

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет)

Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

Методические материалы по дисциплине:

Клиническая фармакология

основная профессиональная образовательная программа высшего образования -
программа специалитета

КОД Наименование ОП: 31.05.02 Педиатрия

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Выделено три основных типа рецепторов лейкотриенов.

- * Рецептор LT1 к лейкотриенам LTC/D/E4. Данный рецептор опосредует бронхоконстрикторный эффект лейкотриенов.
- * Рецептор LT2 к LTC/D/E4; ему принадлежит важная роль в контроле над сосудистой проницаемостью.
- * Рецептор LTB4 опосредует хемотаксический эффект лейкотриенов.

Побочные эффекты

- Увеличение функциональных тестов печени
- *Аллергические реакции:* крапивница, ангионевротический отек, сыпь, образование волдырей.
Прочие: головная боль, нарушения со стороны ЖКТ; у пациентов пожилого возраста возможно увеличение частоты развития инфекций преимущественно дыхательных путей.

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Монтелукаст и зафирлукаст — это конкурентные, высокоселективные и высокоактивные антагонисты пептидных лейкотриенов C4, D4, E4.

➤ Они специфически ингибируют CysLT1-рецепторы цистеиниловых лейкотриенов.

➤ Не действуют на рецепторы простагландинов, тромбоксанов, холинорецепторы и рецепторы гистамина.

➤ Проявляют себя как противовоспалительные средства, препятствующие действию лейкотриеновых медиаторов аллергического воспаления.

Фармакокинетика

Монтелукаст и зафирлукаст предназначены для приёма внутрь. Всасывание быстрое и полное. Пища уменьшает всасывание зафирлукаста, поэтому его необходимо принимать за 1 ч до или через 2 ч после еды.

Параметры	Зафирлукаст	Монтелукаст	Монтелукаст (обычные таблетки)	Монтелукаст (жевательные таблетки)
Биодоступность, %	75		64	73
T_{max} , ч	3		3	2
Связь с белками, %	99	99		
$C_{тер}$, мкг/мл	0,25-4	0,12-1,27		
Продолжительность действия, ч	12	24		
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	10	3-6		
Экскреция с мочой, %	10	0,5		
Экскреция с жёлчью, %	89	86		

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Основные фармакодинамические эффекты антилейкотриеновых препаратов.

- Предупреждают LTD₄- индуцированную бронхоконстрикцию
- Препятствуют развитию воспаления и отёка
- Уменьшают проницаемость сосудов
- Снижают секрецию слизи за счёт устранения эффектов лейкотриеновых медиаторов (лейкотриены C₄, D₄, E₄ вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов и сосудов, отёк слизистой оболочки бронхов, привлекают эозинофилов в очаг аллергического воспаления, повышают секрецию слизи, снижают мукоцилиарный транспорт; лейкотриен B₄ вызывает хемотаксис эозинофилов, адгезию нейтрофилов к эндотелию, агрегацию и высвобождение протеаз, повышает проницаемость капилляров).
- Развитие терапевтического эффекта происходит в течение первых недель, а иногда и первых дней приёма антилейкотриенов.

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР)

- * АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.
- * АЛТР рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах
- * АЛТР рекомендованы как как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1
- * Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом.

Нежелательные лекарственные реакции и методы контроля за безопасностью

При применении монтелукаста в 1% случаев возникают боли в животе и головная боль, редко аллергические реакции в виде крапивницы и отёка Квинке, сыпи.

При длительном лечении профиль побочных реакций не изменяется. Профиль безопасности зафирлукаста значительно уступает монтелукасту.

Нежелательные лекарственные реакции и методы контроля за безопасностью

Аллергические реакции.

Возможно развитие крапивницы, отёка Квинке.

Пищеварительный тракт.

В некоторых случаях отмечают увеличение активности сывороточных трансаминаз. Обычно эти явления транзиторны и протекают бессимптомно, но могут также быть ранними признаками гепатотоксического эффекта препарата. В случае возникновения симптомов, указывающих на дисфункцию печени (тошнота, боль в правом верхнем квадранте живота, утомляемость, гриппоподобные симптомы, увеличение печени, зуд и желтуха), необходимо исследовать активность сывороточных трансаминаз, в особенности АЛТ.

* Взаимодействия

Фармацевтическое

Физико-химические взаимодействия не описаны.

Можно использовать одновременно с другими видами медикаментозной терапии, применяемой для лечения аллергии и астмы:

- ингаляционными глюкокортикоидами
- Бронходилататорами
- антибиотиками и антигистаминными препаратами

Можно одновременно назначать с пероральными контрацептивами без признаков нежелательного взаимодействия.

* Взаимодействия

Фармакокинетические

➤ Приём монтелукаста не оказывает значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: теофиллина, преднизолона, пероральных противозачаточных средств, терфенадина, дигоксина и варфарина.

➤ Одновременный приём зафирлукаста с ацетилсалициловой кислотой может привести к повышению уровня антилейкотриена в плазме приблизительно на 45%, с эритромицином — к снижению уровня зафирлукаста на 40%, с теофиллином — к снижению на 30% без влияния на уровень теофиллина в плазме.

Приём зафирлукаста одновременно с варфарином приводит к увеличению протромбинового времени примерно на 35%, поэтому в такой ситуации рекомендуют контролировать протромбиновое время. Данный эффект возникает в результате ингибирования зафирлукастом ферментной системы цитохрома P-450 2C9.

* Поддерживающая терапия БА: антагонисты лейкотриенов

- * Могут применяться как препараты **второго ряда** для лечения взрослых пациентов с легкой БА
- * Если пациенты уже получают **ИГКС**, их **замена** антилейкотриеновыми препаратами будет сопровождаться повышенным риском **утраты контроля** над астмой
- * Добавление к ИКС позволяет снизить дозу ИГКС, но в меньшей степени, чем добавление длительнодействующих β_2 -агонистов

Побочные эффекты: переносимость хорошая. Нельзя исключить связь приема АЛП с развитием синдрома Чердж-Стросса.

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Педиатрия

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) рекомендованы как препараты второго выбора после ИГКС в низких дозах, иногда - как альтернативная терапия первой линии на Ступени 1.
(уровень доказательности - А)

АЛТР (например, монтелукаст) эффективны для облегчения симптомов и улучшения легочной функции, а также профилактики обострений в астмы у детей с двухлетнего возраста, включая обострения, спровоцированные вирусной инфекцией у детей 2-5 лет.

АЛТР обеспечивают эффективную защиту от бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой.

Особенно эффективны антагонисты лейкотриеновых рецепторов у пациентов, страдающих сопутствующим аллергическим ринитом.

* Антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Педиатрия

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов рекомендованы в качестве дополнительного средства на последующих этапах терапии; на 2 Ступени терапии АЛТР могут быть использованы для снижения объема базисной терапии ИГКС и перехода на 1 Ступень.

(уровень доказательности - В)

* АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ. Педиатрия

ПРЕПАРАТ	Дозы	Показания	ЭФФЕКТ
Монтелукаст: Сингуляр Монтелар Алмонт Синглон	Дети 2-5 лет: 4 мг x1 раз в сут. 6-14 лет: 5 мг x1 раз в сут. ≥15 лет: 10 мг x1 раз в сут.	БА+АР или АР Профилактика бронхоспазма при физической нагрузке и на холодный воздух	Снижает частоту обострений БА, связанных с ОРВИ Дополнительный эффект при недостаточном контроле среднетяжелой/тяжелой БА Не используется для снятия приступа БА!
Зафирлукаст: Аколат	7-11 лет: 10 мг x2 раза в сут. ≥12 лет: 20 мг x2 раза в сут.		

* СТУПЕНЧАТАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ БА. Педиатрия.

• СТУПЕНЬ 1

- КД β_2 -агонисты по требованию

• СТУПЕНЬ 2

- ИГКС в низкой дозе (200 мкг) регулярно
- КД β_2 -агонисты по требованию

• СТУПЕНЬ 3

- ИГКС в низкой дозе + β_2 -агонист длительного действия (комбинированный препарат) или
- ИГКС в низкой дозе + АЛТП или
- ИГКС в средней дозе

• СТУПЕНЬ 4

- ИГКС в средней или высокой дозе + β_2 -агонист длительного действия (комбинированный препарат)

• СТУПЕНЬ 5

- ИГКС в высокой дозе + β_2 -агонист длительного действия (комбинированный препарат) +
- ГКС per os ежедневно в мин. дозе, обеспечивающей контроль

**ОБЪЕМ ТЕРАПИИ
ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ
СИМПТОМОВ
УТОЧНЯЕТ ТЯЖЕСТЬ БА**

Легкая БА - для купирования симптомов используют терапию 1-2 степени

Среднетяжелая БА - используют терапию 3 степени

Тяжелая БА- используют терапию 4-5 степени

**ДО ПЕРЕХОДА НА БОЛЕЕ ВЫСОКУЮ
СТУПЕНЬ ТЕРАПИИ НЕОБХОДИМО
УТОЧНИТЬ**

- ❖ **Приверженность лечению**
- ❖ **Правильность техники ингаляции**
- ❖ **Адекватное отношение к факторам риска**
- ❖ **Наличие АР**
- ❖ **Пассивное курение**

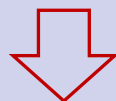
*** ОБЪЕМ ТЕРАПИИ БА. Педиатрия**

* КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ОБОСТРЕНИЯ БА

Признаки	Тяжесть приступа			
	легкий	среднетяжелый	тяжелый	крайне тяжелый (астматический статус)
Физическая активность	Сохранена	Ограничена	Вынужденное положение	Отсутствует
Разговорная речь	Сохранена	Ограничена; речь отдельными фразами	Затруднена	Отсутствует
Сфера сознания	Иногда возбуждение	Возбуждение	Возбуждение, испуг, «дыхательная паника»	Спутанность сознания, гипоксическая или гипоксически-гиперкапническая кома
Частота дыхания*	Дыхание учащенное	Выраженная экспираторная одышка	Резко выраженная экспираторная одышка	Тахипноэ или брадипноэ
Участие вспомогательной мускулатуры, втяжение яремной ямки	Нерезко выражено	Выражено	Резко выражено	Парадоксальное торако-абдоминальное дыхание
Свистящее дыхание	Отмечается обычно в конце выдоха	Выражено	Резко выражено	«Немое легкое», отсутствие дыхательных шумов
Частота сердечных сокращений*	Тахикардия	Тахикардия	Резкая тахикардия	Брадикардия
ОФВ ₁ , ПСВ* в % от нормы или лучших значений больного	>80%	60–80%	<60% от нормы	
PaO ₂	Нормальные значения	>60 мм рт. ст.	<60 мм рт. ст.	
PaCO ₂	<45 мм рт. ст.	<45 мм рт. ст.	>45 мм рт. ст.	
SaO ₂ , %	>95%	91–95%	<90%	

* Частоту дыхания, сердечных сокращений, ОФВ₁, ПСВ необходимо определять повторно в процессе терапии.

* АЛГОРИТМ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЯ БА У ДЕТЕЙ

ОБОСТРЕНИЕ	ТЕРАПИЯ
Легкое/средней тяжести	Ингаляционные КД β_2-агонисты ч/з ДАИ (со спейсером) или небулайзер до 3-4 доз в течение часа Пульмикорт суспензия ч/з небулайзер
Средней тяжести	Ингаляционные КД β_2-агонисты (0.5 мг) ч/з небулайзер каждый час Системные ГКС (<2лет - 20 мг/день, 2-5 лет - 30 мг/день, >5 лет - 1-2 мг/кг (макс. 40 мг) Продолжить терапию в течение 1-3 час.
Тяжелое или жизнеугрожающее	Ингаляционные КД β_2-агонисты 3-4 доз в течение часа + антихолинэргические преп. (ипратропия бромид 0.5 мг) ч/з небулайзер каждый час Системные ГКС (<2лет - 20 мг/день, 2-5 лет - 30 мг/день, >5 лет - 1-2 мг/кг (макс. 40 мг) в течение 3-5 дней Кислород Перевод в ОРИТ 

* Поддерживающая терапия БА: Кромоны

КРОМОГЛИКАТ НАТРИЯ

НЕДОКРОМИЛ НАТРИЯ

- * *Механизм действия:* угнетают выброс медиаторов воспаления из тучных клеток; влияние на воспалительный процесс в дыхательных путях при длительной терапии не доказано
- * *Роль в терапии БА:* небольшая
 - * Иногда могут использоваться как альтернатива ИГКС при легкой персистирующей БА, однако не существует критериев, которые позволили бы определить, будут ли эти препараты эффективны у конкретного больного .
 - * Менее эффективны, чем даже низкие дозы ИГКС (Уровень доказательности В)
 - * *Побочные эффекты:* раздражение ротоглотки, неприятный вкус

* Кромоны. Педиатрия

Кромоны не рекомендуются в базисной терапии астмы у детей в связи с отсутствием доказательств их эффективности, несмотря на хороший профиль безопасности.

(уровень доказательности А)

Комментарии: Кромогликат^{ж,вк} и недокромил натрия, модулируя высвобождение медиаторов тучных клеток и накопление эозинофилов, развивают слабое противовоспалительное действие. По эффективности они уступают низким дозам ИГКС, в связи с чем нежелательно их использование ни в качестве стартовой базисной терапии, ни в комбинациях с ДДБА.

* Омализумаб

- * Он значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию.
- * Расчет дозы препарата осуществляется на основании исходного уровня IgE и веса пациента
- * Разрешен у детей старше 12 лет.

* Взгляд аллерголога-иммунолога на назначение омализумаба

- страдающий тяжелой или неконтролируемой атопической бронхиальной астмой;
- с подтвержденной сенсibilизацией к одному или нескольким круглогодичным аллергенам (положительный кожный скарификационный-тест или инвитро тест) .
- с тяжелыми обострениями астмы, несмотря на постоянное использование высоких доз ИГКС и ДДБА
- лечение обострений астмы - неоднократно курсы системных ГКС
- показатель уровня общего IgE, определяемый в сыворотке крови, должен быть от ≥ 30 МЕ до 1500 МЕ

* ЛС не рекомендуемые для лечения БА у детей

- * Несмотря на хороший профиль безопасности, кромоны не рекомендуются в базисной терапии астмы у детей, в связи с отсутствием доказательств их эффективности;
- * Аминофиллин (состоит на 80% из теофиллина (1,3-диметилксантин) и на 20% этилендиамина) не рекомендовано применять для купирования симптомов астмы в связи с неудовлетворительным профилем безопасности.

