

АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра внутренних болезней

СРС

На тему: Ингаляционные глюкокортикостероиды

Выполнила: Серикбаева А.А.

Группа: 407 ОМ

Приняла: Ахметжанова Ш.К.

Астана, 2017

ПЛАН:

I. ВВЕДЕНИЕ

II. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

- Определение ИКГС
- Фармакокинетика
- Системы доставки
- Место в терапии
- Побочные эффекты
- Противопоказания
- Взаимодействия

III. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IV. ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

I. ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее значимых достижений медицины XX века явилось внедрение в клиническую практику глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Широкое применение эта группа препаратов получила и в пульмонологии.

ГКС были синтезированы в конце 40-х годов прошлого века и вначале существовали исключительно в виде системных препаратов (пероральные и инъекционные формы). Практически сразу началось их применение при лечении тяжелых форм бронхиальной астмы, однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их использование ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероид-индуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко-Кушинга и т.д. Поэтому врачи и пациенты считали назначение ГКС крайней мерой, «терапией отчаяния». Попытки ингаляционного применения системных ГКС не увенчались успехом, поскольку независимо от способа введения этих препаратов сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным. Таким образом, невозможно даже рассматривать использование системных глюкокортикостероидов через небулайзер. В настоящее время ИГКС рассматриваются в качестве средств первой линии в терапии бронхиальной астмы. Чем выше тяжесть течения бронхиальной астмы, тем большие дозы ингаляционных стероидов следует применять. По данным ряда исследований, у пациентов, начавших лечение ИГКС не позднее двух лет от начала заболевания, отмечены существенные преимущества в улучшении контроля над симптомами астмы по сравнению с группой, начавшей лечение ИГКС по прошествии более чем 5 лет от дебюта заболевания.

II. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ингаляционные стероиды занимают исключительно важное место в лечении бронхиальной астмы. В отличие от пероральных глюкокортикоидов, они имеют следующие преимущества, которые обеспечивают их высокую эффективность и минимальное системное действие:

- высокое сродство к рецепторам;
- выраженная местная противовоспалительная активность;
- более низкие (примерно в 100 раз) терапевтические дозы;
- низкая биодоступность.

В настоящее время в клинической практике используют **беклометазона дипропионат (БДП), флунизолид (ФЛУ), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП), мометазона фуроат (МФ) и триамцинолона ацетонид (ТАА)**. Большинство из них имеют формы для введения в бронхи и полость носа.



Противовоспалительная активность ингаляционных глюкокортикоидов во многом определяется их сродством к внутриклеточным рецепторам и продолжительностью связывания с ними. Она может оцениваться по сосудосуживающему эффекту препаратов на кожу (тест McKenzie). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что по противовоспалительному потенциалу ингаляционные стероиды можно расположить следующим образом:

ФП = БУД > БДП > ТАА = ФЛУ. Топическая активность МФ является предметом интенсивных исследований.

Препараты:

- Ингаляционные глюкокортикоиды
- Беклометазон
- Будесонид
- Мометазон
- Флутиказон

Основные механизмы действия ИГКС:

- значительное уменьшение в бронхиальном эпителии и подслизистом слое бронхов числа тучных клеток, макрофагов, Т-лимфоцитов, эозинофилов;
- восстановление бронхиального эпителия;
- обратное развитие бокаловидно-клеточной метаплазии;
- снижение чувствительности дыхательных путей к гистамину, аллергенам, физической нагрузке, холодному воздуху и другим триггерам;
- уменьшение структурных изменений в стенке бронхов;
- увеличение плотности β_2 -адренорецепторов на гладкомышечных клетках дыхательных путей;
- уменьшение гиперсекреции бронхиальной слизи;
- снижение сосудистой проницаемости, экссудации плазмы крови и отека стенок бронхов.



