

FARMACOLOGIA SISTEMULUI HEMATOPOIETIC

Conf. Univ. dr. Andreea Barbulescu

MEDICATIA ANTIANEMICA

- Hematopoieza → 200 mil celule sanguine/zi adult normal; >> pacienti cu afectiuni hematologice
- necesita **3 factori esentiali: fier, vitamina B12 si acid folic+factori de crestere hematopoietici**
- **Anemia**=↓ cu > 10% din valoarea Hb, Ht si a nr. de H
- Antianemice: preparate de fier, acid folic si vitamina B12, Epo, factori de crestere.

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

- cantitate: 3.4-5 g de Fe
- Absorbție: zilnic $\approx 10-15$ mg fier alimentar $\rightarrow 5-10\%$ se absorb (procentul poate fi $>$ în condițiile existentei unui deficit), majoritar în duoden și jejun proximal $\rightarrow$ utilizat pt sinteza Hb, depozitat sub forma de **feritina** (Ma hepatice, os, splina, celulele parietale intestinale) sau **hemosiderina** (agregate de feritina) sau rămâne în circulația sistemică legat de transferina
- +Rol în secreția de HCl gastric, respirația celulară, apărarea antiinfecțioasă
- Deficit $\rightarrow$ anemia feripriva = anemie cronică $\rightarrow$ paloare, astenie fizică, amețea, dispnee de efort, tahicardie etc
- Anemie hipocromă, microcitară

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

- oral sau parenteral
- Curativ sau profilactic (sarcina, lactatie, copii in perioada de crestere, dupa gastrectomie etc)

A. PREPARATE ORALE-eficienta rapida in corectarea anemiei, daca absorbtia intestinala nu este alterata

-ionul feros este cel mai bine tolerat→saruri feroase

-ideal 200-400mg Fe elementar/zi→abs.25%

-!tratamentul trebuie continuat 3-6 luni dupa corectarea anemiei pt. refacerea depozitelor

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

A. PREPARATE ORALE

Reprezentanti:

- ***Sulfat feros** -Ferrogradumet cpr 325mg(105mg Fe)
- ***Gluconat feros**- cpr 35mg
- ***Glutamat feros** -Glubifer cpr 100mg
- ***Fumarat feros** -Ferronat susp.orală 3%
- ***Fier polimaltozat** -Fier Hausman sol 5%; sirop 1%; Maltofer fol-fier polimaltozat 100mg+ac folic 0.35mg, cpr masticabile

EA: greata, varsaturi, crampe abdominale, constipatie, colorarea in negru a scaunului (direct proportionale cu doza; toleranta diferita pentru preparate diferite)

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

B. PREPARATE PARENTERALE-adm.doar in cazul pacientilor care nu pot tolera prep.orale/cu deficite de absorbtie/deficitul nu a fost corectat cu Fe oral, corectare rapida

-ex.boala cronica renala, in hemodializa, post-gastrectomie, BII (cu interesarea intestinului subtire proximal), sdr. de malabsorbtie

-!! toxicitate direct proportional cu doza: durere, hiperpigmentare locala, febra, cefalee, reactii alergice (urticarie, bronchospasm, anafilaxie), greata, varsaturi

-! Obligatori testare prealabila

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

B. PREPARATE PARENTERALE

-3 preparate disponibile: Complexul Fier dextran, Fier polimaltozat, Complexul fier-sorbitol

1. **Complexul fier dextran** -50mg fier/ml solutie; IM profund sau IV-perfuzabil (IV-abs durerii locale si posibilitatea adm in doza unica)

Venofer-100mg fiole

-risc ↑ de rr alergice (preparate cu G moleculara ↑)

-adm. 1-2 ml zilnic sau la 2 zile

2. **Complexul fier sorbitol**: 50mg/ml, fiole 2ml; adm im profund 2ml/zi sau la 2 zile; iv

3. **Fier polimaltozat** 50mg Fe/ml, fiole 2 si 5ml; perfuzabil (**Ferinject**) 2 si 3, risc< de rr adverse

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

A. PREPARATE PARENTERALE

! Spre deosebire de preparatele orale, prin saltarea etapei de absorbție intestinală și depozitare la nivelul celulelor intestinale, pot asigura o cantitate >capacitatea de depozit

! Evaluarea periodică a feritinei și saturației transferinei (sideremie/CTLF=capacitatea totală de legare a fierului)

MEDICATIA ANTIANEMICA

PREPARATELE DE FIER

SUPRADOZAJUL DE FIER:

A. Acut: aproape exclusiv la copii, accidental

! Copii $\approx$ 10 tablete de fier elementar pot fi letale

-gastro-enterita necrotizanta: greata, varsaturi, dureri abdominale, diaree sanghinolenta

→acidoza metabolica, coma, deces

-Tratament: clisma evacuatorie, DEFEROXAMINA (chelator de fier)

-! Carbune medicinal ineficient!