* Муколитические средства

- * Ацетилцистеин [Fluimucil, ACC]
- * Карбоцистеин [Fluifortб Fluditek]
- * Амброксол [Ambrobene, Lasolvan],
бромгексин [Bromhexin]



* Муколитические средства

НАЗНАЧЕНИЕ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ:

- Торможение образования бронхиального секрета;
- Деполимеризация мукополисахаридов и гликопептидов бронхиального секрета;
- Регидратация мокроты;
- Стимуляция выведения мокроты из просвета трахеобронхиального дерева;
- Стимуляция синтеза сурфактанта

*Муколитические средства

Механизм действия: дезинтеграция дисульфидных связей мукополисахаридов, повышение содержания сурфактанта, иммуноглобулинов G, A, лизоцима

Тиолсодержащие

- ☐ Ацетилцистеин
- ☐ Карбоцистеин

Опасность бронхоспазма;
При длительном применении ингибирует синтез лизоцима, Ig A, деятельность реснитчатого эпителия

Производные визицина

- ☐ Бромгексин
- ☐ Амброксол

Бромгексин – пролекарство.
Амброксол – активный метаболит бромгексина

*Условия рационального применения

При приеме муколитических средств - «эффект мнимого ухудшения»

Бромгексин не назначают детям до 3 лет, беременным, лицам с заболеваниями печени

Карбоцистеин может применяться у больных бронхиальной астмой, т.к. не провоцирует бронхоспазм (в отличие от ацетилцистеина)

Клинический эффект при приеме отхаркивающих и муколитических средств отмечается, как правило, через 6-8 дней



Сравнительная характеристика наиболее часто применяемых муколитиков

	Карбоцистеин	Бромгексин, амброксол*	Ацетилцистеин
Молекула	Производное цистеина с блокированной тиоловой группой	Производное алкалоида вазицина, *активный метаболит бромгексина	Производное цистеина со свободной тиоловой группой
Механизм действия	Стимуляция активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи. Активен только in vivo. Муколитический и мукорегуляторный эффект.	Стимуляция выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов, деполимеризация кислых мукополисахаридов. Секретолитический, секретомоторный и противо-кашлевый эффект.	Воздействие на дисульфидные мостики сиаломуцинов поверхностного слоя бронхиальной слизи. Оказывает быстрый эффект. Активен in vitro. Только муколитический эффект.
Точка приложения	Действие оказывает на бронхиальную слизь и на слизистую дыхательных путей. Для начала действия не требуется проникновения в слизь через слизистую.	Действие оказывает на пневмоциты II типа, расположенные в альвеолах. Для воздействия на слизь требует проникновения через слизистую (при пероральном приеме).	Действие оказывает только на бронхиальную слизь. Локально активен в аэрозоли. При пероральном приеме требуется проникновение через слизистую для начала действия.
Муколитический эффект	Оказывает нормализующее действие на вязкость и эластичность слизи вне зависимости от того повышены они или снижены, что оптимизирует мукоцилиарный транспорт.	Уменьшает адгезию бронхиального секрета, влияние на вязкость и эластичность менее заметны.	Уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи, даже если они очень низки. Слизь становится слишком жидкой, и появляется риск «затопления» бронхов.
Мукорегулирующий эффект и защита слизистой	- Активизирует деятельность реснитчатого эпителия - Уменьшает кол-во гиперплазированных бокаловидных клеток - Активизирует секрецию IgA - Увеличивает кол-во SH-содержащих компонентов слизи	- Увеличивает кол-во SH-содержащих компонентов слизи - Активизирует деятельность реснитчатого эпителия путем увеличения содержания сурфактанта и уменьшения вязкости слизи.	- Нет мукорегуляторного действия - Снижает секрецию IgA

* Ацетицистеин

* Побочные действия:

- * В редких случаях наблюдаются головные боли, воспаления слизистой оболочки рта (стоматиты), шум в ушах.
- * Крайне редко понос, рвота, изжога и тошнота, падение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений (тахикардия).
- * В единичных случаях наблюдаются аллергические реакции, такие, как бронхоспазм (преимущественно у пациентов с гиперреактивностью бронхов), кожная сыпь, зуд и крапивница.
- * Единичные сообщения о развитии кровотечений в связи с наличием реакций повышенной чувствительности.

* Ацетицистеин

* Взаимодействие с другими средствами:

- * При одновременном применении ацетилцистеина и противокашлевых средств из-за подавления кашлевого рефлекса может возникнуть застой слизи. Поэтому подобные комбинации следует подбирать с осторожностью.
- * Отмечается синергизм ацетилцистеина с бронхолитиками.
- * Одновременный прием ацетилцистеина и нитроглицерина может привести к усилению сосудорасширяющего действия последнего.
- * **Фармацевтически несовместим** с антибиотиками (пенициллинами, цефалоспорины, эритромицином, тетрациклином и амфотерицином В) и протеолитическими ферментами.
- * При контакте с металлами, резиной образуются сульфиды с характерным запахом.
- * Уменьшает всасывание пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклина (их следует принимать не ранее, чем через 2 часа после приема внутрь ацетилцистеина).

➤Механизм действия ацетилцистеина основан на разрыве дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что способствует уменьшению вязкости слизи.

➤Препарат также способствует разжижению гноя.

➤Способствует синтезу глутатионаглавной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

➤Препарат эффективен при приеме внутрь, при эндобронхиальном введении и при сочетанном введении.

➤Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с бронхообструктивным синдромом, в части случаев отмечается усиление бронхоспазма.

Показания к применению ацетилцистеина

Острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся образованием вязкой мокроты.

Препарат следует принимать после еды, растворив содержимое пакета в половине стакана воды.

Детям с 2 до 6 лет: по 0,5 пакета 2-3 раза в день.

Детям с 6 до 14 лет: по 0,5 пакета 3 раза в день или по 1 пакету 2 раза в день.

Детям старше 14 лет и взрослым: по 1 пакету 3 раза в день.

Продолжительность лечения устанавливается индивидуально. При острых заболеваниях длительность приема составляет от 5 до 7 дней.

* Амброксол

- * **Побочные явления:**
Изредка могут наблюдаться слабость, головная боль, сухость во рту и дыхательных путях, слюнотечение, ринорея, гастралгия, тошнота, рвота, диарея, запор, дизурия, экзантема. В очень редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротические отеки лица, нарушения дыхания, температурная реакция с ознобом).
- * **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:**
Одновременное применение с лекарственными средствами, обладающими противокашлевой активностью (например, содержащими кодеин), не рекомендуется из-за затруднения выведения мокроты из бронхов на фоне уменьшения кашля. Одновременное назначение с антибиотиками (амоксциллин, цефуроксим, эритромицин, доксициклин) улучшает поступление антибиотиков в легочные пути. Подобное взаимодействие с доксициклином широко используется в терапевтических целях.

* Бромгексин

* Взаимодействие с другими лекарственными средствами

- * Можно назначать одновременный прием бромгексина с другими препаратами, применяемыми для лечения бронхолегочных заболеваний. Бромгексин не назначают одновременно с препаратами, содержащими кодеин, так как это приводит к затруднению отхождения мокроты из бронхов. Препарат способствует проникновению антибиотиков (эритромицин, цефалексин, окситетрациклин) в легочную ткань.

* Побочное действие

- * Обычно препарат отличается хорошей переносимостью. Редко возможны аллергические реакции - сыпь, покраснение кожи, ринит, а также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта - тошнота, рвота, диарея. Возможны также головная боль, головокружение, повышение температуры тела с ознобом, повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови.

*Бромгексин

Муколитический эффект связан с деполимеризацией кислых полисахаридов отделяемого и стимуляцией секреторных клеток слизистой бронхов, вырабатывающих секрет, содержащий нейтральные полисахариды.

В результате деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон происходит уменьшение вязкости мокроты.

Препарат оказывает и слабое противокашлевое действие.

день лечения.

Курс лечения от 4 до 28 дней.

* Бромгексин

➤ *Детям старше 10 лет: по 24-48 мг (6-12 таб.), разделенные на 3 приема в сутки (суточная доза - 24-48 мг бромгексина).*

Детям от 6 до 10 лет, а также пациентам с массой тела менее 50 кг - по 12-24 мг (3-6 таб.) разделенные на 3 приема в сутки (суточная доза - 12-24 мг бромгексина).



Детям от 3 до 6 лет - по 6-12 мг (1 1/2 - 3 таб.), разделенные на 3 приема в сутки (суточная доза - 6-12 мг бромгексина).

Терапевтическое действие может проявиться на 4-6 день лечения.

Курс лечения от 4 до 28 дней.

* Карбоцистеин

- * Карбоцистеин обладает муколитическим эффектом, восстанавливает нормальную активность секреторных клеток.
- * **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**
- * Повышает эффективность глюкокортикоидной (взаимно) и антибактериальной терапии воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Потенцирует бронхолитический эффект теофиллина. Активность карбоцистеина ослабляют противокашлевые и атропиноподобные средства.
- * **Побочные эффекты**
- * Со стороны желудочно-кишечного тракта:
- * Иногда отмечаются тошнота, рвота, диарея и боль в эпигастрии.
- * Реакции гиперчувствительности:
- * Отмечены единичные случаи аллергических реакций (зуд, крапивница, экзантема).

* Лечение острого бронхита

- * Рекомендовано назначение муколитических и отхаркивающих средств - при вязкой, трудно отделяемой мокроте: мукорегуляторы: например, амброксол
- * табл. 30 мг, р-р 7,5 мг/мл, сироп 15, 30 мг/5 мл.
- * Детям 0-5 лет по 7,5 мг,
- * 6-12 лет по 15 мг,
- * >12 лет по 30 мг 3 р/день после еды.
- * Ингаляции: детям 0-5 лет по 2 мл, старше 5 лет по 2-3 мл 2 раза в день.
- * Секретолитики и стимуляторы моторной функции дыхательных путей:
- * Ацетилцистеин внутрь детям старше 6 лет - по 200 мг 2-3 раза/сут;
- * детям в возрасте от 2 до 6 лет - по 200 мг 2 раза/сут или по 100 мг 3 раза/сут,
- * до 2 лет - по 100 мг 2 раза/сут.;
- * карбоцистеин
- * детям в возрасте от 2,5 до 5 лет по 5 мл 2%-го сиропа дважды в день,
- * детям старше 5 лет по 5 мл 5%-го сиропа трижды в день или 10 мл 2%-го сиропа трижды в
- * день.

* Острый бронхит с синдромом бронхиальной обструкции

- * Ингаляционные В2-агонисты или комбинированные препараты через небулайзер,
- * добавляя к препарату 0,9% раствор натрия хлорида или в виде дозированного 13
- * аэрозольного ингалятора (ДАИ) со спейсером с соответствующей лицевой маской
- * или мундштуком, обычно до 3 раз в день:
- * сальбутамол на прием 0,15 мл/кг, максимально 2,5 мл <6 лет:,
- * 5 мл старше 6 лет либо 1-2 ингаляции ДАИ через спейсер коротким курсом
- * до 3-5 дней или - фенотерол + ипратропия бромид на прием 2 капли/кг,
- * максимально 10 капель - 0,5 мл детям ≤6 лет и 1,0 мл - старше 6 лет либо 1-2 ингаля-
- * ции ДАИ через спейсер коротким курсом не более 5 дней[

* Острый бронхит с синдромом бронхиальной обструкции

- * При подостром и прогрессирующем характере нарастания проявлений, сопровождающихся гипоксемией (SpO_2 менее 95%), а также в случае сохраняющихся симптомов или при повторном их появлении после отмены β_2 -агонистов рекомендовано назначение ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) через небулайзер - будесонид в суспензии, в среднем 250-500мкг/сут, применение 2 раза в день, коротким курсом до 5 дней

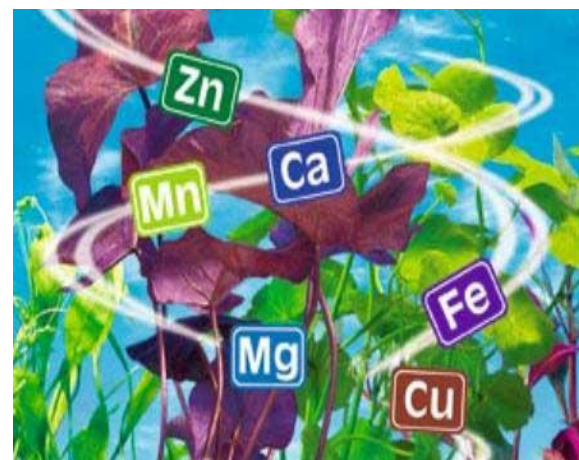


ВИТАМИНЫ

И

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

1 часть



Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних
болезней ИКМ

Доцент Вартанова Ольга Анатольевна

МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТЫ

Макронутриенты

- Пищевые вещества - белки, жиры и углеводы
- Необходимы человеку в граммах
- Обеспечивают энергетические, пластические и др. потребности организма

Микронутриенты

- Витамины
 - Макроэлементы (минералы)
 - Микроэлементы
- ✓ *незаменимые* пищевые вещества
 - ✓ *абсолютно необходимы* для нормального обеспечения всех жизненных функций организма
 - ✓ содержатся в пище в мг-мкг
 - ✓ не дают энергию
 - ✓ *ежедневно должны поступать в готовом виде с пищей*, несмотря на то, что часть из них депонируется и синтезируется в организме

Витамины —

- *низкомолекулярные* биологически активные вещества
- разные по химическому строению
- должны поступать в малых количествах с пищей или синтезироваться в организме
- необходимы для биохимических реакций, обеспечивающих рост, выживание и размножение организма

- ✓ Каждый из витаминов включает несколько веществ *витамеров*, немного отличающихся по химической структуре, но оказывающих сходное действие
- ✓ Витамеры обозначаются одной и той же буквой с добавлением цифры (например: вит. D₂, D₃, D₄, D₅, D₆)



ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВИТАМИНАХ



- Являются коферментами - катализаторами в составе различных ферментов
- По функции представляют из себя экзогенные прогормоны или гормоны
- При недостаточном поступлении наступают характерные и опасные патологические изменения
- Большая часть витаминов *дополнительно* синтезируется в организме:
 - витамин D - в коже человека под действием ультрафиолетового света
 - витамин К, В₂, В₅, В₆, В₇, В₉ - бактериальной микрофлорой толстого кишечника
 - витамин В₃ (никотиновая к-та) – синтезируется микрофлорой кишечника из аминокислоты триптофан, поступающей с пищей
- Часть витаминов не синтезируется в организме: А, В₁, Е, В₁₂, С

К витаминам не относятся микроэлементы и незаменимые аминокислоты

Признано витаминами 13 веществ

Витаминоподобные вещества карнитин и инозитол находятся на рассмотрении

Витаминоподобные вещества *чрезвычайно сложные по структуре* соединения животного и растительного происхождения, активность которых проявляется в дозах, значительно превышающих дозы витаминов

- **Усиливают активность витаминов и микроэлементов**
- Дефицит их не приводит к явно выраженным нарушениям в организме
- По биологическим функциям похожи на незаменимые вещества — аминокислоты, липиды, высшие жирные кислоты
- Поступают с пищей или синтезируются в организме
- **Обладают небольшим анаболическим действием** (ускоряют синтез белков)
- Могут использоваться только в виде растительных экстрактов, т.е. в природной форме
- Обладают низкой токсичностью, поэтому их *можно принимать длительно в качестве дополнительных средств к базисной терапии "большими" анаболиками*

ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Букв.обозначение /хим.название	Процессы, в которых они принимают участие
Витамин В ₄ (холин)	Донатор метильных групп для синтеза аминокислот, улучшает умственную деятельность, защищает печень от поражения (в т.ч. алкогольного), профилактика образования камней в желчном пузыре
Витамин В ₈ (инозит, инозитол)	В транспорте глюкозы и биосинтезе гликогена, в составе ферментов обмена веществ, в том числе жирового, профилактизирует ожирение и СД, антиоксидант. Синтезируется в организме
Витамин В ₁₀ , Н ₁ , ПАБК (4-аминобензойная кислота)	В метаболизме белков и кроветворении, нормализует функцию щитовидной железы, снижает содержание ХС в крови; антиоксидант; стимулирует выработку витаминов кишечной микрофлорой, входит в состав фолиевой кислоты, обладает солнцезащитными свойствами
Витамин В ₁₁ , В _t (л-карнитин)	В переносе остатков ЖК через внутреннюю мембрану митохондрий для включения в процессы энергообразования, синтезируется в ор-ме
Витамин В ₁₃ (оротовая кислота)	В обменных процессах белков и фосфолипидов, утилизации глюкозы, синтезе рибозы и метионина, создании резервов АДФ и мышечного карнозина; в превращениях фолиевой и пантотеновой к-от, в метаболизме вит. В ₁₂ . Синтезируется в кишечнике
Витамин В ₁₅ (пангамовая к-та)	В реакции трансметилирования, донатор метильных групп, повышает усвояемость О ₂ тканями, детоксикации, из семян абрикосов
Витамин N (α-липоевая или тиоктовая к-та)	Инсулиноподобное и мощное антиоксидантное действие: блокирует действие свободных радикалов, активированных молекул О ₂ , снижает уровень глюкозы крови, применяют для лечения невроангиопатии при СД

ВИТАМИНОПОДОБНЫЕ ВЕЩЕСТВА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Букв.обознач./хим. название	Коферменты и процессы, в которых они принимают участие
Витамин В17	Амигдалин – природное вещество в пищевых продуктах, обладает противоопухолевым действием. Применяется <i>в альтернативных методах борьбы с онкозаболеваниями</i>
Витамин Р (биофлавоноиды)	С вит. С участвуют в окислительно-восстановительных р-х, тормозит действие гиалуронидазы, повышает концентрацию гиалуроновой к-ты, которая увеличивает эластичность капилляров и снижает их проницаемость; предохраняет от окисления вит. С и адреналин; антиаллергическое действие, профилактика тромбообразования
Витамин U (S-Метилметионин)	Выделен из капусты, донатор метильных групп, участвует в анаболических процессах, улучшает регенерацию тканей, необходим для сохранения целостности слизистых оболочек, слизистых ЖКТ; выраженное действие на обмен холина и витамина В1
Витамин Q (убихинон)	Группа кофермента Q, не синтезируется в достаточном количестве в организме, антиоксидант
Витамин J (флавин)	
Витамин L ₁ (антрапиловая к	
Витамин F (полиненасыщенные жирные кислоты)	
<u>Аденин</u>	
<u>Бенфотиамин</u>	
<u>Декспантенол</u>	

АНТИВИТАМИНЫ - вещества, которые препятствуют использованию витаминов живой клеткой в результате

- ✓разрушения витаминов
- ✓превращения их в неактивные формы
- ✓конкурентного взаимодействия с рецепторами (близки к витаминам по химическому строению)

- При попадании в организм **включаются вместо витаминов в реакции обмена веществ**, тормозят или нарушают нормальное течение обмена веществ
- Это ведет к витаминной недостаточности несмотря на то, что соответствующий витамин поступает с пищей в достаточном количестве или синтезируется в самом организме
- Антивитамины известны почти для всех витаминов
- Большинство антивитаминов применяют как лекарственные средства со строго направленным действием на биохимические и физиологические процессы



АНТИВИТАМИНЫ

Витамин	Антивитамин	Применение/механизм
Витамин D (кальциферол)	Циклосерин	Противотуберкулезный антибиотик широкого спектра действия, конкурентный антагонист вит. D - нарушает синтез клеточной стенки
Витамин К (филлохинон)	Варфарин Дикумарол Тронексан	Непрямые антикоагулянты - противосвертывающее действие
Витамин В ₁ (тиамин)	Тиаминаза Пиритиамин Неопиритиамин Окситиамин	Ферментный антагонист (в сырой рыбе, кофе) - катализирует гидролиз тиамин и приводит к распаду вит. В ₁ . Образуется при кипячении кислых ягод и фруктов
Витамин В ₂ (рибофлавин)	Атербин Акрихин Галактофлавин, Изорибофлавин	Атербин для лечения рыб с кожными паразитами Акрихин – для лечения малярии, эхинококкоза, дифиллоботриоза, лямблиоза
Витамин В ₃ , РР (никотиновая к-та)	Изониазид 3-ацетилпиридин	Противотуберкулезное средство
Витамин В ₅ (пантотеновая к-та)	Метилбромид ω-метилпантотеновая кислота	Фумигант – для борьбы с паразитами в местах хранения продуктов питания Вызывает периферические невропатии, нарушения функции коры надпочечников
Витамин В ₆ (пиридоксин)	Изониазид Дезоксипиридоксин	Конкурентные ингибиторы ферментов, в которых участвует вит. В ₆ . При длительном применении – с-ом «горящих стоп», напоминающих пеллагру

АНТИВИТАМИНЫ (продолжение)

Витамин	Антивитамин	Применение/механизм
Витамин В ₇ , Н (биотин)	Авидол	Содержится в сыром яичном белке, связывает вит. В7 в неусвояемое соединение. При избыточном потреблении сырых яиц может возникнуть дефицит биотина
Витамин В ₉ (фолиевая к-та)	Амино- и аметоптерины	Противоопухолевые препараты
	Метотрексат	Иммуносупрессивное и противоопухолевое действие
	Сульфаниламиды	Антибактериальные средства
Витамин В ₁₂ (цианкобаламин)	Производные 2-аминометилпропанол - В ₁₂	Нарушения процессов кроветворения, поражения нервной системы и органов пищеварения
Витамин С	Аскорбатоксидаза	Во всех овощах, на открытом воздухе катализирует окисление вит. С в дегидроаскорбиновую кислоту на $\geq 50\%$
Витамин В ₁₀ , Н ₁ , ПАБК (парааминобензойные к-та)	Сульфаниламиды	Антибактериальные средства, тормозят синтез белка и нуклеиновых кислот в клетках

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ПОСТУПЛЕНИЯ ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМ

1. *Гиповитаминоз* - недостаток витамина
2. *Авитаминоз* - отсутствие витамина
3. *Гипервитаминоз*
(витаминная интоксикация) - избыток витамина
4. *Комбинированный гиповитаминоз* - недостаток нескольких витаминов

Проявления дефицита витаминоподобных веществ неизвестны

- ✓ Жирорастворимые витамины депонируются в жировой ткани, возможно развитие гипервитаминоза
- ✓ Водорастворимые витамины не депонируются, при избытке выводятся
- ✓ Чаще встречаются гиповитаминозы водорастворимых витаминов

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ГИПО- И АВИТАМИНОЗОВ



- I. Недостаточное содержание витаминов в пище
- II. Относительная недостаточность витаминов при повышенной потребности организма в них на фоне обычного уровня поступления
- III. Нарушение эндогенного синтеза
- IV. Нарушение фармакокинетики витаминов
 - ✓ всасывания
 - ✓ распределения
 - ✓ метаболизма витаминов
 - ✓ повышение их экскреции



I. НЕДОСТАТОЧНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНОВ В ПИЩЕ

Чаще встречается:

- При низком экономическом уровне населения - *авитаминоз А, В₁*
- При неполноценном искусственном вскармливании новорожденных - *авитаминозы В и С*
- У младенцев при сниженном содержании витаминов в молоке матери - *А, В₁₂, фолиевая к-та*
- У детей, получающих питание с нерациональным преобладанием углеводов, дефицитом или избытком белка
- При ятрогенном (лечебном) ограничении диеты
- При длительной скудной диете вследствие анорексии, тошноты, рвоты или болей, связанных с приемом пищи

II. ОТНОСИТЕЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВИТАМИНОВ ПРИ ОБЫЧНОМ УРОВНЕ ПОСТУПЛЕНИЯ, НО ПОВЫШЕННОЙ ПОТРЕБНОСТИ В НИХ ОРГАНИЗМА

- ***При беременности и лактации*** в сочетании с недостаточным поступлением с пищей
- ***При неспецифическом язвенном колите, спру*** — усиленная пролиферация клеток слизистой кишечника вызывает повышенное потребление витаминов и других питательных веществ
- ***При длительной лихорадке, длительных состояниях напряжения*** — распад белка
- ***При опухолевых заболеваниях*** — высокое потребление витаминов (*вит. С, В12*)



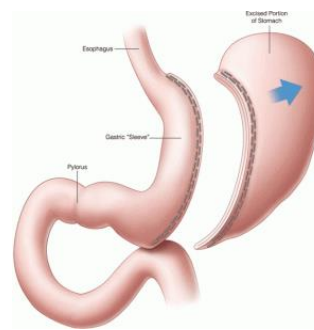
III. НАРУШЕНИЕ ЭНДОГЕННОГО СИНТЕЗА ВИТАМИНОВ

- При дисбактериозе вследствие антибактериальной терапии, при синдроме подвижной слепой кишки
- У недоношенных новорожденных
- При чрезмерном росте бактерий в кишечнике



IV. НАРУШЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ВИТАМИНОВ

Нарушение всасывания



- **При заболеваниях ЖКТ**

- гастрэктомия
- резекция тонкого кишечника
- выраженной стеатореи вследствие заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы
- энтеропатии и хронические диареи

- *vit. B₁₂, D*

- *vit. A, D, E, K*

- *vit. B, C*

- **При лечении препаратами, нарушающими всасывание витаминов**

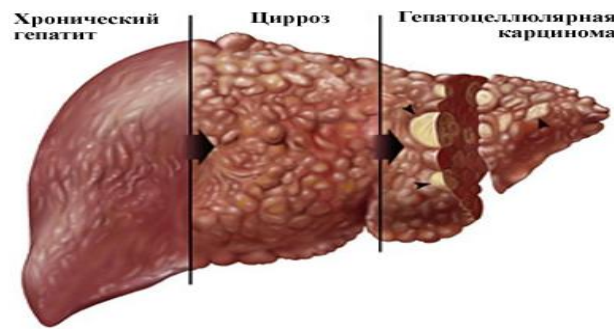
- вазелиновое масло
- оральные контрацептивы
- противоэпилептические средства

- *vit A, D*

- *vit. B₉, D*

Нарушение транспорта витаминов

- **При заболеваниях печени со снижением синтеза белка - *vit. A***



IV. НАРУШЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ВИТАМИНОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Нарушение или неполноценность метаболизма витаминов

- **Генетические дефекты ферментных систем**
 - мегалобластные анемии у детей – *вит. B12*
 - B6-анемия - *B6*
 - ксантуремическая ацидурия, гомоцистеинурия,
 - первичная цистатионурия
- **Возрастная неполноценность ферментов, переводящих провитамины в их активные метаболиты**
 - недоношенные дети первых месяцев жизни - *вит. K, E, D, C, B12, B9*
- **Дефекты ферментных систем вследствие**
 - тяжелой ХПН
 - первичного билиарного цирроза печени - *вит. D*
 - алкогольного цирроза печени - *вит. группы B и D*
- **Взаимодействие с препаратами, нарушающими обмен витаминов**
 - метотрексат, триметоприм, алкоголь, - *вит. B9, D*
 - противоэпилептические ЛС

Повышение экскреции витаминов

- **При сахарном диабете**
- **Нефротическом синдроме**



- *водорастворимые вит.*



ВАРИАНТЫ ДОЗ ВИТАМИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦЕЛЕЙ

	Варианты доз	Цели лечения	Доза в сутки
1.	<i>Профилактические</i>	Для предупреждения развития гиповитаминоза и авитаминоза	Немного превышает суточную потребность
2.	<i>Лечебные</i>	Для лечения гиповитаминозов и авитаминозов	В 5-10 раз превышает суточную потребность
3.	<i>Фармакологические</i>	Для получения эффекта, не связанного с коррекцией авитаминоза (вит. В6 в протоколах лечения детского аутизма, энуреза, генерализованной тревожности, "вывода из запоя" и синдрома похмелья)	В 20-600 раз превышает суточную потребность

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ

Жирорастворимые
A, D, E, K,

Водорастворимые
B1, B2, B3,
B5, B6, B7, B9,
B12, C,

**Каждый витамин участвует в
определенных процессах в организме**

Calorizator



ФУНКЦИИ ВИТАМИНА А (РЕТИНОЛА)

Буквенное обозначение	Химическое название	Физиологические функции
Витамин А Витамин А1 Витамин А2	Ретинол Дегидроретинол	• Связывается с опсином (красным пигментом сетчатки), образует зрительный пурпур родопсин, необходимый для зрительной адаптации в темноте (>7-9 сек свидетельствует о дефиците вит. А) • Необходим для роста костей, репродуктивной функции, эмбрионального развития, для регуляции деления и дифференцировки эпителия, тормозит процессы кератинизации • Участвует в синтезе стероидных гормонов (включая прогестерон), сперматогенезе, является антагонистом тироксина - гормона щитовидной железы • Мощный антиоксидант (вит. А и каротин) - средство профилактики и лечения раковых заболеваний, препятствуют повторному появлению опухоли после операций • Защищает мембраны клеток мозга (вит. А и каротин) от токсического действия свободных радикалов полиненасыщенных кислот, кислорода • Минимизирует негативные последствия стрессов и воздействия загрязненного воздуха



ДОКАЗАН КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВИТАМИНА А (РЕТИНОЛА)

1. ЛЕЧЕНИЕ АВИТАМИНОЗА А

- ксерофтальмия
- пигментный ретинит
- квашиоркор – тяжелая форма дистрофии у детей на фоне недостатка белковой пищи



2. ПРОФИЛАКТИКА АВИТАМИНОЗА ПРИ ВЫСОКОМ РИСКЕ ЕГО РАЗВИТИЯ

- у новорожденных
- тотальная гастрэктомия
- кистозный фиброз поджелудочной железы
- тяжелая обструкция желчных путей, цирроз печени
- синдром мальабсорбции, диарея, стеаторея, целиакия, спру, болезнь Крона
- неполноценное, несбалансированное питание (в т.ч. парентеральное)
- быстрое похудание
- тяжелая никотиновая зависимость, наркомания, алкоголизм
- состояние длительного стресса
- прием холестирамина, колестипола, минеральных масел и неомицина
- гипертиреоз



3. ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

- акне
- псориаз
- ихтиоз
- ожоги, язвы, обморожения
- угревая сыпь





ДОКАЗАНА НЕЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА А (РЕТИНОЛА)

ПРИ ЛЕЧЕНИИ

- ✓ *потери слуха*
- ✓ *анемии*
- ✓ *заболеваний легких*
- ✓ *дегенеративных изменений нервной системы*
- ✓ *воспалительных заболеваний кишечника*
- ✓ *мочекаменной болезни*
- ✓ *сухости кожи*
- ✓ *морицинах*
- ✓ *инфекциях*



ЛЕЧЕНИЕ ВИТАМИНОМ А (РЕТИНОЛОМ)



Препараты с А-витаминной активностью:

ретинол (ацетат или пальмитат), концентрат витамина А, препараты рыбьего жира, масло облепиховое; ретиноиды (метаболиты ретинола и синтетические производные)

Ретинола ацетат

1 капля	—	3000МЕ
1 мг драже	-	3300МЕ
1 капсула		3300МЕ в подсолнечном масле
Перорально через 10-15 мин после еды		



В профилактических и лечебных целях

- Внутрь в каплях (1к=3000МЕ), капс. 3000 и 3300 МЕ через 10-15 мин после еды
- **При тяжелом течении заболевания**, нарушении всасывания в ЖКТ в/м в виде масляных растворов, который подогревают до температуры тела. При длительном лечении (заболевания кожи, глаз) курсы в/м инъекций можно чередовать с приемом внутрь
- **При авитаминозах легкой и средней степени** внутрь, в/м **взрослым** - 33 000 МЕ/сут; **детям** — 1000-5000 МЕ/сут
- **При гемералонии, ксерофтальмии, при заболеваниях кожи** — 50 000-100 000 МЕ/сут; **детям** — 1000-5000 МЕ/сут в зависимости от при заболеваниях кожи — 5000 -20000 МЕ/сут.
- **Для лечения угревой сыпи** местные формы витамина А (третиноин или изотретиноин, этретианан), т.к. требуются очень высокие дозы, что увеличивает риск токсических осложнений

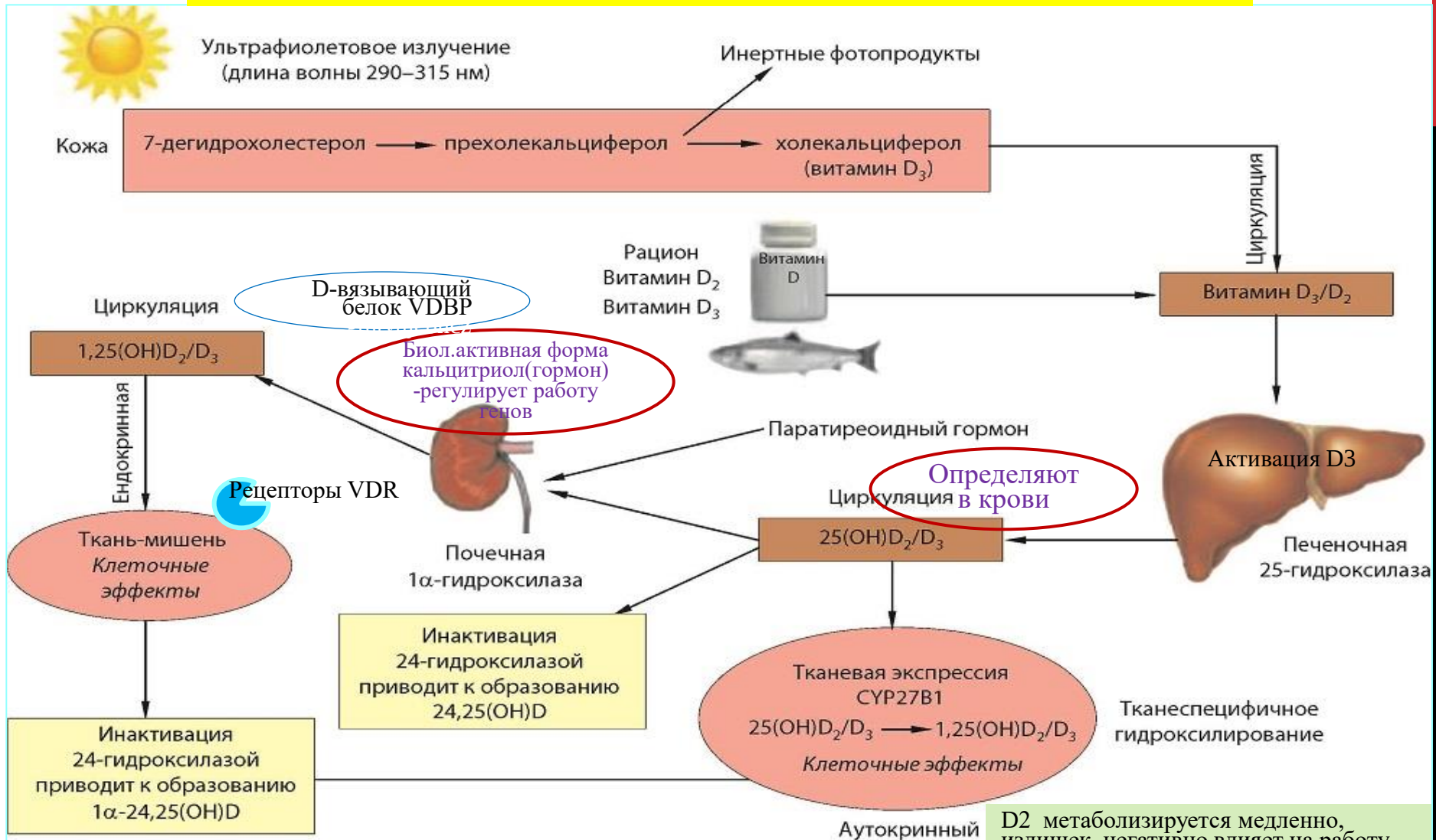




ФУНКЦИИ ВИТАМИНА D (КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА)

Витамеры	Химическое название	Физиологические функции
Витамин D		
Витамин D ₁	Люмистерол	
Витамин D ₂	Эргокальциферол	
Витамин D ₃	Колекальциферол	
Витамин D ₄	Дигидроэргокальциферол	
Витамин D ₅	Ситокальциферол	
Витамин D ₆	Стигмакальциферол	
		• Регуляция обмена Ca^{2+} и P: усиливает всасывание, поддерживает концентрацию в норме, уменьшает синтез коллагена I типа (позволяет избежать костных наростов); поддерживает прочность костей, профилактизирует остеопороз и рахит у детей • Активирует синтез антител при туберкулезе, вирусном гепатите, снижает вероятность заболевания гриппом и ОРВИ, уровень вит.D3 в крови - один из критериев ожидаемой продолжительной жизни больных СПИДом • Модулирует противоопухолевый иммунитет (препятствует росту раковых клеток) • Снижает риск ожирения и СД • Улучшает когнитивные функции, мелкую моторику, зрение, слух, точность движений; снижает риск инсульта мозга • Улучшает репродуктивную функцию у женщин: для становления менструальной функции, формирования яйцеклетки, вынашивания и формирования мозга и скелета плода; у мужчин - для регулирования сперматогенеза и потенции • Стимулирует транскрипцию ДНК и РНК в ядрах клеток-мишеней, усиливает синтез специфических протеидов • Стимулирует синтез ряда гормонов

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ



Классические эффекты

- Обмен кальция
- Костный метаболизм
- Нейромышечная функция

Неклассические эффекты

- Иммунная функция
- Кардиоваскулярная функция
- Митохондриальная функция
- Клеточная пролиферация и дифференцировка

D2 метаболизируется медленно, избышек негативно влияет на работу вн.органов, нельзя принимать в больших дозах; не способен длительно поддерживать уровень активной формы вит. D в крови. D3 трансформируется быстро в кальцитриол, который противостоит развитию раковых клеток.



ГИПО- И АВИТАМИНОЗ D (КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА)

- Уменьшается усвоение Ca^{2+} из пищи
- Стимулируется выработка паратгормона паращитовидными железами, вымывается Ca^{2+} из костей, формируется гиперпаратиреоз
- Кости теряют прочность, искривляются, не выдерживая нагрузки, формируется нарушение структуры скелета - развивается рахит

Симптомы дефицита витамина D (рахита) у детей

- ✓ Задержка прорезывания зубов и закрытия родничков
- ✓ Размягчение костей черепа с уплощением затылочных костей и формированием костных наростов в области лобных и теменных бугров (*квадратная голова*, признак перенесенного в детстве рахита)
- ✓ Деформация костей лица - *седловидный нос* и высокое готическое небо
- ✓ Искривление ног в виде буквы "О" ("*ноги колесом*") и деформация костей таза
- ✓ Утолщение концов трубчатых костей - крупные и выпирающие суставы коленные, локтевые, плечевые, голеностопные, пальцев (*рахитические браслеты*)
- ✓ Утолщение концов ребер – выпирающие суставы в местах соединения ребер с грудиной и позвоночником (*рахитические четки*)
- ✓ Деформация грудной клетки (*куриная грудь*)
- ✓ Раздражительность и нарушение сна
- ✓ Потливость

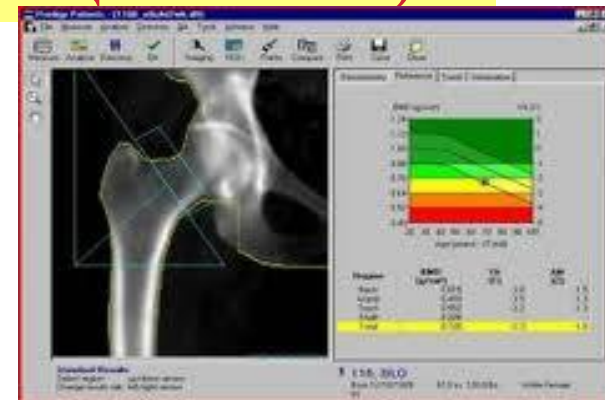




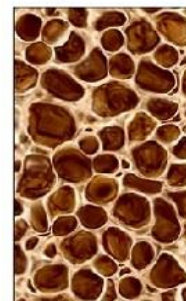
ГИПО- И АВИТАМИНОЗ D (КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА)

Симптомы дефицита витамина D у взрослых

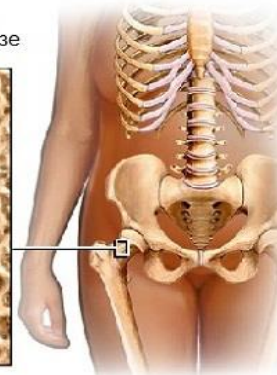
- Остеомалация (недостаточная минерализация костей)
- Остеопороз
- Потеря аппетита, снижение веса
- Бессонница
- Ощущение жжения во рту и в горле
- Ухудшение зрения
- Снижение иммунитета (частые простудные заболевания)

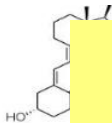


Остеопороз



Кость здорового человека в разрезе





ДОКАЗАНА КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИТАМИНА D (КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА)



1. Профилактика рахита

- у недоношенных детей на грудном вскармливании, в том числе у близнецов и двойняшек
- при недостаточной инсоляции
- при мальабсорбции при диарее, стеаторее, билиарной обструкции
- при метаболическом рахите (гипофосфатемические состояния вследствие генетических нарушений в метаболизме витамина D или в рецепторах к кальцитриолу)

2. Лечение рахита витамин-D-зависимого

3. Лечение рахита витамин-D-резистентного гипофосфатемического (фосфат-диабет)

4. Поддерживающая терапия остеопороза (постменопаузального, сенильного и стероидного)

5. Лечение остеодистрофии (на фоне ХПН, особенно на гемодиализе; нарушений минерального обмена у пациентов > 45 лет, при длительной иммобилизации, непереносимости молока и молочных продуктов)

6. Лечение гипопаратиреоза, псевдогипопаратиреоза

7. Лечение гиперпаратиреоза вторичного с ХПН

8. Псориаз легкой и средней степени тяжести (наружно)

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ОКАЗАНИЮ ДОРОДОВОЙ ПОМОЩИ



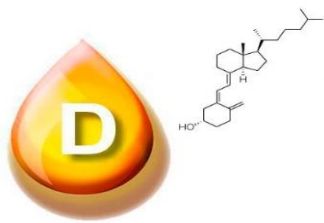
Не рекомендовано ! здоровым беременным женщинам назначать витамины в качестве средств для улучшения исходов беременности и родов

- витамин С
- витамин D
- витамин Е

Исключение: витамин В₆ (пиридоксин)* – ***возможно*** на ранних сроках беременности с целью облегчения тошноты и рвоты

- ***Рекомендовано*** беременным женщинам в ****эндемичных областях*** назначение **витамина А** с целью профилактики ночной слепоты

*Эндемичные области - регионы юго-восточной Азии (Китай), Египет, где основной продукт питания - очищенный рис (лишен β -каротина); животной пищи не получают (ретинол)



РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ (2015 г)



- Дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с **неблагоприятными исходами** беременности, повышенным риском
 - преэклампсии
 - инфекций
 - преждевременных родов
 - кесарева сечения (в 4 раза)
 - гестационного диабета

- Для профилактики дефицита витамина D беременным и кормящим женщинам рекомендовано получать не менее 800 - 1200 МЕ витамина D/сут
- При выявлении дефицита витамина D необходима адекватная коррекция уровней с приемом колекальциферола в дозе 1500 - 4000 МЕ/сут



- ✓ **Тщательный контроль уровня витамина D₃, Ca²⁺ и P в крови** при приеме препаратов с колекальциферолом
- ✓ Гиперкальциемия в период беременности может вызвать дефекты физического и умственного развития плода
- ✓ Витамин D₃ и его метаболиты проникают в грудное молоко

ПРИМЕНЕНИЕ ВИТАМИНОВ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОСЛОЖНЯЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ

Приказ Минздрава РФ N 572н от 01.11.2012– Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)



- Вирусном гепатите
- Анемиях различного генеза

ЛИЦА С ВЫСОКИМ РИСКОМ ТЯЖЕЛОГО ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D, КОТОРЫМ ПОКАЗАН БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ВИТАМИНА D

Заболевания костей	Рахит Остеомалация или остеопороз Гиперпаратиреоз
Пожилые лица (>60 лет)	Падение в анамнезе Низкоэнергетический перелом в анамнезе
Ожирение	Взрослые с ИМТ ≥ 30 кг/м ²
Беременные и кормящие женщины, имеющие ФР или не желающие принимать профилактически препараты витамина D	Беременные с темной кожей, ожирением, гестационным СД, минимальным нахождением на солнце; не получающие добавки витамина D
Дети и взрослые с темным оттенком кожи	Жители или выходцы из Азии, Индии, Африки
Хроническая болезнь почек	СКФ <60 мл/мин
Печеночная недостаточность	стадии II-IV
Синдромы мальабсорбции	Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, НЯК, целиакия) Бариатрические операции Радиационный энтерит Муковисцидоз
Гранулематозные заболевания	Саркоидоз или туберкулез Гистоплазмоз Бериллиоз Кокцидиомикоз
Прием лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды Антиретровирусные Противогрибковые Противоэпилептические Холистерамин

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ КОНЦЕНТРАЦИЙ 25(OH)D

(РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, 2016)

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомалации, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥ 50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥ 30 -100 нг/мл (≥ 75 -250 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падение и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

НАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D

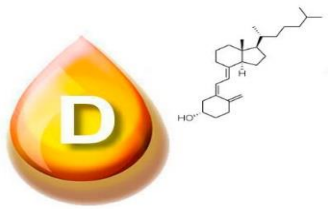
Международное непатентованное название препарата	Форма выпуска	Содержание препарата в 1 капле
Колекальциферол Merck KGaA (Германия) Представительство: ТАКЕДА (Япония)	<i>Масляный раствор</i> 200 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл, в 1 мл - 20 000 МЕ (500 мкг)	~ 667 МЕ* 
Колекальциферол Medana Pharma TERPOL Group J.S., Co. (Польша) Представительство: АКРИХИН ОАО (Россия)	<i>Водный раствор</i> 150 000 МЕ во флаконе-капельнице 10 мл, в 1 мл - 15 000 МЕ (375 мкг)	~ 500 МЕ 

* Объем 1 капли (доза препарата) зависит от растворителя (водный или масляный р-р), температуры р-ра, типа пипетки/встроенной капельницы, колебаний пузырька при отмеривании дозы и др.