Хлорированные



Фторированные



Комбинированные



Фармакокинетика

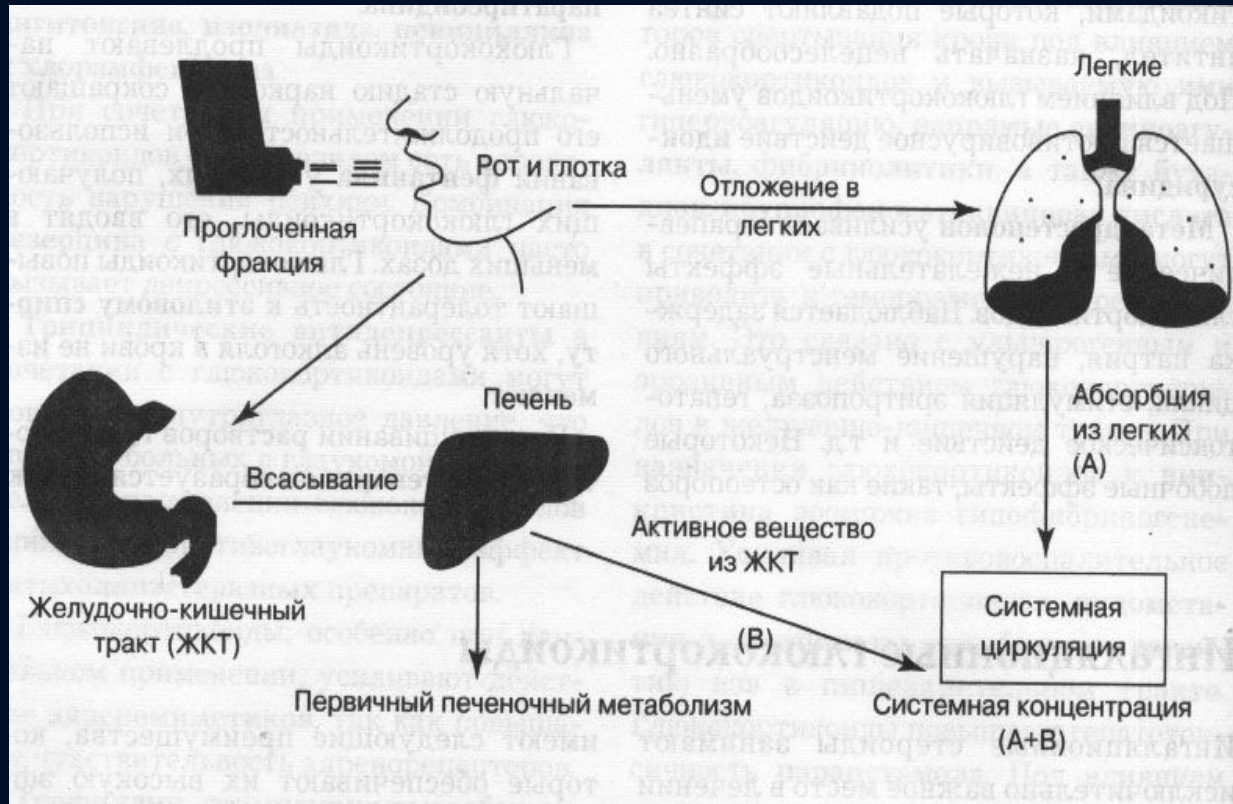


Рис. 4. Системная концентрация ингаляционных глюкокортикоидов (Barnes, 1998)

Системная активность топических стероидов обусловлена их фракцией, поступающей в кровотоки (рис. 4). Она складывается из количества, которое оседает в полости рта, проглатывается и всасывается в кишечнике, а также из той части, которая всасывается в кровь из легких. Поэтому наиболее важными фармакокинетическими характеристиками стероидов являются биодоступность при пероральном и ингаляционном приеме, объем распределения и период полувыведения из крови и легких. Эти показатели определяют **терапевтический индекс глюкокортикоидов**, т.е. отношение их местной противовоспалительной активности и системного действия. По-видимому, он наиболее высокий у тех соединений, которые длительно сохраняются в легких после ингаляции и мало всасываются в системный кровоток.