-! Terapie adecvata pentru hemoragia digestiva

MEDICATIA ANTIANEMICA PREPARATELE DE FIER

SUPRADOZAJUL DE FIER:

B. Cronic → **hemocromatoza** → cardiac, hepatic, pancreas etc
-Tratament: flebotomie sau chelator
(DEFEROXAMINA) → EFICIENTA <

MEDICATIA ANTIANEMICA

VITAMINA B12

Deficit Vitamina B12 → anemie megaloblastica

- sursa exclusiv exogena

Cauza: predominant deficit de absorbtie (deficit de FI sau afectiuni ale ileonului distal insotite de malabsorbtie)

- Aport 5-30 µg → 1-5 µg se absorb la nivelul ileonului distal, absorbtie conditionata de prezenta factorului intrinsec Castle (complex VitB12+FI) → legare de transcobalamina II (plasmatic) → celule si testuri

→ excesul depozitat hepatic (3000-5000 µg)

→ eliminare renala sau fecala (doar in cazul in care capacitatea de legare a transcobalaminei II este depasita)

-

MEDICATIA ANTIANEMICA

VITAMINA B12

Clinic: anemie megaloblastica+leucopenie,
trombocitopenie+tulburari gi+tulb.neurologice

Indicatii: prevenirea sau tratamentul deficitului

-fiole 50/1000 μ g

-initial 100-1000 μ g/zi im 1-2 saptamani, pt refacerea depozitelor

-mentinere: 100-1000 μ g/luna a la longue

MEDICATIA ANTIANEMICA

ACIDUL FOLIC

- Rol esential in sinteza ADN
- contribuie la absorbtia vitaminelor A, E, K
- necesar zilnic 50-200mcg → sarcina 300-400mcg
- aport zilnic: 500-700mcg
- absorbtie-jejun proximal
- stocat 5-20mcg, predominant la nivel hepatic
- excretie urinara sau fecala

Clinic: anemie cu simptome asemănătoare cu cele ale def. de vit B12, cu excepția fenomenelor neurologice!

Cauze: aport insuficient, alcoolism cronic (aport necorespunzător, alterarea depozitelor, fenitoina, trimetoprim)

ANTIANEMICA ACIDUL FOLIC

-cpr 1mg/5mg

-1-5mg/zi pana la corectarea/indepartarea cauzei

-a la longue: malabsorbtie, aport insuficient

-preventiv: sarcina, consumatori cronici de etanol, boli hepatice cronice, anemie hemolitica, dializati, afectiuni dermatologice, tratamente asociate (ex. Metotrexat)

MEDICATIA ANTIANEMICA

ERITROPIETINA

=GP produsa de celulele peritubulare renale->stimuleaza eritropoeza la nivel medular

-rata sinetzei ↑ in hipoxie

Preparat: Epo umana recombinata genetic (GP purificata)