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

(Рек. Российской асс. эндокринологов, 2016)

	Доза колекальциферола	Примеры схем лечения*
Коррекция дефицита витамина D [25(ОН)D < 20 нг/мл]		
1	50 000 МЕ/нед. внутрь в течение 8 нед.	Вигантол**: 100 кап/нед <i>или</i> по 50 кап. 2 р/нед. Аквадетрим: 100 кап/нед <i>или</i> по 50 кап. 2 р/нед
2	200 000 МЕ/мес. внутрь в течение 8 нед.	Вигантол: 10 мл (1 фл.) внутрь 1 раз/мес.- 2 мес
3	150 000МЕ/мес. внутрь в течение 12нед.	Аквадетрим: 10 мл (1 фл.) внутрь 1 р/мес.- 3мес
4	7 000 МЕ/сут внутрь в течение 8 нед.	Вигантол**: 14 кап/сут – 2 мес. Аквадетрим: 14 кап/сут – 2 мес.
Коррекция недостатка витамина D [25(ОН)D -20-29 нг/мл]		
1	50 000 МЕ/нед. внутрь в течение 4 нед.	Вигантол**: 100 кап/нед. <i>или</i> по 50 кап. 2 р/нед. Аквадетрим: 100 кап/нед. <i>или</i> по 50 кап. 2 р/нед
2	200 000 МЕ внутрь однократно	Вигантол **: 10 мл (1 фл.) внутрь 1 раз/мес.
3	150 000 МЕ внутрь однократно	Аквадетрим: 10 мл (1 фл.) внутрь 1 раз/мес.
4	7 000 МЕ/сут внутрь в течение 4 нед.	Вигантол**:14 кап/сут – 4 нед. Аквадетрим: 14 кап/сут- 4 нед.
Поддержание уровней витамина D> 30 нг/мл		
1	1000-2000 МЕ/сут внутрь	Вигантол**/Аквадетрим 2 -4 кап/сут
2	6000-14 000 МЕ/нед. внутрь однократно	Вигантол**/Аквадетрим 15-30 кап. однократно в нед.



РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ВИТАМИНА D (КОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА) У ДЕТЕЙ

- Колекальциферол (*АкваДетрим, Вигантол, Аква D3*)
- Внутрь: водный раствор – 1 капля = 500МЕ
масляный раствор – 1 капля = 667МЕ
- **Профилактика рахита детям** – со 2-й недели жизни с октября по март (исключая летние месяцы) в течение 2 лет
 - ✓ Доношенным здоровым - по 1 капле 500-667 МЕ/сут
 - ✓ Недоношенным I ст. - по 2 капли ~ 1000 МЕ/сут
 - ✓ Недоношенные II и III ст – 1000-2000 МЕ/сут
- **Лечение рахита у детей**
 - Начальная терапия по 2000-5000 МЕ/сут в 2-3 приема в течение 1-1,5мес Макс. доза 5000 МЕ - только при выраженных костных изменениях
 - Поддерживающая терапия - 500 МЕ/сут в течение 2 лет и в зимний период на 3 году жизни
 - Противорецидивный повторный курс лечения через 3 мес после окончания 1 курса при неэффективности первого курса или детям из группы риска по 2000-5000 МЕ/сут в течение 3-4 нед, за исключением летних месяцев.

Грудным детям, страдающим спазмофилией

- По 5000 МЕ 3 раза/сут



1к=500МЕ



1к=667МЕ



ФУНКЦИИ ВИТАМИНА Е (ТОКОФЕРОЛА)

Буквенное обозначение	Химическое название	Физиологические функции
Витамин Е	α-, β-, γ-Токоферолы α-, β-, γ-, δ – Токотриенолы альфа-токоферол наиболее активный	• Входит в состав клеточных мембран, выполняющих барьерную, транспортную, энергетическую, регенеративную и др. функции • Мощный антиоксидант - тормозит перекисное окисление липидов свободными радикалами кислорода • Защищает кожу от окислительного стресса, поддерживает функции нервной системы, усиливает иммунные функции организма • Защищает клеточную мембрану от тяжелых металлов (свинца, ртути и пр.), токсических соединений (коксобензол, тетрахлорметан, влияющих на эндокринную систему); ЛС; излучения • Участвует в биосинтезе гема и белков, клеточном дыхательном цикле, предупреждает гемолиз эритроцитов, снижает проницаемость и ломкость капилляров, активизирует фагоцитоз • Необходим для развития соединительной ткани, гладких и скелетных мышц • Выраженное действие на репродуктивную систему человека • Способствует накоплению вит. А



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВИТАМИНА Е (ТОКОФЕРОЛА)

- **Профилактика и лечение авитаминоза Е**, в том числе при повышенной потребности в нем (новорожденных, недоношенных или с низкой массой тела, при периферической невропатии, холестатических заболеваниях печени, гастрэктомии, НЯК, синдроме мальабсорбции)
- **Новорожденные с низкой массой тела**: для профилактики развития гемолитической анемии, бронхопульмональной дисплазии
- **Мышечная дистрофия, амиотрофический боковой склероз, врожденные неврологические нарушения** с низким уровнем токоферола в плазме (редко)
- **Воспалительные и дегенеративные процессы в сетчатке глаза**
- **Привычные выкидыши**, угрожающие, повторные (в комбинации с прогестероном)
- **Нарушения функций половых желез у мужчин** (в комбинации с тестостероном пропионатом), нарушения оплодотворения
- **Ожоги** (тепловые, лучевые), **плохо заживающие трофические и рентгенологические язвы**, для ускорения заживления ран мягких тканей
- **Лечение ихтиоза, дерматомиозита, псориаза, детской экземы, фотодерматозов, красной волчанки, язвенного стоматита, красного волосяного лишая Девержи, белезней Дарье и Рейно, склеродермии, обыкновенных и красных угрей, кольцевидной гранулёмы**, а также дерматозов, обусловленных расстройством сперматогенеза и овариальной функции



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗЫ ВИТАМИНА Е (ТОКОФЕРОЛА)

Лекарственные формы:

- **Масло-концентрат из зародышей пшеницы** - в 1,0 мл - 3 мг или 10 мг вит. Е во флаконах по 50 -100- 200- 250 мл.
- **Синтетический токоферола ацетат**
 - драже по 0,05 - 0,10 -0,20 г вит. Е
 - капсулы по 0,05 г (0,1 мл 50% р-ра) и 0,10 г (0,2 мл 50% или 0,5 мл 20% р-ра)
 - ампулы для в/м введения по 1 мл 5 -10- 30% масляные р-ры во флаконах по 10 - 20 - 50 мл., перед введением подогревают до 37°C

Противопоказания: гиперчувствительность, гипопротромбинемия (на фоне дефицита вит. К - может усиливаться при дозе Токоферола ацетата > 400 МЕ)

Необходимо рассчитать дозу витамина в 1 мл: для 5% р-ра- это 0,05 г, для 10% - 0,1 г и для 30% - 0,3г

Побочные действия

- ✓ В подкожной жировой клетчатке масляные р-ры могут образовывать плохо рассасывающиеся болезненные инфильтраты
- ✓ Большие дозы вызывают креатинурию, снижение работоспособности; понос





ДОЗЫ ВИТАМИНА Е (ТОКОФЕРОЛА)

- **Профилактика гиповитаминоза Е** внутрь или в/м в тех же дозах, что и внутрь ежедневно или через день: муж. - 10мг/сут, жен. - 8 мг/сут, беременным - 10мг/сут, кормящим матерям - 11-12 мг/сут; детям до 3 лет - 3-6 мг/сут, 4-10 лет - 7 мг/сут. Дозу, кратность приёма, длительность лечения определяет врач, зависит от тяжести состояния.
- **Лечение мышечных дистрофий и БАС** - 0,05-0,1 г/сут. Курс минимум 1 мес с повтором через 60-90 дней.
- **При нарушениях сперматогенеза и бесплодии у мужчин** - 0,1- 0,3 г/сут 1 месяц.
- **При угрозе прерывания беременности** - 0,1-0,15 г/сут в течение 7-14 дней.
- **При нарушениях менструального цикла** (дополнение к гормональной терапии) 0,3-0,4г через день последовательно с 17 дня цикла
- **Наружно в дерматологии** - масляный р-р токоферола или 3% мазь, назначать совместно с вит. А и пантотенатом кальция



Аптечные формы витамина Е (токоферола)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ НЕОТЛОЖНЫХ
СОСТОЯНИЯХ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ:
ШОКАХ БОЛЕВОМ (ТРАВМАТИЧЕСКОМ),
ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ (ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОМ),
ТОКСИКО-ИНФЕКЦИОННОМ (СЕПТИЧЕСКОМ)**



1 ЧАСТЬ

Сеченовский университет

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней КИЗД

Доцент Вартанова О.А.



ШОК

Острое нарушение функции сердечно-сосудистой системы, выражающееся в значительном и системном нарушении доставки тканям кислорода и нутриентов, необходимых для нормального метаболизма

В отличие от взрослых пациентов, в педиатрической практике понятие шока не определяется уровнем артериального давления, развитие шока возможно при нормальном, повышенном или пониженном артериальном давлении

КЛАССИФИКАЦИЯ ШОКОВ

Дистрибутивный (распределительный)

- **Сепсис**
- Реперфузионный/вазодилатационный
- Анафилактический

Кардиогенный (синдром низкого сердечного выброса)

- Аритмогенный (гемодинамически значимые тахи- и брадиаритмии)
- Сократительный (ОИМ, травма сердца, СН, кардиомиопатии, пороки сердца)

Гиповолемический

- Геморрагический
- Негеморрагический

Обструктивный

- ТЭЛА
- Напряженный пневмоторакс
- Тампонада
- Воздушная эмболия
- Расслоение аневризмы аорты

ПАТОГЕНЕЗ ШОКА

Причины низкой преднагрузки	Причины низкой сократимости миокарда	Причины высокой постнагрузки
1. Гиповолемия -Кровотечение у ребенка - Фето-фетальная, фето-плацентарная трансфузия 2. Несоответствие ОЦК сосудистому пространству (дистрибутивный шок) 3. Низкий венозный возврат -высокое внутригрудное давление при избыточном давлении в дыхательных путях при проведении ИВЛ	1. Снижение наполнения желудочков сердца и соответственно растяжения волокон миокарда в диастолу (закон Франка Старлинга) -Гиповолемия - Аритмия 2. Нарушение способности миокарда сокращаться - Незрелость миокарда (недоношенность) - Инфекционный процесс - Гипоксия	1. Высокий уровень эндогенных катехоламинов (стресс, этап развития шока) 2. Гипотермия 3. Избыточные дозы инотропных/вазопрессорных препаратов

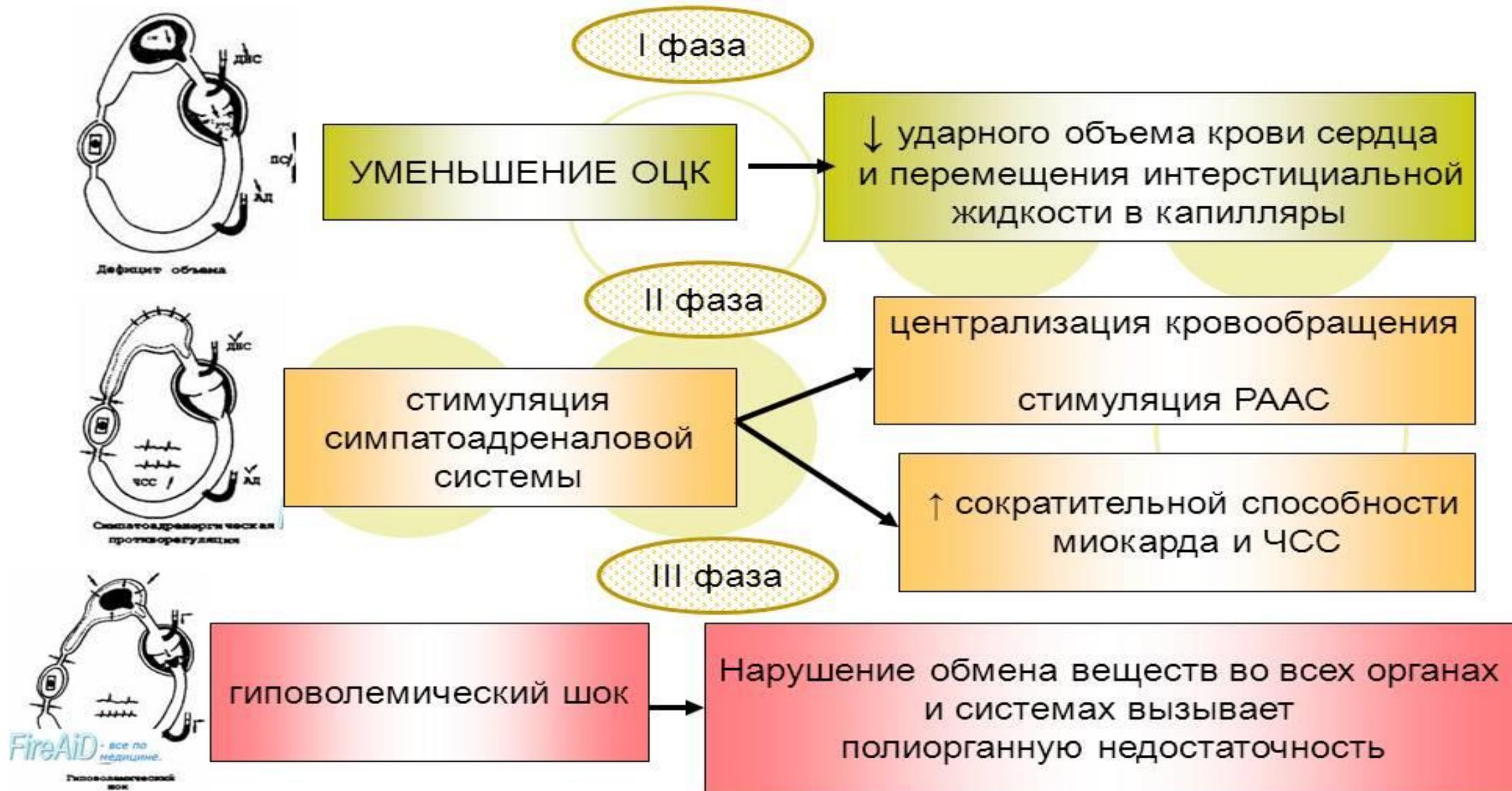
ГИПОВОЛЕМИЧЕСКИЙ ШОК

- 20% случаев шока у детей
- В основе - **снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)**, возникает как следствие значительной потери жидкости и электролитов или недостаточного их поступления