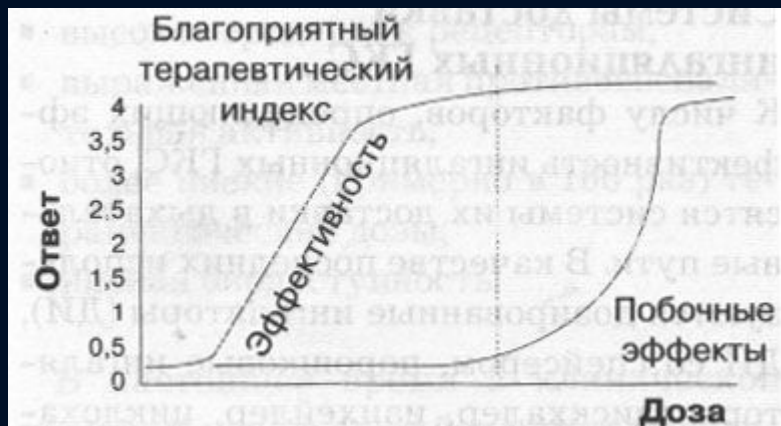


Рис. 5. Кривая "доза-ответ" ингаляционных стероидов (Pedersen S., O'Burne P., 1997)

Эквивалентность различных топических стероидов является предметом исследований. Предложена градация их доз на низкие, средние и высокие. Соотношение между дозой и эффектом ингаляционных глюкокортикоидов в общем виде представлено на рисунке 5. В зоне благоприятного терапевтического индекса кривая, отражающая эффективность этих средств, резко возрастает без существенного увеличения числа побочных эффектов. Использование высоких доз повышает риск их развития и не сопровождается усилением положительного действия препаратов. Это является обоснованием для назначения пациентам с бронхиальной астмой комбинированной терапии при неэффективности низ-за их и средних доз ингаляционных стероидов.

Системы доставки

К числу факторов, определяющих эффективность ингаляционных ГКС, относятся системы их доставки в дыхательные пути. В качестве последних используются дозированные ингаляторы (ДИ), ДИ со спейсером, порошковые ингаляторы (дискхалер, изихейлер, циклохалер, турбухалер, аккухалер и др.), небулайзеры. Эффективность современных порошковых ингаляторов (турбухалера, изихейлера и др.) и ДИ со спейсером (классический спейсер, ДЖЕТ-система) выше, чем ДИ (табл. 5). Они увеличивают поступление лекарственных средств в легкие, уменьшают их отложение в полости рта, предупреждая развитие местных побочных эффектов. Следует отметить, что использование порошковых ингаляторов требует достаточно высокой скорости вдоха больных. Она необходима для генерации частиц аэрозоля оптимального (< 5 мкм) диаметра, который обеспечивает их проникновение в дыхательные пути. Турбухалер на сегодняшний день является самым эффективным способом доставки лекарственных средств в форме порошка даже у больных с выраженными расстройствами дыхательной функции. Достоинствами данной ингаляционной системы также являются наличие счетчика доз и простая техника проведения ингаляций, способствующие ее правильному использованию большинством пациентов.

Лекарственное средство	<u>Дозирующее устройство</u>	% депозиции препаратов в легких при ингаляции одной дозы
<u>Беклометазона дипропионат</u>	Ф- <u>ДИ1</u>	3
<u>Беклометазона дипропионат</u>	БФ- <u>ДИ2</u>	40
<u>Беклометазона дипропионат</u>	Изихейлер	20-25
<u>Беклометазона дипропионат</u>	Ф- <u>ДИ</u> + ДЖЕТ-система	22
Триамцинолона ацетонид	Ф- <u>ДИ</u> + спейсер	22
Флунизолид	Ф- <u>ДИ</u>	17
Флунизолид	БФ- <u>ДИ</u>	23
Флунизолид	БФ- <u>ДИ</u> + <u>спейсер</u> (Aerohaler)	40
<u>Будесонид</u>	Ф- <u>ДИ</u>	15
<u>Будесонид</u>	Ф- <u>ДИ</u> + <u>спейсер</u> (Nebuhaler)	34
<u>Будесонид</u>	<u>Небулайзер</u> (Pari LC—Jet Plus)	14
<u>Будесонид</u>	<u>Турбухалер</u>	32
<u>Флутиказона пропионат</u>	Ф- <u>ДИ</u>	25
<u>Флутиказона пропионат</u>	БФ- <u>ДИ</u>	28
<u>Флутиказона пропионат</u>	Дискхалер	11
<u>Флутиказона пропионат</u>	Аккухалер (<u>Дискус</u>)	16