-adm. Parenteral sc sau iv-iv lent, 40-50U/kgx3/sapt→max 200-240U/kgc

-stimuleaza diferentierea celulelor stem in favoarea formarii proeritroblastilor

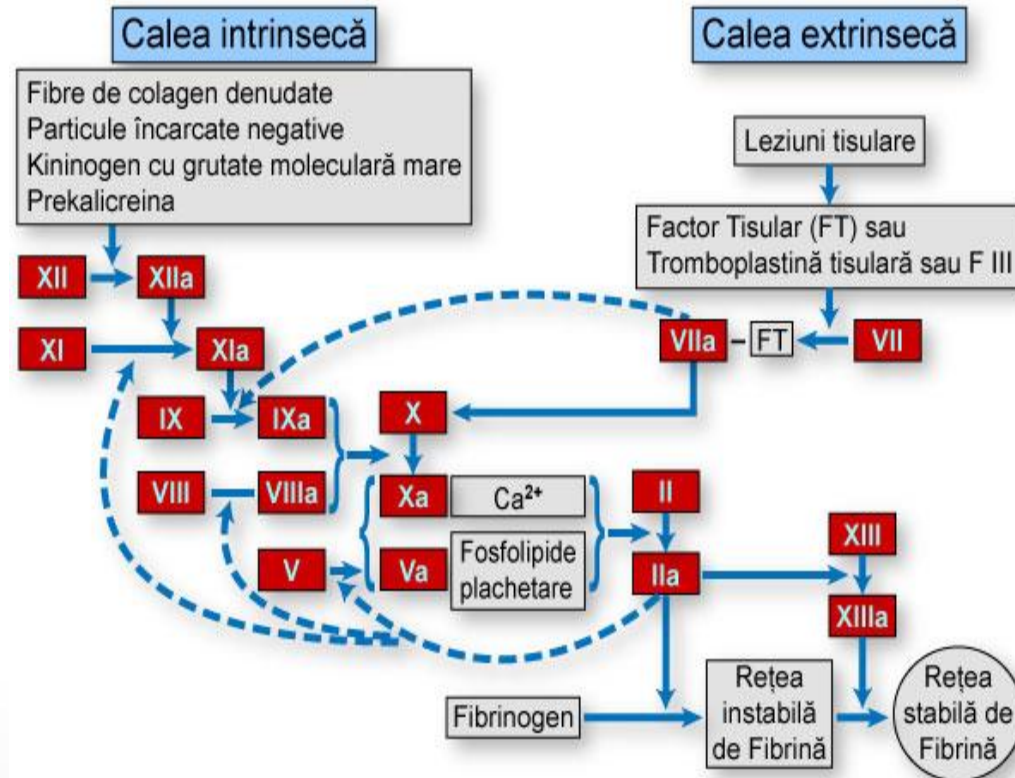
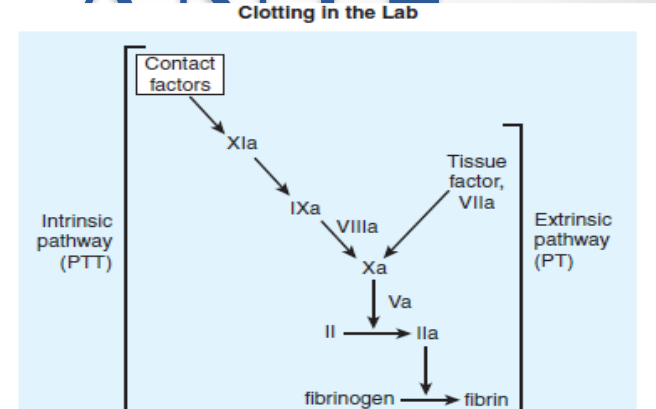
-↑ rata de sinteza a Hb

-favorizeaza eritropoeza

NeoRecormon 50000ui; Eprex 40000ui/ml, fiole 0.5ml, 1ml

ANTICOAGULANTE

→ împiedică
procesul de coagulare, prevenind
formarea trombilor sau extinderea
celor deja formați
-blochează transformarea
fibrinogenului solubil în fibrină
insolubilă → inhibă activitatea/
formarea unuia/mai multor
factori ai coagularii



ANTICOAGULANTE

Clasificare:

- **NATURALE:**
 - HEPARINA
 - HIRUDINA
 - HEPARINE FRACTIONATE
 - SULODEXID
- **DE SINTEZA:** CUMARINE, INADIONE

ANTICOAGULANTE HEPARINA

=inhibitor indirect al trombinei

-MPZ sulfatat, cu G moleculara $\uparrow$, obtinut din mucoasa intestinala de porc sau plaman de bovine

Mecanism de actiune: legarea de ATIII (proteaza inhibitoare a coagularii) $\rightarrow$ $\uparrow$ actiunea de $>1000x$ $\rightarrow$ inactivarea trombinei, factorilor XII, XI, **Xa**, VII, plasmina, Kalicreina

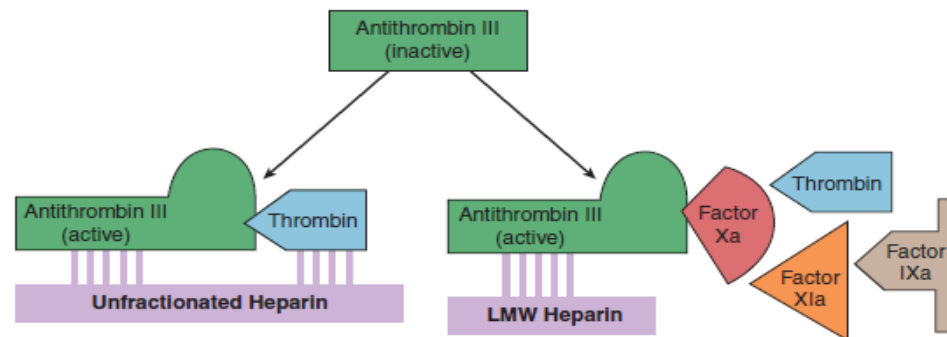


FIGURE 34-4 Cartoon illustrating differences between fondaparinux, low-molecular-weight heparins (LMWH), and high-molecular-weight heparin (HMWH, unfractionated heparin). Activated antithrombin III (AT III) degrades thrombin, factor X, and several other factors. Binding of these drugs to AT III can increase the catalytic action of AT III 1000-fold. The combination of AT III with unfractionated heparin increases degradation of both factor Xa and thrombin. Combination with fondaparinux or LMWH more selectively increases degradation of Xa.

