пациенты, которые получают повторные переливания крови; лечение парентеральным введением препаратов железа

С осторожностью: **не должны применяться дольше шести месяцев; беременность; пептическая язва, энтерит, язвенный колит; стриктуры кишечника, дивертикулы; передозировка: см раздел 4.2.4; взаимодействия: Приложение 1**

#### **Дозирование:**

Железодефицитная анемия, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** элементарное железо 100-200 мг в сутки в несколько приемов

Профилактика железодефицитной анемии (у пациентов групп риска), *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** (женщины) элементарное железо 60 мг в день; **ДЕТЯМ** до 5 лет элементарное железо 2 мг/кг (максимально 30 мг) в день, старше 5 лет – элементарное железо 30 мг в день; женщинам и детям старше 5 лет можно также назначить фолиевую кислоту

Совет пациенту: Хотя всасывание железа из препаратов происходит лучше на голодный желудок, можно принимать их после еды для уменьшения желудочно-кишечных побочных эффектов; возможно окрашивание стула. Жидкие препараты железа следует хорошо развести водой (и по возможно принимать через соломку для предотвращения окрашивания зубов)

**Побочные эффекты:** запор, диарея, темный стул, тошнота, боли в эпигастрии, раздражение кишечника; длительное или в повышенных дозах применение может вызвать гемосидероз

#### Фолиевая кислота

*Таблетки*, фолиевая кислота, 1 мг, 5 мг

#### **Показания:**

лечение фолиево-дефицитной мегалобластной анемии; профилактика дефекта нервной трубки при беременности (смотри заметки выше)

#### **Противопоказания:**

не следует назначать без витамина В12 при не диагностированной мегалобластной анемии или при других В12-дефицитных состояниях из-за риска проявления подострой комбинированной дегенерации спинного мозга; фолиево-зависимые злокачественные заболевания

#### **С осторожностью:**

женщины, получающие противосудорожную терапию, нуждаются в консультации до начала лечения фолиевой кислотой; **взаимодействия:** Приложение 1

#### **Дозирование:**

Лечение фолиево-дефицитной, мегалобластной анемии, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 5 мг в день в течение 4 месяцев; до 15 мг в сутки может быть необходимо при малабсорбции (недостаточном всасывании)

Профилактика первого появления дефекта нервной трубки, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 400-500 микрограммов в день до зачатия и в течение первых двенадцати недель беременности

Профилактика повторного появления дефекта нервной трубки, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** 5 мг в день (сниженное до 4 мг в сутки если имеется соответствующий препарат) в течение, по меньшей мере, 4 недель до зачатия и до двенадцатой недели беременности

#### Соль железа с фолиевой кислотой

*Таблетки*, сухой железа сульфат 325 мг (105 мг железа), фолиевая кислота 350 микрограммов; сухой железа сульфат 160 мг (50 мг железа), фолиевая кислота 400 микрограммов; железа фумарат 322 мг (105 мг железа), фолиевая кислота 350 микрограммов

#### **Показания:**

профилактика железо- и фолиево-дефицитных состояний при беременности

С осторожностью:

**низкие дозы фолиевой кислоты в указанных выше комбинированных препаратах не достаточны для лечения мегалобластной анемии; передозировка: см раздел 4.2.4; взаимодействия: Приложение 1**

**Дозирование:**

Тяжелая анемия, внутрь, **ВЗРОСЛЫМ** элементарное железо 120 мг в день с фолиевой кислотой 400 микрограммов в день в течение 3 месяцев; **ДЕТЯМ** до 2 лет элементарное железо 25 мг в день с фолиевой кислотой 100-400 микрограммов в день в течение 3 месяцев, 2-12 лет – элементарное железо 60 мг в день с фолиевой кислотой 400 микрограммов в день в течение 3 месяцев

Профилактика железо- и фолиево-дефицитных состояний при беременности, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ** количество, эквивалентное 100 мг элементарного железа с 350-400 микрограммов фолиевой кислоты в сутки в течение всей беременности