Причины

- **Геморрагическая** – кровотечения внутренние или внешние при заболеваниях или травмах
- **Негеморрагическая**
 - ✓ диарея на фоне острых гастроэнтеритов
 - ✓ неукротимая рвота
 - ✓ недостаточное потребление жидкости в коматозном состоянии или при нарушении глотания (ботулизм, стволовые энцефалиты)
 - ✓ метаболические заболевания с осмотическим диурезом (например, диабетический кетоацидоз)
 - ✓ плазмопотеря (при ожогах, перитонитах, низкой кишечной непроходимости)
 - ✓ высокая гипертермия > суток (грипп, тифо-паратифозные заболевания, сыпной тиф)

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА



АЛГОРИТМ ABCDE ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ РЕБЕНКА

A — проходимость дыхательных путей (Airway)

B — дыхание (Breathing)

C — кровообращение (Circulation)

D — оценка неврологического статуса (Disability)

E — полный осмотр пациента (Exposure)

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

А - Дыхательные пути обычно свободно проходимы до угнетения сознания

В - Тахипноэ без увеличения респираторного усилия

С – Тахикардия

- Нормальное АД или гипотензия с низким пульсовым давлением

- Периферический пульс слабый или отсутствует

- Центральный пульс нормальный или слабый

- Замедленное наполнение капилляров

- Кожные покровы бледные, холодные и липкие на ощупь, конечности бледные или цианотичные

- Олигурия

Д - Нарушение сознания

Е - Чаще гипотермия конечностей

ДИАГНОСТИКА ГИПОВОЛЕМИЧЕСКОГО ШОКА

1. Изначально низкий Hb- признак массивного кровотечения, связанного с коагулопатией
2. Определение лактата и дефицита оснований рекомендуются в качестве чувствительных тестов для оценки и мониторинга кровопотери и шока
3. Рутинная практика обнаружения посттравматической коагулопатии включает раннее и повторные определения
 - ✓ ПТВ
 - ✓ АЧТВ
 - ✓ фибриногена
 - ✓ количества тромбоцитов
 - ✓ и/или метод тромбоэластографии

Оценка тяжести дегидратации у детей (рекомендации ВОЗ)

Признак	Степень обезвоживания (% потери массы тела)		
	легкая (4-5%)	средней тяжести (6-9%)	тяжелая (10% и более)
Стул	Жидкий, 4-6 раз в сутки	Жидкий, до 10 раз в сутки	Водянистый, более 10 раз в сутки
Рвота	1-2 раза	Повторная	Множественно
Жажда	Умеренная	Резко выражена	Слабое желание пить
Внешний вид	Ребенок возбужден, капризен	Беспокойство или заторможенность, состояние напряженности и тревоги	Сонливость, ребенок может быть в бессознательном состоянии
Эластичность кожи	Сохранена	Снижена (кожная складка расправляется замедленно)	Резко снижена (кожная складка расправляется через 20 с)
Глаза	Нормальные	Запавшие	Резко западают
Слезы	Есть	Нет	Нет
Большой родничок	Нормальный	Западает	Резко втянут
Слизистые оболочки	Влажные или слегка суховаты	Суховатые	Сухие, резко гиперемированы
Тоны сердца	Громкие	Приглушены	Глухие
Тахикардия	Отсутствуют	Умеренная	Выраженная
Пульс на лучевой артерии	Нормальный или слегка учащен	Быстрый, слабый	Частый, нитевидный, иногда не прощупывается
Цианоз	Отсутствует	Умеренный	Резко выражен
Дыхание	Нормальное	Умеренная одышка	Глубокое, учащенное
Голос	Сохранен	Ослаблен	Нередко афония
Диурез	Нормальный	Снижен	Значительно снижен (отсутствует в течение 6-8 ч)

РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНЫЙ ШОК

- Составляет 14% от всех шоков у детей
- Характеризуется неадекватным распределением объема крови с недостаточной перфузией тканей и органов

Причины

- **Неврологическое повреждение** (ствола головного мозга или спинного мозга с потерей тонуса симпатической нервной системы)
- **Ганглионарная блокада** (при эпидуральной или спинальной анестезии)
- **Анафилаксия** (острейшая фаза аллергической реакции)
- **Бактериальные эндотоксины** (сепсис)
- **Острая надпочечниковая недостаточность**
- **Медикаментозные препараты** (передозировка вазодилататоров, нитратов, опиоидов)
- **Яды при экзогенных отравлениях**
- **Идиосинкразия к ряду лекарственных препаратов**

ПАТОГЕНЕЗ РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОГО ШОКА

- Происходит депонирование крови в венозных бассейнах (шок распределительный, дистрибьютивный, вазогенный)
- Ведущий патогенетический механизм – **недостаточность постнагрузки на сердце**
- Сердечный выброс может увеличиваться,
оставаться нормальным
или снижаться
- Перфузия тканей нарушается вследствие неправильного распределения кровотока
- Перфузия некоторых тканей может быть недостаточной (например, область печеночного кровотока), тогда как кровоток в других тканях может превышать метаболические потребности (например, в скелетной мускулатуре и коже)

ВИДЫ РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОГО ШОКА

У детей

- **Теплый шок** - переменный периферический пульс и теплые конечности вследствие снижения системного сосудистого сопротивления и увеличения кожного кровотока
- **Холодный шок** - слабый пульс и холодные конечности из-за высокого системного сосудистого сопротивления и снижения кожного кровотока

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОГО ШОКА

- А** - Дыхательные пути свободно проходимы до угнетения сознания
- В** - Тахипноэ, обычно без увеличения респираторного усилия, если у ребенка нет пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома или кардиогенного отека легких
- С** – Тахикардия
 - Повышенное пульсовое давление (обусловлено низким диастолическим АД)
 - Ускоренное или замедленное наполнение капилляров
 - Теплая, гиперемированная кожа (теплый шок) или бледная, мраморная кожа при вазоконстрикции (холодный шок)
 - Гипотензия с высоким пульсовым давлением (теплый шок) или гипотензия с низким пульсовым давлением (холодный шок). Нормотензия
 - Нарушение сознания
 - Олигурия
- D** - Нарушение сознания
- Е** - Гипертермия или гипотермия. Конечности теплые или холодные. Петехиальная сыпь при септическом шоке

НЕЙРОГЕННЫЙ (ТРАВМАТИЧЕСКИЙ) ШОК

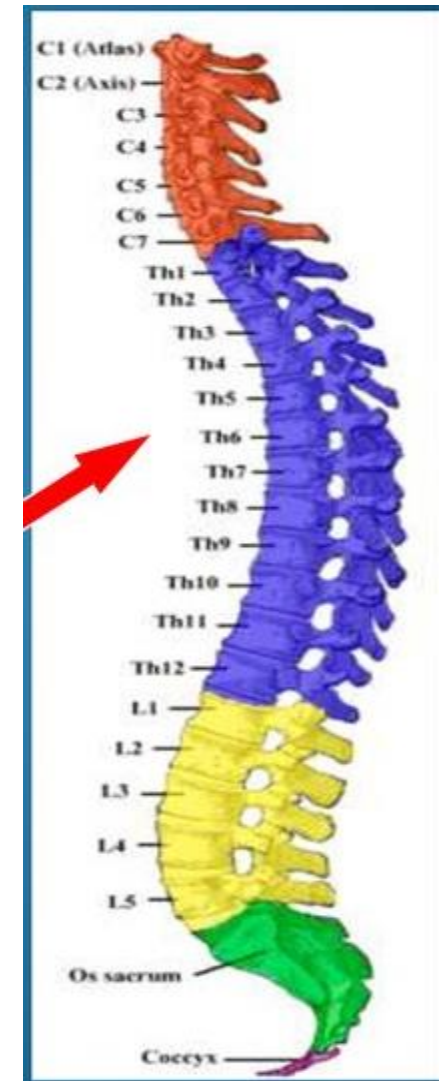
- Характеризуется генерализованным снижением сосудистого тонуса, чаще всего при повреждении шейного отдела спинного мозга (выше уровня Th₆)
- Внезапная утрата симпатической иннервации гладкой мускулатуры стенок кровеносных сосудов приводит к неконтролируемой вазодилатации

→АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ

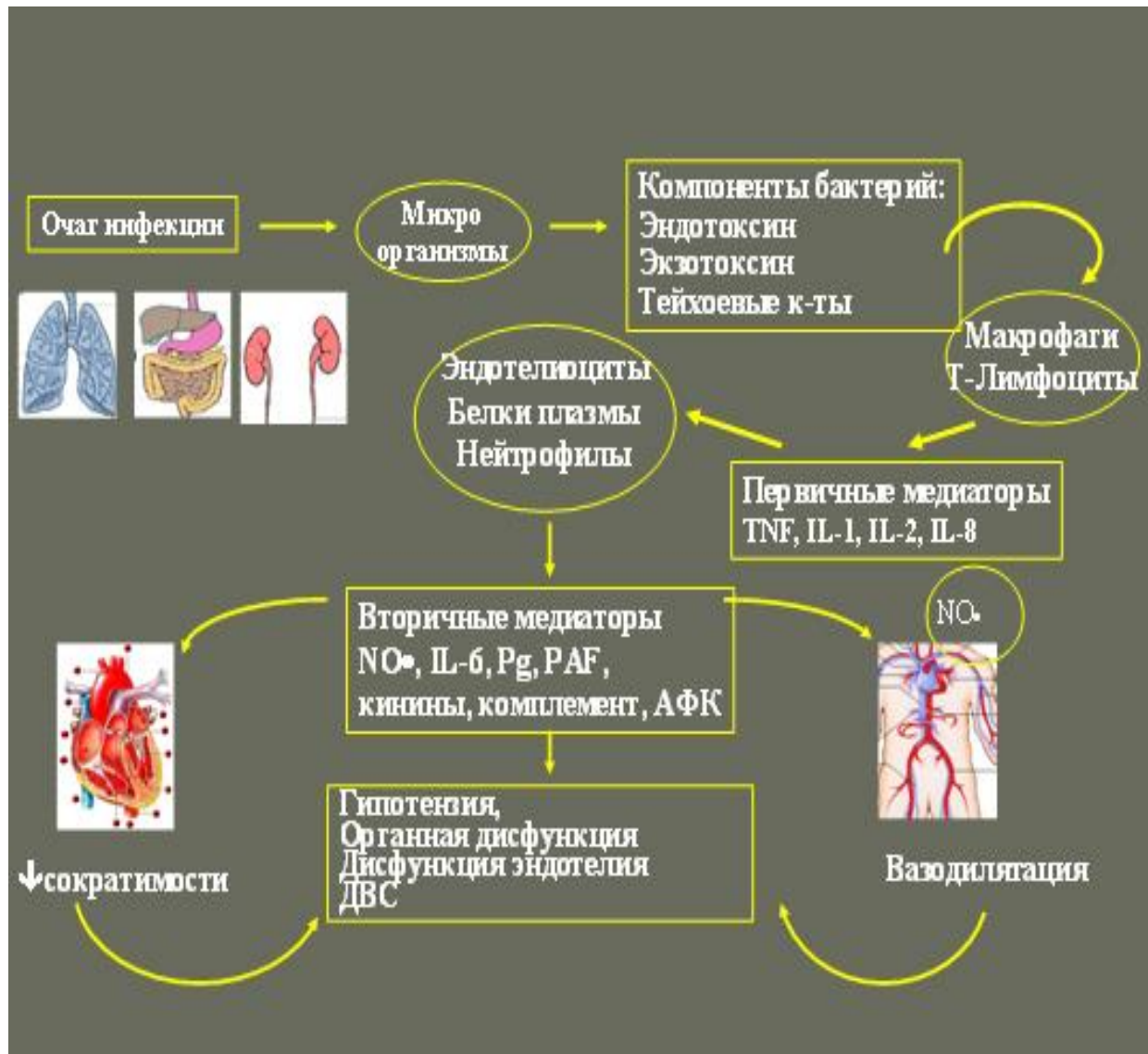
→БРАДИКАРДИЯ

→БЫСТРОЕ И ВЫРАЖЕННОЙ
ПАДЕНИЕ МИНУТНОГО ОБЪЁМА

•Брадикардия отличает его от
другого вида ССС шока!!!



СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК



- У детей 50% от всех шоков
- Развивается в результате воздействия эндотоксинов и бактериальных продуктов на клеточные мембраны, компоненты свертывания крови, комплемент, что приводит к повышению свертываемости крови, повреждению клеток, нарушению кровотока, особенно микроциркуляции

Характеризуется

- Патологическим снижением системного сосудистого сопротивления
- Патологической вазодилатацией с депонированием крови и относительной гиповолемией
- Повышением проницаемости капилляров и утечкой плазмы из просвета сосудов, что увеличивает тяжесть гиповолемии

ПРИЧИНЫ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Сепсис

- Бактериальный
- Грибковый
- Вирусный

Эндотоксемия в связи с массовым разрушением бактерий и выходом компонентов инфекционных агентов

- ✓ Эндотоксина
- ✓ Фактора некроза опухолей
- ✓ Цитокинов
- ✓ Интерлейкинов

ДИАГНОСТИКА СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

- **SIRS - синдром системного воспалительного ответа**

Критерии

- Тахикардия > 90 уд/мин
- Тахипноэ > 20 в 1 мин или $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст. на фоне ИВЛ
- Температура $> 38,0^\circ \text{C}$
- Количество лейкоцитов в периферической крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $4 \times 10^9/\text{л}$
- Либо число незрелых форм $> 10\%$

Выявление хотя бы 2-х из этих симптомов подтверждают возможное наличие сепсиса

- **Наличие подтвержденного очага инфекции**

- **Шкала SOFA (признаки полиорганной недостаточности)**

Шкала SOFA (Sequential / Sepsis Organ Failure Assessment)

Оценка	Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Оксигенация	PaO_2/FiO_2 , мм рт.ст.	<400	<300	<200	<100
Сердечно-Сосудистая Система	Среднее АД, мм рт.ст. или вазопрессоры, мкг/кг/мин	<70	Дофамин < 5 или добутамин	Дофамин 5-15 или норадреналин < 0.1	Дофамин > 15 или норадреналин > 0.1
Коагуляция	Тромбоциты, тыс/мкл	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, ммоль/л	20-32	33-101	102-201	>204
Почки	Креатинин, мкмоль/л	100-171	171-299	300-440	>440
ЦНС	Шкала Глазго, баллы	13-14	10-12	6-9	<6

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ШОКОМ

1. Оксигенотерапия
2. Сосудистый доступ
3. Восстановление объема жидкости
4. Мониторинг
5. Вспомогательные исследования
6. Фармакологическая терапия
7. Консультации специалистов узкого профиля (по показаниям)

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В ЛЕЧЕНИИ ШОКА

- **Положительный инотропный эффект**
 - ✓ Увеличение силы сердечных сокращений
- **Повышение тонуса сосудов**
 - ✓ нормализация ЧСС и АД
 - ✓ теплые конечности
 - ✓ восстановление сознания
 - ✓ диурез > 1 мл/(кгхч)
 - ✓ снижение уровня лактата в сыворотке
 - ✓ уменьшение дефицита оснований
 - ✓ насыщение кислородом центральной венозной крови (ScvO₂) $> 70\%$

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

- В качестве стартовой инфузионной терапии рекомендуется использовать изотонические кристаллоиды (изотонический раствор натрия хлорида, Рингер-лактат)



Ориентировочные объем и темп проведения инфузионной терапии

Тип шока	Объем ИТ	Темп ИТ, мин
Гиповолемический Распределительный	20 мл/кг массы тела болюсно (повтор — по показаниям)	5-10
Кардиогенный	5-10 мл/кг массы тела (повтор — по показаниям)	10-20

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ОРГАННОЙ ПЕРФУЗИИ

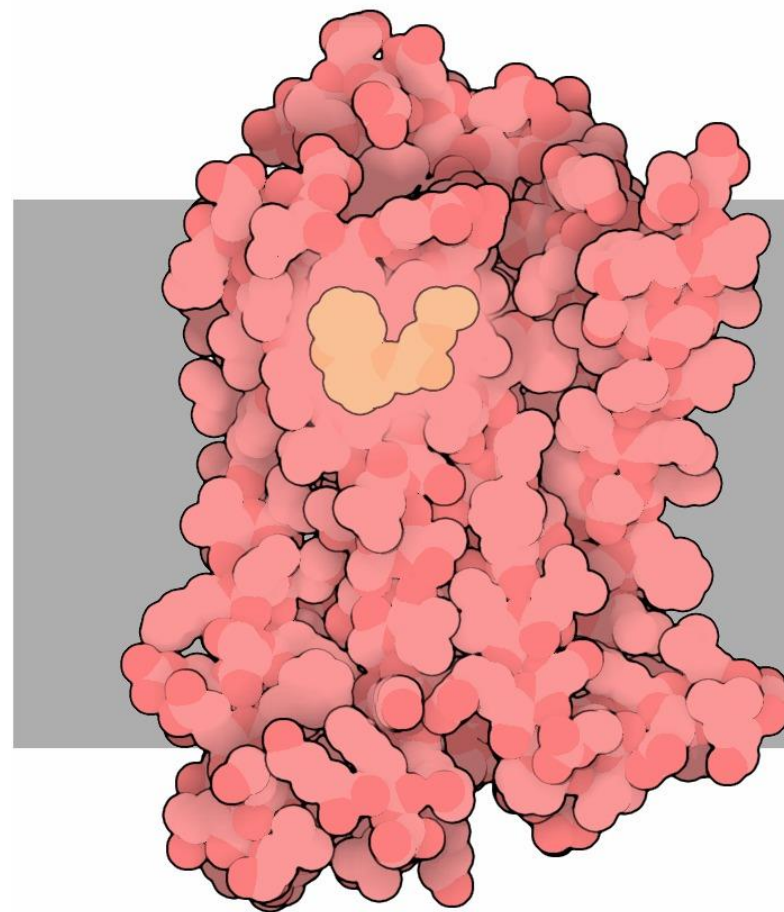
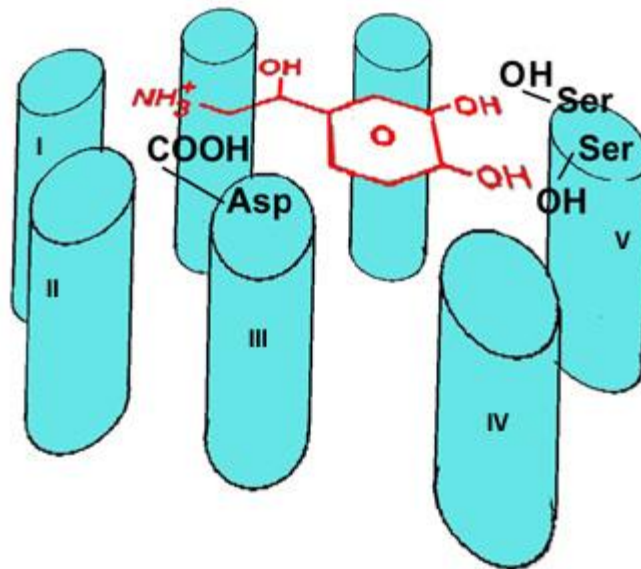
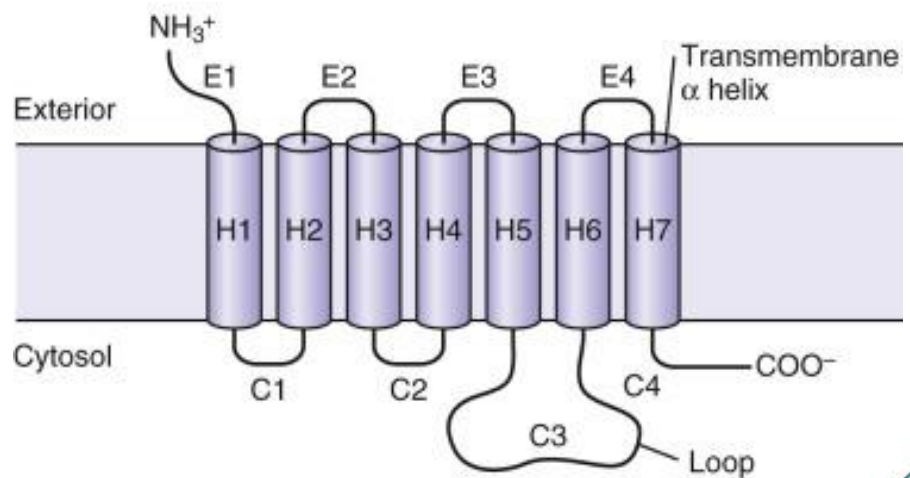
Катехоламины

- Допамин
- Норадреналин
- Адреналин
- Добутамин
- **Вазопрессин**
- **Ингибиторы
фосфодиэстеразы**
- **Левосимендан**
- **Сердечные гликозиды**
- **Глюкокортикостероиды**

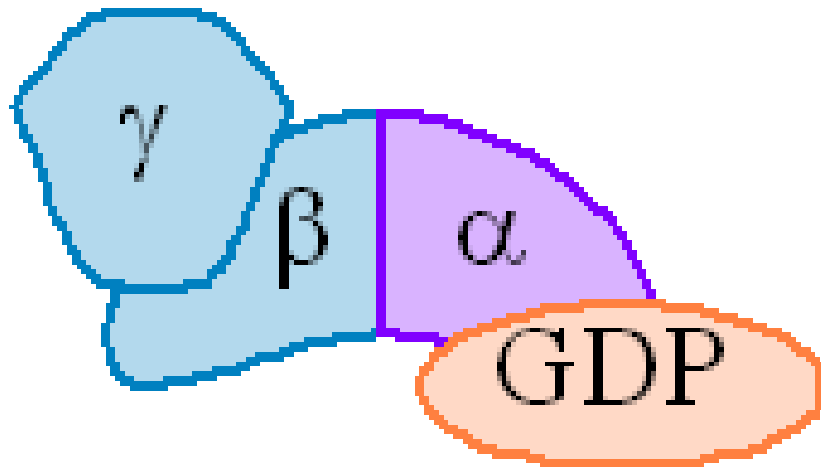
ВИДЫ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	G-белок	Основное расположение	Физиологическое действие	Агонисты
α_1	Gq	Сосуды кожи ГИ-тракта, почек и мозга	Увеличение концентраций InsP_3 , 1,2-DG и внутриклеточного Ca, сокращение мышц, вазоконстрикция	Эпи == НорЭпи > Доф
α_2	Gi	Пресинаптическая мембрана, сосуды	Уменьшение концентрации цАМФ, угнетение выброса НорЭпи, вазодилатация, негативный хронотропный эффект	Эпи == НорЭпи
β_1	Gs	Сердце Юкстагломерулярные клетки	Увеличение концентрации цАМФ, положительный инотропный, хронотропный эффекты, увеличение секреции ренина	Эпи > Доф > НорЭпи
β_2	Gs	Гладкая мускулатура во внутренних органах и сосудах скелетных мышц	Увеличение концентрации цАМФ, расслабление гладкой мускулатуры, вазодилатация, бронходилатация,	Эпи > Доф > НорЭпи

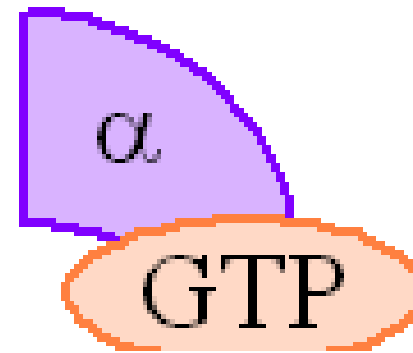
СТРОЕНИЕ ТИПИЧНОГО АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА



G-БЕЛОК

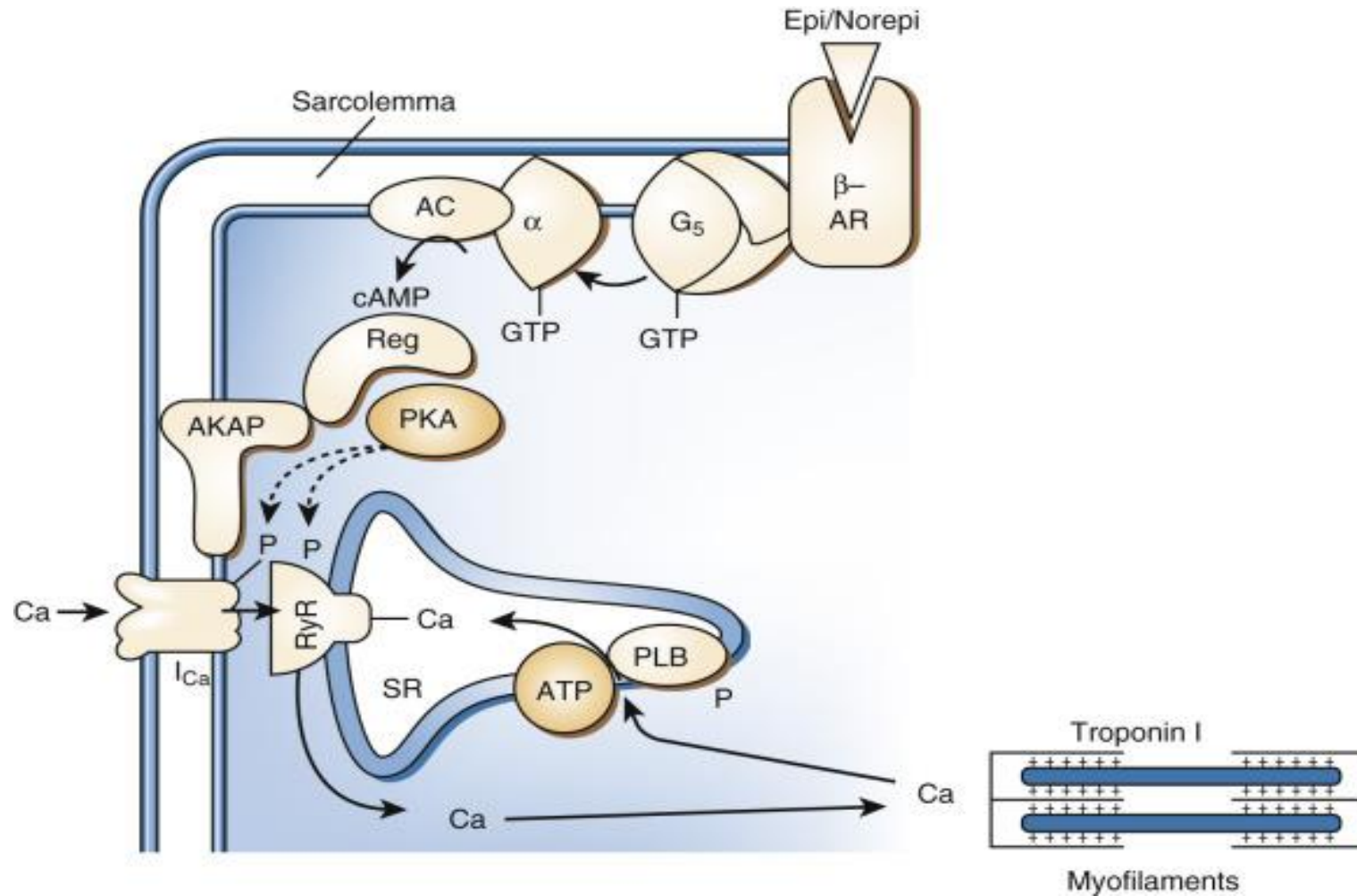


Неактивная
форма

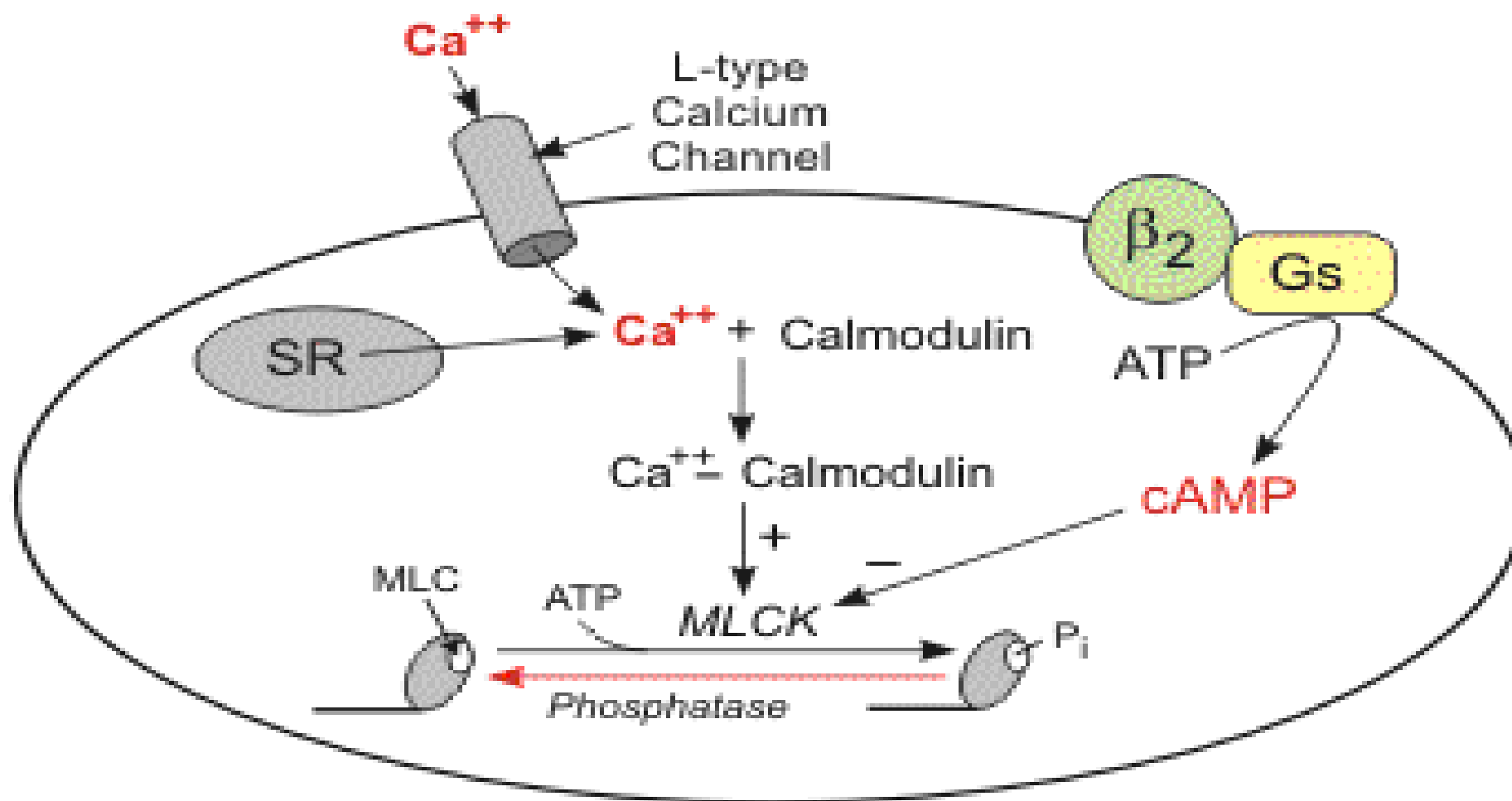


Активная форма

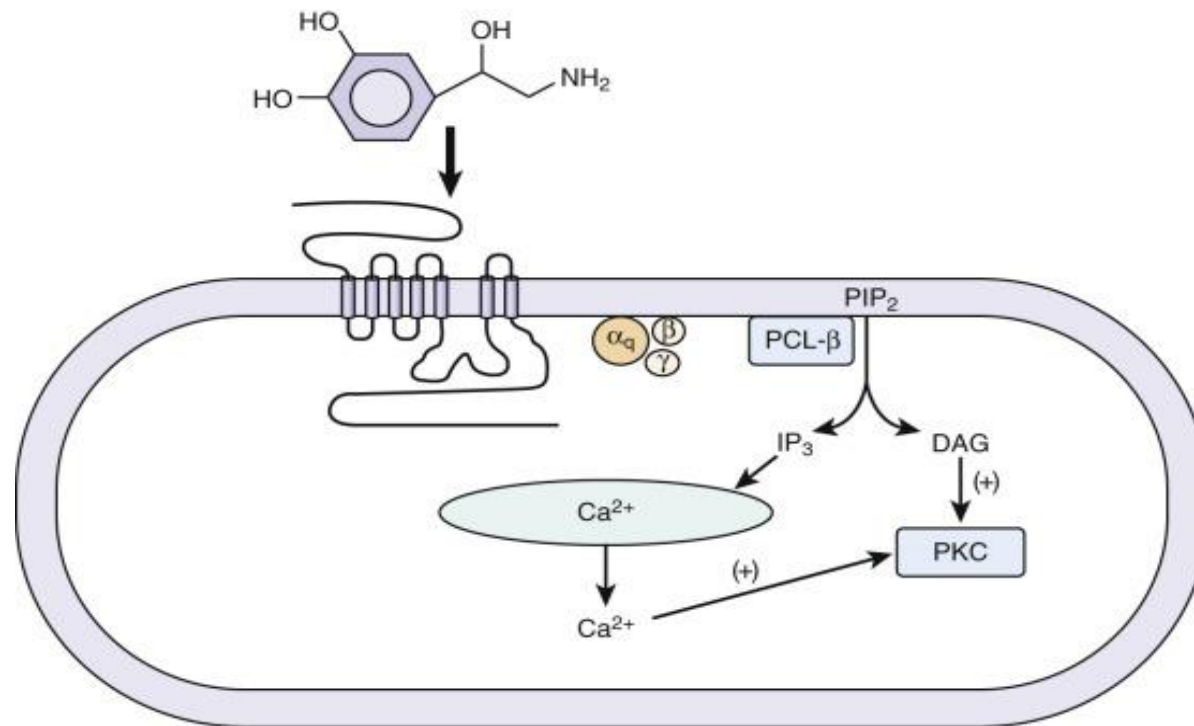
ДЕЙСТВИЕ В1-РЕЦЕПТОРОВ



Действие β_2 -рецепторов



ДЕЙСТВИЕ А1- РЕЦЕПТОРОВ



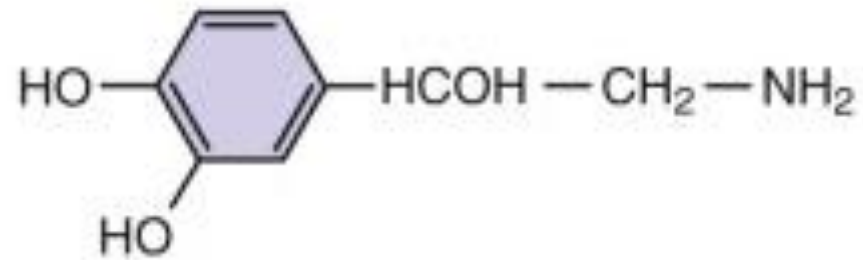
Катехоламины действуют на сердечно-сосудистую систему через α - и β - адренорецепторы

**Разные рецепторы могут оказывать
противоположный физиологический эффект:**

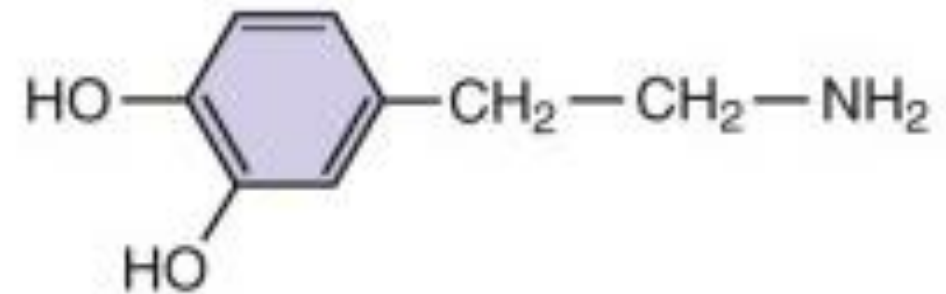
- α_1 – суживают просвет сосудов
- β_1 – увеличивают сердечный выброс
- β_2 – расширяют просвет сосудов

КАТЕХОЛАМИНЫ

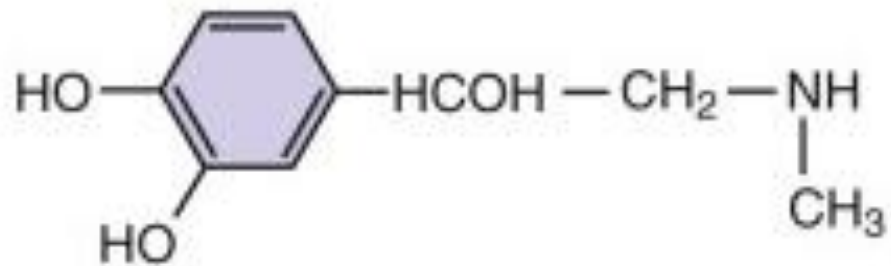
Norepinephrine



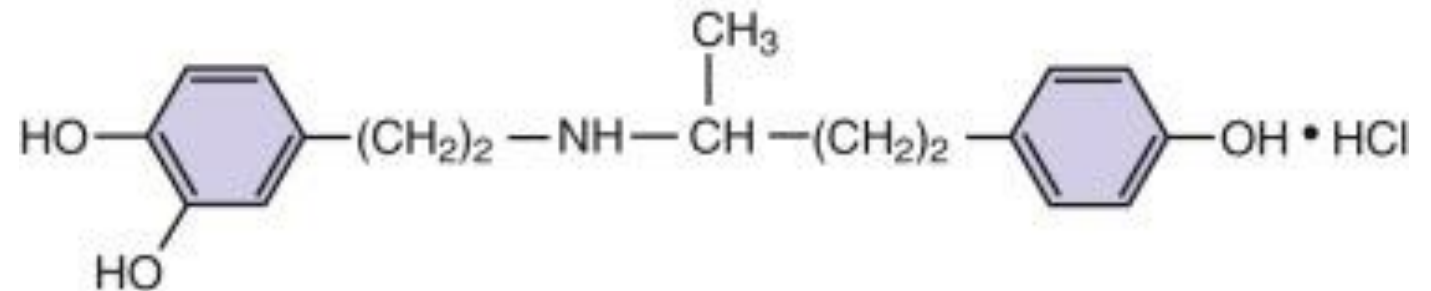
Dopamine



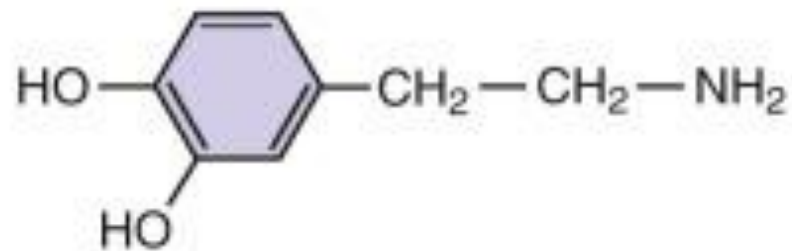
Epinephrine



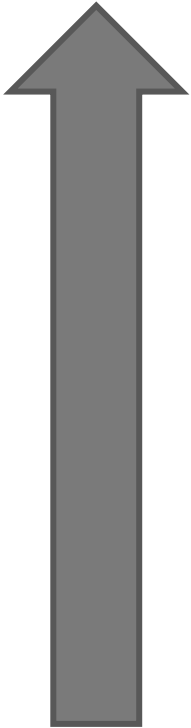
Dobutamine



ДОПАМИН СТИМУЛИРУЕТ



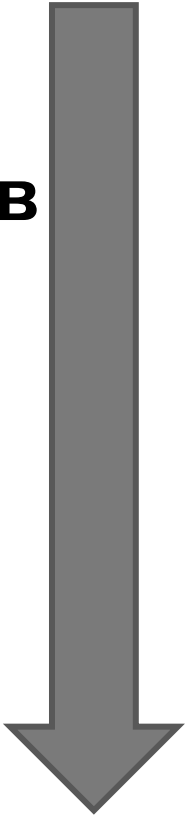
Действие на
рецепторы

- 
- Дофаминовые (D1 и D2) рецепторы в мозге, сосудах почек, брыжейки и коронарных артериях
 - β 1- и β 2-рецепторы
 - α 1-рецепторы

<2 мкг/кг/мин

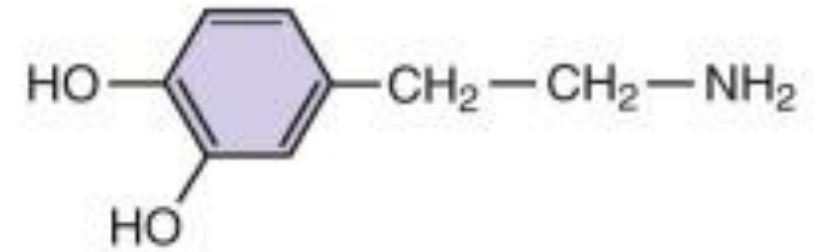
2-15 мкг/кг/мин

>12 мкг/кг/мин



Доза

ДОПАМИН



Катехоламин	α1 -рецепторы	β1-рецепторы	β2 -рецепторы	Дофаминовые рецепторы
Допамин	Вазоконстрикция	Положительный инотропный эффект	Вазодилатация	Ренальная вазодилатация

Новорожденные и дети младшего возраста более чувствительны к вазоконстрикторному действию допамина, чем взрослые

ДОПАМИН

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Метаболизируется MAO и COMT (в печени, почках, плазме крови)**
- **24% от введенной дозы метаболизируется в норэпинефрин в нервных окончаниях**
- **В неизмененном виде выводится с почками в незначительном количестве**
- **Действие препарата прекращается через 10-15 мин после окончания введения**
- **Клиренс у взрослых - 60-80 мл/кг/мин**
у детей > 2 лет ~46 мл/кг/мин
у новорожденных и детей < 2 лет ~82 мл/кг/мин

ДОПАМИН

Показания

- Шок различного генеза: кардиогенный, инфекционно-токсический, анафилактический, гиповолемический (после восстановления ОЦК)
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность
- Синдром «низкого сердечного выброса» у кардиохирургических больных
- Тяжелая артериальная гипотензия

Противопоказания

- ✓ Выраженная гиперчувствительность к компонентам препарата (в т.ч. к другим симпатомиметикам)
- ✓ Тиреотоксикоз
- ✓ Феохромоцитома
- ✓ Совместное применение с ингибиторами МАО
- ✓ Желудочковые тахиаритмии
- ✓ Закрытоугольная глаукома

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОПАМИНА

Сердечно-сосудистая система

- ✓ тахикардия
- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ аритмии
- ✓ экстрасистолия

Ишемия миокарда



Увеличение потребности миокарда в
кислороде

- **Снижение гормонов:** пролактина, тиреотропного и соматотропного
 - ✓ Тошнота, рвота