ANTICOAGULANTE HEPARINE

Farmacocinetica: inactiva in administrarea orala

!im → risc de hematom local → administrare sc sau inj iv

-metabolizata hepatic, eliminata renal

-dozata in UI-1 UI corespunde unei activitati anticoagulante a 7.7mcg heparina etalon international

→ **Indicatii:** tromboze venoase profunde, infarct miocardic acut, bolnavi cu proteze valvulare, trombembolism pulmonar etc

Heparina nefractionata:

-trombembolism pulmonar 5000ui inj iv → perfuzie 1000ui/ora, 4-5 zile sau 4000ui la 4 ore

-profilactic (inaintea interv.chirurgicale): 5000ui apoi 5000 la 8 ore 1-2 S

ANTICOAGULANTE HEPARINE

Reactii adverse:

- hemoragii: hematurie, hematoame, hemoragii gi, epistaxis, gingivoragii, hemoptizii etc

!monitorizare: timp partial de tromboplastina:1.5-2.5xN

-supradozaj: PROTAMINA SULFAT (antidot) in raport de 1-1.5/1
(100-125mg pt 1000UI heparina)

- Trombocitopenie
- Reactii alergice

Contraindicatii: istoric de hemoragii, risc hemoragipar crescut, AVC, HTA severa, ulcer

-precautii la astmatici, in sarcina

ANTICOAGULANTE HEPARINE

Heparine fractionate -depolimerizarea chimica sau enzimatica a celei naturale

-absorbție aproape completa după adm. sc

-t_{1/2} lung, ≈18 ore

! Actiune anti f X activat ↑, actiune anti-trombinica aproape nula

!separarea actiunii antitrombotice de cea anticoagulanta si favorizarea trombolizei

Indicatii similar cu heparina nefractionata, adm 1/zi sau 2/zi

Reprezentanti: nadroparina, enoxaparina, dalteparina, reviparina..

Standardizate biologic prin capacitatea inhibit. asupra fXa-
1U=0.4Uanti Xa

ANTICOAGULANTE HEPARINE

Heparine fractionate

***Enoxaparina** (Clexane)-20mg/0.2ml; 40mg/0.2ml;
60mg/0.6ml; 80mg/0.8ml; 100mg/1m

***Nadroxaparina** (Fraxiparine)-3800Ui anti Xa-0.4ml; 7600Ui anti
Xa-0.8ml; 5700Ui anti Xa-0.6ml; 2850-0.3ml

***Dalteparina** (Fragmin)-2500Ui/0.2ml; 5000UI/0.2ml; 2500Ui/ml-
4ml; 10000ui/ml-1ml; 7500ui/0.3ml; 15000/0.6ml

***Reviparina** (Clivarin) 1432UI/0.25ML

***Fondaparinux** (Arixtra) 1.5mg/0.3ml

EA<nefractionate

ANTICOAGULANTE INHIBITOARE DIRECTE ALE TROMBINEI

*HIRUDINA

*ARGATROBAN

*DABIGATRAN-PRADAXA 150MG

ANTICOAGULANTE INHIBITOARE DIRECTE ALE FACTORULUI Xa-ORALE

*RIVAROXABAN

*APIXABAN

ANTICOAGULANTE

ANTICOAGULANTE ORALE

***DERIVATI CUMARINICI: acenocumarol, warfarina, bismacacetat de etil**

=antivitamine K → inhiba formarea ff II, VII, IX, X, inhiba proteinele C si S

Indicatii:

- tratamentul si profilaxia TVP
- tratamentul si profilaxia emboliei pulmonare
- tratamentul profilactic al tromboemboliilor din tulb. de ritm
- profilaxia si tratamentul complicatiilor thromboembolic din IMA

ANTICOAGULANTE ORALE

****DERIVATI CUMARINICI:***

Reactii adverse:

- hemoragii
 - necroza cutanata (rar), la cei cu predispozitie ereditara
 - tulburari gi
 - alergii
 - effect de tip teratogen!
- CI: sarcina, afectiuni hemoragipare, HTA severa, AVC, UGD