**Побочные эффекты:**

см. Соли железа

Гидроксокобаламин

*Инъекции* (Раствор для инъекций), гидроксокобаламин 1 мг/мл, ампулы по 1 мл

**Показания:**

мегалобластная анемия вследствие дефицита витамина В<sub>12</sub>

**С осторожностью:**

кроме экстренных случаев, лечение не следует начинать до установления точного диагноза; следить за уровнем калия в сыворотке в связи с риском возникновения гипокалиемических аритмий в раннем периоде лечения

**Дозирование:**

Мегалобластная анемия без неврологических проявлений, *внутримышечно*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** первоначально 1 мг 3 раза в неделю в течение 2 недель, затем 1 мг каждые 3 месяца

Мегалобластная анемия с неврологическими проявлениями, *внутримышечно*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** первоначально 1 мг через день до тех пор, пока не перестанет нарастать улучшение состояния, затем 1 мг каждые 2 месяца

Профилактика макроцитарной анемии, *внутримышечно*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** 1 мг каждые 2-3 месяца

Табачная амблиопия и зрительная атрофия Лебера, *внутримышечно*, **ВЗРОСЛЫМ** и **ДЕТЯМ** 1 мг в день в течение 2 недель, затем 1 мг два раза в неделю до тех пор, пока не перестанет нарастать улучшение состояния, затем 1 мг каждые 1-3 месяца

**Побочные эффекты:**

зуд, экзантема, лихорадка, озноб, горячие приливы, тошнота, головокружение; редко акне-подобные и буллезные высыпания, анафилаксия

**10. 2 Лекарственные средства, влияющие на свертываемость крови**

Антикоагулянты используются для профилактики тромбообразования или распространения тромбоза при замедлении кровотока в венозных участках кровообращения, где тромбы состоят из сетей фибрина, заполненных тромбоцитами и эритроцитами. Поэтому они широко применяются для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, для профилактики эмболии при ревматическом поражении сердца и фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) и для профилактики тромбообразования на искусственных клапанах сердца.

**Гепарин** является парентеральным антикоагулянтом, который быстро предупреждает свертывание крови, но имеет короткий период действия. Низкомолекулярные гепарины имеют более длительный период действия.

Для лечения тромбоза глубоких вен и эмболии в системе легочной артерии внутривенно вводится нагрузочная доза гепарина с последующим внутривенным капельным введением (используя насос для инфузий) или периодическим введением подкожно. Пероральные антикоагулянты назначаются одновременно с гепарином. Гепарин должен применяться по крайней мере в течение 5 дней пока пероральные антикоагулянты не начнут действовать и МНО (международное нормализованное отношение) находится в пределах терапевтических значений в течение двух дней последовательно. Очень важен ежедневный лабораторный мониторинг. Гепарин также используется при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, острой окклюзии периферических артерий и при проведении гемодиализа.

У пациентов хирургического профиля низкие дозы гепарина в виде подкожных инъекций используются для профилактики послеоперационного тромбоза глубоких вен и эмболии в системе легочной артерии у пациентов групп повышенного риска (с ожирением, со злокачественными новообразованиями, с тромбозом глубоких вен или эмболией легочной артерии в анамнезе, пациенты старше 40 лет, пациенты с установленными тромбофилическими нарушениями или пациенты, перенесшие большие или сложные оперативные вмешательства). Гепарин также ценен у пациентов групп повышенного риска – с ожирением или с сердечной недостаточностью – при необходимости соблюдения постельного режима.

При развитии кровотечений обычно бывает достаточно отменить гепарин, однако, если необходимо быстро снять эффект гепарина, специфическим антидотом является **протамина сульфат**.

Пероральные антикоагулянты требуют по крайней мере 48-72 часов для развития полного антикоагулянтного эффекта; если необходим немедленный эффект, одновременно следует вводить гепарин. **Варфарин** показан при тромбозе глубоких вен, эмболии в системе легочной артерии, пациентам с фибрилляцией предсердий, имеющим риск развития эмболии и пациентам с протезированными клапанами сердца (для предотвращения развития тромбов на клапанах); пероральные антикоагулянты не должны использоваться как препараты первого ряда при тромбозе сосудов мозга или окклюзии периферических артерий. Основным побочным эффектом пероральных антикоагулянтов является кровотечение. Необходим мониторинг протромбинового времени (обычно представляемого в виде МНО, международного нормализованного отношения) первоначально ежедневно, а затем с большими интервалами в зависимости от ответа.