Таблица 5. Эффективность доставки ингаляционных ГКС в легкие с помощью различных дозирующих устройств

- 1 Ф-ДИ — дозированный ингалятор, содержащий фреон
- 2 БФ-ДИ — бесфреоновый дозированный ингалятор

Место в терапии

Показаниями к применению ингаляционных ГКС являются:

- Бронхиальная астма;
- ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения (со спирографически подтвержденным ответом на лечение).

Бронхиальная астма

Ингаляционные стероиды эффективны у больных бронхиальной астмой любого возраста и тяжести течения. Они оказывают следующие терапевтические эффекты:

- уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в β_2 -агонистах короткого действия и др.);
- повышают качество жизни больных;
- улучшают бронхиальную проходимость и снижают гиперреактивность бронхов к аллергенам (раннюю и позднюю астматическую реакцию) и неспецифическим раздражителям (физической нагрузке, холодному воздуху, поллютантам, гистамину, метахолину, аденозину, брадикинину);
- предупреждают обострения бронхиальной астмы и снижают частоту госпитализаций пациентов;
- уменьшают летальность от астмы;
- предупреждают развитие необратимых изменений (ремоделирования) дыхательных путей.

Ингаляционные глюкокортикоиды показаны больным бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого течения. Эффективность лечения ими тем выше, чем раньше они назначены. Дискуссионным является необходимость использования этих препаратов у больных легкой персистирующей астмой. Международные согласительные документы у таких пациентов рекомендуют применять ингаляционные глюкокортикоиды в низких дозах или кромоны, или антилейкотриеновые препараты. Достоинством нестероидных средств является минимальное число побочных эффектов. По-видимому, ингаляционные глюкокортикоиды показаны больным легкой астмой при недостаточной эффективности других препаратов, обладающих противовоспалительной активностью.

При использовании ингаляционных глюкокортикоидов необходимо руководствоваться следующими правилами:

- Начинать лечение этими средствами нужно с максимальной дозы (в зависимости от тяжести течения астмы) с последующим ее постепенным снижением до минимально необходимой. Несмотря на быструю положительную динамику клинических симптомов, улучшение показателей бронхиальной проходимости и гиперреактивности бронхов происходит более медленно. Обычно для достижения стойкого эффекта терапии требуется не менее 3 месяцев, после чего доза препарата может быть уменьшена на 25%.
- Лечение ингаляционными стероидами должно быть длительным (не менее 3 месяцев) и регулярным.
- Комбинация пролонгированных (β_2 -адреномиметиков, антилейкотриеновых препаратов или препаратов теофиллина длительного действия с ингаляционными стероидами по эффективности превосходит увеличение дозы последних. Использование такой терапии позволяет снизить дозу топических глюкокортикоидов. В последние годы в клиническую практику введены фиксированные комбинации лекарственных препаратов: ФП/салметерол, БУД/формотерол, которые показаны при бронхиальной астме средней тяжести и тяжелого течения.

■ Применение ингаляционных стероидов позволяет уменьшить дозу таблетированных глюкокортикоидов. Установлено, что 400—600 мкг/сут БДП эквивалентны 5—10 мг преднизолона. Следует помнить, что клинический эффект отчетливо проявляется на 7—10-й день использования ингаляционных глюкокортикоидов. При их одновременном применении с таблетированными препаратами дозу последних можно начинать снижать не ранее этого срока.