ANTICOAGULANTE ORALE

***DERIVATI CUMARINICI:**

- **ACENOCUMAROL (SINTROM, TROMBOSTOP) cpr 2 si 4 mg**

-seara, doza variabila

-monitorizarea timpului Quick si a INR

- **WARFARINA 2-10mg/zi-dz de intretinere**

- **BISCUMACETAT DE ETIL -300mg/zi doza de intretinere**

! Interactiuni: ↑ef: AINS, antiagregante plachetare, eritromicina

↓ef: colestiramina (↓)absorbtia, carbamazepine, barbiturice, rifampicina

ANTICOAGULANTE ORALE

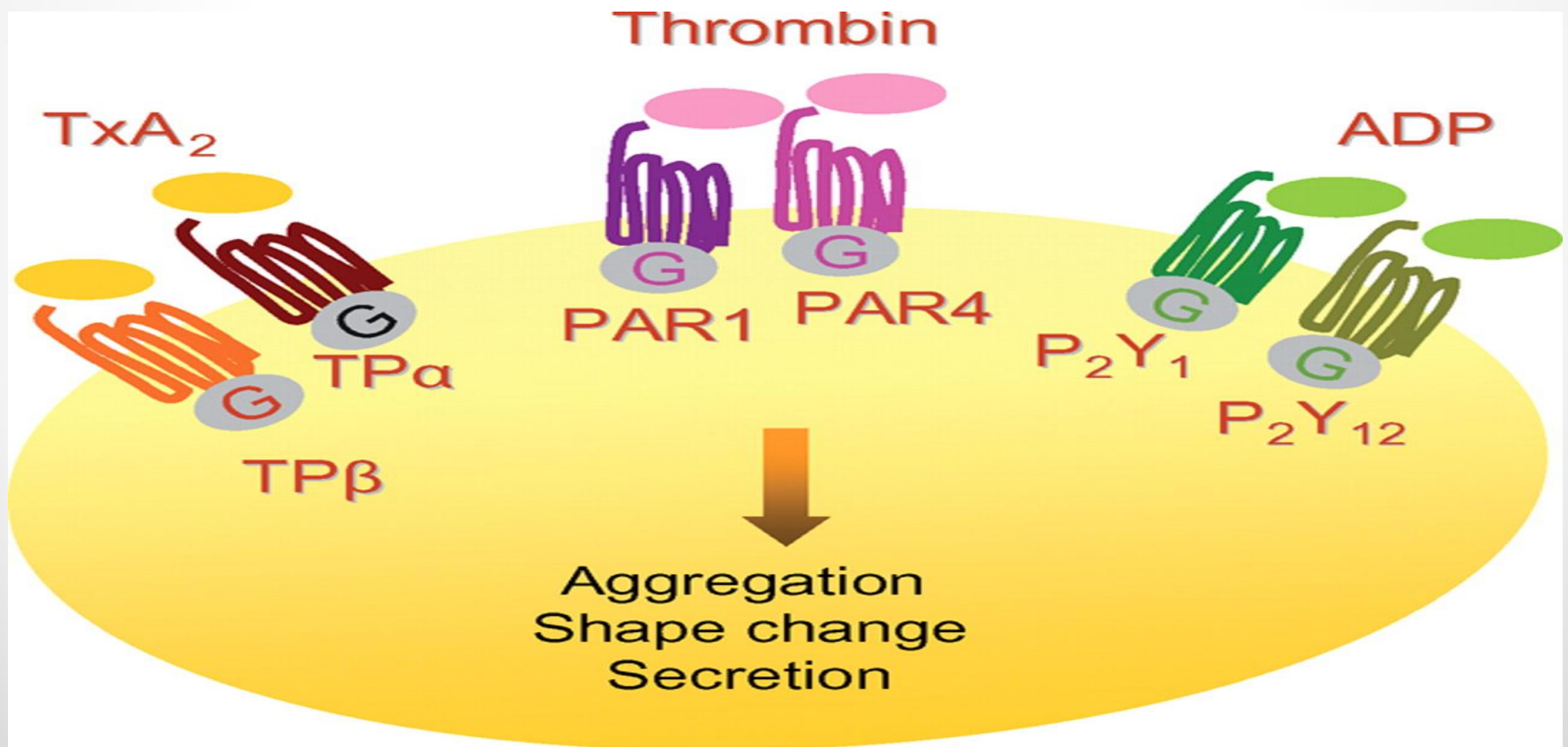
***ANTI FACTOR X α**

APIXABAN-ELIQUIS 2.5/5MG

**-scaderea dozei in caz de cr>1.6mg/dl, varsta peste 80 de ani,
G<60kg**

	Mod de administrare	Doza zilnică maximă
Tratamentul TVP sau al EP	10 mg de două ori pe zi în primele 7 zile	20 mg
	ulterior 5 mg de două ori pe zi	10 mg
Prevenirea TVP și/sau a EP recurente după finalizarea perioadei de tratament de 6 luni pentru TVP sau EP	2,5 mg de două ori pe zi	5 mg

ANTIAGREGANTE PLACHETARE



ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Clasificare:

1.blocarea COX→bloc.formarii TXA₂ (efectul depinde de blocarea preferentiala a COX plachetare)-sulfinpirazona, acid acetisalicilic, alte AINS

2.impiedicarea act. F VIII al coagularii -dextranii

3.↑AMPc prin stimularea adenilatciclazei-prostaciclina=Iloprost, Enprostil sau inhib.PDE-dipiridamol

4.blocarea rr 5-HT₂ ai serotoninei-ketanserina

5. Blocarea agregarii plachetare induse de adenozinfosfat→inh.legarea ADP-dependent a fibrinogenului la niv. rr membrane plachetare GPIIb/IIIa-ticlopidina si clopidogrel