При возникновении тяжелого кровотечения необходимо отменить варфарин и назначить **фитоменадион** (витамин К) внутривенно медленно.

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

Пероральные антикоагулянты обладают тератогенным действием и не должны применяться в первом триместре беременности. Женщины с риском беременности должны быть предупреждены об этой опасности, поскольку прекращение приема варфарина до шестой недели беременности в большинстве случаев исключает риск развития уродств у плода. Пероральные антикоагулянты проникают через плаценту с риском развития кровотечения из плаценты или кровотечения у плода, особенно во время последних нескольких недель беременности и в родах. Поэтому, если только возможно, следует избегать использования пероральных антикоагулянтов при беременности, особенно в первый и третий триместры. Приходится принимать трудные решения у женщин с искусственными клапанами сердца, с повторяющимся венозным тромбозом или эмболией в системе легочной артерии в анамнезе.

## ГЕМОФИЛИЯ

Десмопрессин [не включен в Модельный Список ВОЗ] парентерально (инъекции) может способствовать гемостазу и быть полезным при легких формах гемофилии. При проведении небольших процедур, например, в зубочелюстной хирургии, он может заместить необходимость в факторе VIII. Применение фактора VIII и фактора IX – см. раздел 11.2.

### Натриевая соль гепарина

*Инъекции* (Раствор для инъекций), натриевая соль гепарина 1000 ЕД/мл, ампулы по 1 мл; 5000 ЕД/мл, ампулы по 1 мл; 25000 ЕД/мл, ампулы по 1 мл

### **Показания:**

лечение и профилактика тромбоза глубоких вен и эмболия легочной артерии

### **Противопоказания:**

гиперчувствительность к гепарину; гемофилия и другие геморрагические заболевания, тромбоцитопения, пептическая язва, недавнее кровоизлияние в мозг, тяжелая гипертензия, тяжелое заболевание печени и почек, после обширных травм или недавней операции (особенно на глазах или нервной системе)

### **С осторожностью:**

печеночная недостаточность (Приложение 5) и почечная недостаточность (Приложение 4); гиперчувствительность к низкомолекулярным гепаринам; спинномозговая или эпидуральная анестезия – риск образования гематомы; беременность (Приложение 2); сахарный диабет, ацидоз, одновременное применение калийсберегающих диуретиков – повышается риск гиперкалиемии; **взаимодействия:** Приложение 1

### **Дозирование:**

Лечение тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии: *внутривенные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** насыщающая доза 5000 ЕД (10000 ЕД при тяжелой легочной эмболии) с последующими *длительными внутривенными инфузиями* 15-25 ЕД/кг/час или *подкожными инъекциями* 15000 ЕД каждые 12 часов; лабораторный мониторинг очень важен, желательно ежедневно с соответствующей коррекцией дозы; *внутривенные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ малых размеров** и **ДЕТЯМ** меньшая насыщающая доза затем *длительные внутривенные инфузии* 15-25 ЕД/кг/час или *подкожные инъекции* 250 ЕД/кг каждые 12 часов

Профилактика при общей хирургии, *подкожные инъекции*, **ВЗРОСЛЫМ** 5000 ЕД за два часа до операции, затем каждые 8-12 часов в течение 7 дней или до выписки больного (мониторинг не обязателен); во время беременности (мониторингом обязателен) 5000-10000 ЕД каждые 12 часов (**важно:** не пытаться защитить гепарином искусственные клапаны сердца при беременности – это требует участия специалиста)

**Побочные эффекты:**

Иммунологически опосредованная тромбоцитопения обычно развивается через 6-10 дней от начала лечения (требует немедленной отмены гепарина); кровотечения, некроз кожи, реакции гиперчувствительности, включая уртикарии, ангиоэдему и анафилаксию, остеопороз после длительного применения и редко алопеция

Натриевая соль варфарина

Варфарин является типичным представителем пероральных антикоагулянтов. Различные средства могут служить альтернативой.