6. InhiB. rr adenozinei: dipiridamol

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

Indicatii:

- prevenirea primara/secundara a AVC
- prevenirea AIT
- prevenirea primara si secundara a IMA
- angina pectorala
- dupa by-pass aorto-coronarian

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

1. INHIBITORI AI COX

***Acid acetilsalicilic:** actiune ireversibila, la doze de 75-100mg/zi, de bloca a formarii TXA2

! Dozele mari isi pierde selectivitatea fata de COX plachetara

***Sulfinpirazona:** metabolitul fenilbutazonei

-efect reversibil, durata scurta

-frecvent rr adverse: tulb.gi, eroziuni gastrice, anemie

***Triflusal**-inhiba sinteza TxA2, $\uparrow$ AMPc, $\uparrow$ NO

300-600mg/zi (Aflen)

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

2● BLOCANTE ALE FACTORULUI VIII α -DEXTRANI

=polizaharide de origine microbiana, utilizati ca substituenti plasmatici

-actiune inhibitoare reversibila asupra functiilor plachetare prin blocarea f VIII $\rightarrow$ $\uparrow$ timpul de sangerare

EA: eruptii cutanate, vertij, reactii anafilactice

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

3. ANTIAGREGANTE CE $\uparrow$ AMPc

*-Prostaciclina I₂-Enprostenol sau Iloprost (analog sintetic):
inhiba agregarea, vasodil. pe arteriole si venule,
activeaza fibrinoliza*

*Indicatii: vasculopatii periferice-ex.sdr.Raynaud,
arteriopatii*

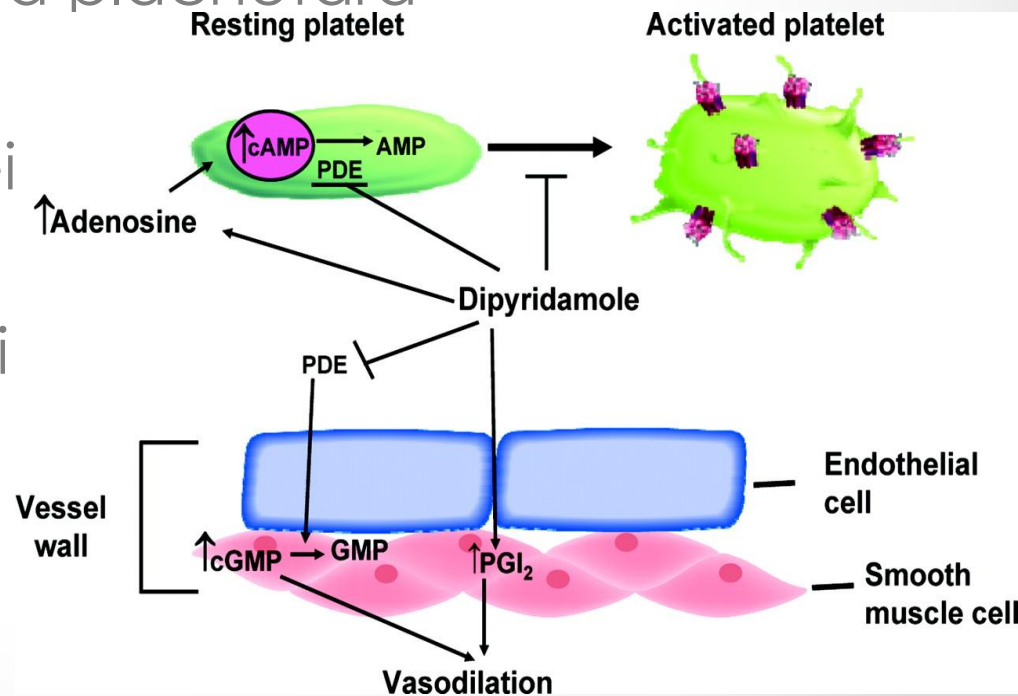
Ilomedin 20mcg/ml-solutie perfuzabila-fiole 2.5ml-5mcg
sau 1ml-20mcg; diluata in glucoza 5% sau solutie salina,
administrare injectomat sau pompa de perfuzie, viteza
de perfuzie se calculeaza pe kgc

ANTIAGREGANTE PLACHETARE

3. ANTIAGREGANTE CE $\uparrow$ AMP_c

-Dipiridamol:

- inh PDE trombocitara $\rightarrow$
 $\uparrow$ AMP_c $\rightarrow$ scade adezivitatea plachetara
 - inh. PDE miocitara $\rightarrow$
relaxare
 - inh. recaptarea adenozei
 - stimuleaza elib de PC
din endoteliul vascular
- Cpr 25mg, maxim 600mg/zi



PLACHETARE

5.1. INHIBITORII ADP (ADENOZIN-DIFOSFAT)

TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL

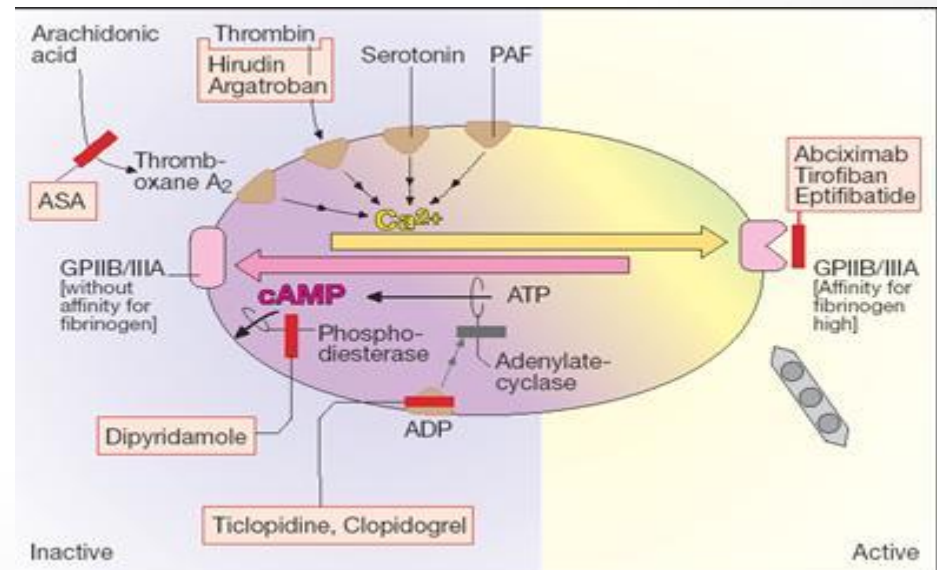
➤ **TICLOPIDINA:** inh.legarea ADP dependenta a fibrinogenului la niv.rr GPIIb/IIIa plachetari

EA: tulb.hematologice (neutropenia, agranulocitoza, aplazii medulare), hemoragii, tulb.hepatice,, gastro-intestinale, rr cutanate (alergice)

Indicatii: prevenirea AVC, arteriopatii,

hemodializa cronica;

Cpr 250mg (Ipaton) x2/zi

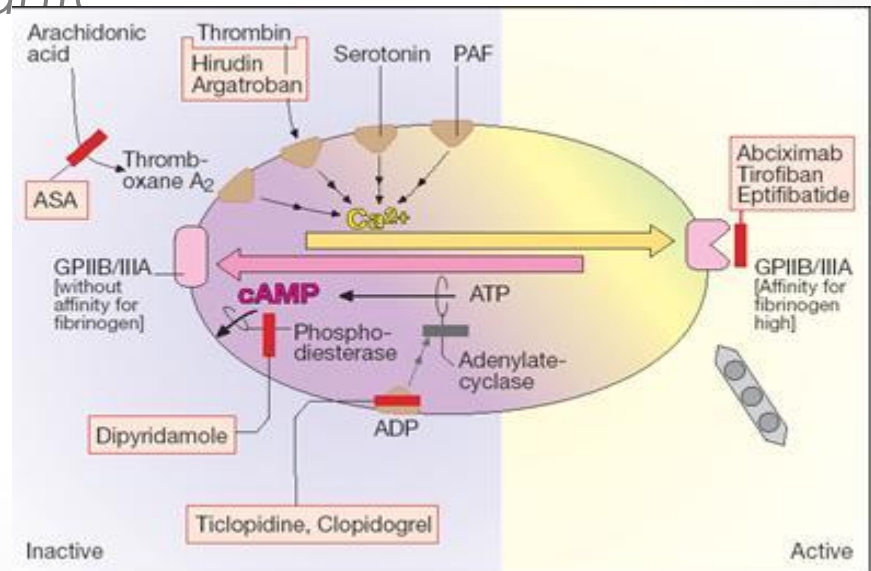


ANTIAGREGANTE PLACHETARE

5.1. INHIBITORII ADP (ADENOZIN-DIFOSFAT)

TICLOPIDINA, CLOPIDOGREL

- **CLOPIDOGREL:** blocheaza selectiv si ireversibil rr ADP la nivel plachetar → impiedica legarea fibrinogenului la rr specifici
- **Indicatii:** prevenirea complicatiilor ATS, dupa interventii chir.CV, arteriopatii obliterante.
- 75mg/zi



ANTIAGREGANTE PLACHETARE

5.2 INHIBITORI GPIIb/IIIa

➤ **Abciximab:** atc Ig G ai rr GpIib/IIIa (mecanism competitiv-fibrinogen); in angioplastie coronariene