*Таблетки*, натриевая соль варфарина, 1 мг, 2мг, 5 мг

**Показания:**

профилактика эмболии при ревматическом поражении сердца и фибрилляции предсердий; профилактика после установки искусственного клапана сердца; профилактика и лечение тромбоза вен и легочной эмболии; транзиторные ишемические атаки

**Противопоказания:**

беременность (см. примечание выше и Приложение 2); пептическая язва, тяжелая гипертензия, бактериальный эндокардит

**С осторожностью:**

поражение печени (Приложение 5) или почечная недостаточность (Приложение 4), недавние оперативные вмешательства, кормление грудью (Приложение 3); **взаимодействие:** Приложение 1

**Дозирование:**

*ОБРАТИТЕ ВНИМАНИЕ:* Исходный уровень протромбинового времени должен быть определен по возможности до начала лечения.

Профилактика и лечение тромбоэмболических нарушений, *внутрь*, **ВЗРОСЛЫМ**, обычной начальной дозой является 10 мг в день в первые два дня в соответствии с индивидуальными особенностями пациента; последующая доза зависит от протромбинового времени; обычная ежедневная поддерживающая доза – 3-9 мг каждый день с приемом в одно и то же время дня.

**Побочные эффекты:**

кровотечение; гиперчувствительность, зуд, алопеция, диарея, необъяснимое падение гематокрита, "пурпурные носки", некроз кожи, желтуха, дисфункция печени, тошнота, рвота и панкреатит

**Реверсирование антикоагулянтного действия**Протамин сульфат

*Инъекции* (Раствор для инъекций), протамин сульфат 10 мг/мл, ампулы по 5 мл

**Показания:**

антидот при передозировке гепарина

**С осторожностью:**



При избыточном использовании (при превышении доз) оказывает антикоагулянтный эффект; аллергические реакции – у лиц группы повышенного риска, в том числе получавших ранее лечение протамином или протамин-инсулином, при аллергии на рыбу, при мужском бесплодии и вазэктомии

**Дозирование:**

Передозировка гепарина, *внутривенные инъекции* в течение примерно 10 минут, 1 мг нейтрализует 80-100 ЕД гепарина, если применяется в течение 15 минут; если позже, то требуются меньшие количества протамина, так как гепарин быстро выводится

**Побочные эффекты:** тошнота, рвота, вялость, приливы, гипотензия, брадикардия, диспноэ, аллергические реакции (включая ангионевротический отек, анафилаксию)

Фитоменадион

*Таблетки*, фитоменадион 10 мг

*Инъекции* (Раствор для инъекций), фитоменадион 10 мг/мл, ампулы по 5 мл

**Показания:**

антагонист варфарина; профилактика геморрагических заболеваний у новорожденных

**С осторожностью:**

снизить дозу у пожилых; печеночная недостаточность; не является антидотом гепарина; беременность (Приложение 2); **взаимодействия:** Приложение 1

**Дозирование:**

Вызванная варфарином гипопротромбинемия; без кровотечения или с небольшим кровотечением, *внутривенно медленно*, **ВЗРОСЛЫМ** 500 микрограммов или *внутрь* **ВЗРОСЛЫМ** 5 мг; менее тяжелое кровотечение *внутрь или внутривенно*, **ВЗРОСЛЫМ** 10-20 мг; тяжелое кровотечение, **ВЗРОСЛЫМ**, *внутривенно медленно*, 2.5-5 мг, очень редко до 50 мг (но имеется риск чрезмерного действия при высоких дозах)

Геморрагические заболевания новорожденных, лечение, *внутривенно или внутримышечно*, **НОВОРОЖДЕННЫМ** 1 мг с последующими дозами при необходимости с интервалом в 8 часов;

Геморрагические заболевания новорожденных, профилактика, *внутримышечно*, **НОВОРОЖДЕННЫМ** 0.5-1 мг единой дозой или *внутрь*, 2 мг с последующей дозой через 4-7 дней и для детей на грудном вскармливании третья доза через 1 месяц

**Побочные эффекты:**

реакции гиперчувствительности, включая приливы, диспноэ, бронхоспазм, головокружение, гипотензию и дыхательный или циркуляторный коллапс, который может быть связан с полиэтокселированным касторово-масляным сурфактантом в некоторых инъекционных препаратах нежели с субстанцией фитоменадиона