➤ **Tirofiban-**

blocant al rr
GPIIb/IIIa

➤ **Eptifibatid-**

analog al secventei
carboxi-terminale a
fibrinogenului →
impiedica legarea la
niv rr

Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors

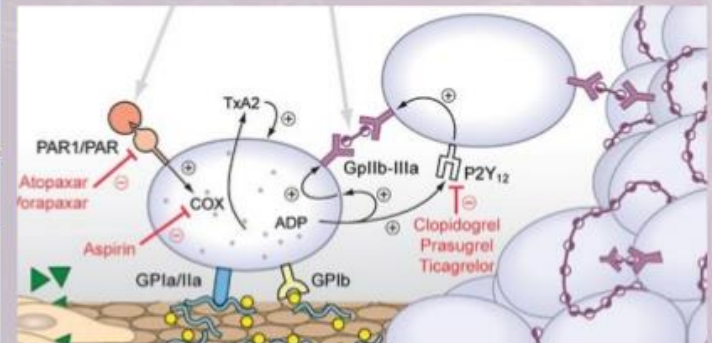
- The platelet integrin receptor GPIIb/IIIa mediates interactions between platelets and several ligands, primarily fibrinogen, leading to platelet aggregation
- GPIIb/IIIa antibodies and receptor antagonists inhibit this binding by antagonizing or binding to the receptor.

Abciximab (ReoPro®)

Noncompetitive
irreversible inhibitor of
intact GPIIb/IIIa receptor

Tirofiban (Aggrastat®) Eptifibatide (Integrilin)

Competitive and
reversible antagonists that
act specifically on the α_{IIb} -
subunit of GPIIb/IIIa



HEMOSTATICE

Hemostaza: spasm vascular (hemostaza primara), agregare plachetara si hemostaza secundara (fibrinogen solubil → fibrina insolubila)

Clasificare:

- **Hemostatice locale:** adrenalina, trombina, gelatina, saruri ale metalelor (fier, aluminiu, saruri mixte), fibrina umana
- **Hemostatice sistemice:**
 - a. **Care intervin in coagulare:** vit.k, protamina, ff coagularii, batroxobina
 - b. **Care ↑ rezistenta capilara:** carbazocroma, etamsilat, flavinoide
- **Antifibrinolitice:** aprotitina, acid tranexamic, acid aminocaproic

HEMOSTATICE LOCALE

Mecanism:

- vasoconstrictie:** adrenalina, noradrenalina-solutie 1/100000-1/5000 in hemoragii capilare, epistaxis, extractii dentare, HDS
- precipitarea proteinelor:** clorura ferica, de aluminiu
- actiune tromboplastinica-** venin de vipera, pulbere de tromboplastina
- transformarea fibrinogenului in fibrina, la aplicare locala-** trombina umana si bovina

HEMOSTATICE SISTEMICE

1. Intervin la nivelul factorilor de coagulare

1.1 Vitaminele k (fitomenadiona) fiole 10mg/ml, 20-80mg de obicei, in supradozajul de acenocumarol

EA: tulburari vasomotorii la administrare rapida, anemie hemolitica (la cei cu deficit de G6P dehidrogenaza), hiperbilirubinemie, methemoglobinemie

1.2 Sulfat de protamina-antidot in supradozajul de heparina; fiole 10mg/ml-5ml

1.3 Factori de coagulare

HEMOSTATICE SISTEMICE

2. *Cresc rezistenta capilara:*

→ **CARBAZOCROMA** (ADRENOSTAZIN)-fiole 1.5mg/5ml; inj.
iv 1-3/zi

→ **ETAMSILAT**-125mg/ml; 1-4/zi

! Nu influenteaza coagularea

FIBRINOLITICE

=favorizeaza procesul de activare al plasminogenului in plasmina activa

→substante de origine microbiana (streptokinaza) sau umana (urokinaza) sau sintetice

Reprezentanti: streptochinaza, urochinaza, reteplaza, alteplaza..

***Streptokinaza:** enzima obt. din culturi de streptococ beta hemolytic gr C

-se leaga de plasminogen →complex activator al P →↑plasmina →initierea fibrinolizei

-EA: hTA, hemoragii, alergii

-Indicatii: IMA, TVP, emboli arteriale

***STREPTASE** 250000UI, 750000UI, 1500000UI

FIBRINOLITICE

****Urokinaza**: enzima produsa de celulele epiteliale tubulare renale, izolata din urina umana, lipsita de proprietati antigenice*

-activeaza direct $P \rightarrow$ plasmina

-aceleasi indicatii

-risc de rr adv < streptokinaza

-se utilizeaza cand aceasta este Ci sau inactive

****Ateplaza (Actilyse)**, **reteplaza (Rapilysin 10U)** -preparate obtinute prin inginerie enetica;*