■ При стабильном течении бронхиальной астмы ингаляционные глюкокортикоиды применяют 2 раза в день. Будесонид у больных бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения в фазе ремиссии может применяться однократно. При обострении кратность приема повышают до 2—4 раз в сутки. Подобный прием позволяет добиваться более высокого комплаенса.

■ Высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов могут быть использованы вместо системных стероидов для лечения и профилактики обострений астмы. Сравнительные клинические исследования различных ингаляционных стероидов у пациентов с астмой подтвердили их различный противовоспалительный потенциал (табл. 6.4). При этом эффективность эквивалентных доз этих лекарственных средств одинакова.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Ингаляционные стероиды не оказывают влияние на прогрессирующее снижение бронхиальной проходимости у больных ХОБЛ. Высокие дозы этих препаратов могут улучшать качество жизни пациентов и снижать частоту обострений ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения.

Причины относительной стероидной резистентности воспаления дыхательных путей при ХОБЛ являются предметом научных исследований. Не исключено, что она обусловлена тем, что глюкокортикоиды увеличивают продолжительность жизни нейтрофилов за счет торможения их апоптоза. Молекулярные механизмы, лежащие в основе устойчивости к действию глюкокортикоидов, изучены недостаточно. В последние годы появились сообщения о снижении под влиянием курения и свободных радикалов активности деацетилазы гистонов, являющейся мишенью для действия стероидов. Это может уменьшать тормозящее влияние глюкокортикоидов на транскрипцию "воспалительных" генов.

В последнее время получены новые данные об эффективности комбинированных препаратов (сальметерол + ФП и формотерол + БУД) у больных ХОБЛ средней тяжести и тяжелого течения. Показано, что их длительное (в течение 1 года) назначение улучшает бронхиальную проходимость, снижает выраженность симптомов, потребность в бронхолитиках, частоту средней тяжести и тяжелых обострений, а также повышает качество жизни пациентов по сравнению с монотерапией ингаляционными глюкокортикоидами, (β 2-адреномиметиками длительного действия и плацебо).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Ротоглоточный кандидоз (реже — кандидоз пищевода)

По данным разных авторов, встречается у 5—25% больных. Проявляется жжением во рту и белесоватыми высыпаниями на слизистых оболочках. Установлено, что его развитие прямо пропорционально дозе и кратности приема ингаляционных глюкокортикоидов.

Профилактика кандидоза:

- полоскание рта после каждой ингаляции;
- использование спейсера с дозированными аэрозолями или порошковых ингаляторов;
- применение ингаляционных стероидов в меньших дозах и с меньшей кратностью введения (в фазе ремиссии бронхиальной астмы).

Дисфония (осиплость голоса)

Наблюдается у 30—58% больных. Зависит от дозы стероидов и вида дозирующего устройства. Обусловлена отложением препарата в гортани и развитием стероидной миопатии ее мышц. Чаще развивается у людей, чья профессия связана с повышенной голосовой нагрузкой (певцы, лекторы, педагоги, дикторы и др.). Для лечения дисфонии используют:

- снижение голосовой нагрузки;
- замену ДИ на порошковые;
- уменьшение дозы ингаляционных стероидов (в фазе ремиссии).

Ирритация верхних дыхательных путей

Проявляется кашлем и бронхоспазмом. Часто вызывается пропеллентами, содержащимися в ДИ. Профилактика этого осложнения:

- использование β_2 -агонистов быстрого действия перед ингаляциями глюкокортикоидов;
- применение спейсера;
- замена ДИ на порошковые.

Системные побочные эффекты ингаляционных глюкокортикоидов

Подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Проявляется снижением секреции эндогенного кортизола. Как правило, этот побочный эффект наблюдается при использовании высоких доз БДП, ТАА, ФЛУ, БУД (>1500 мкг/сут у взрослых и > 400 мкг/сут у детей) и ФП ($> 500—750$ мкг/сут у взрослых и > 200 мкг/сут у детей).

Для профилактики системного действия ингаляционных глюкокортикоидов рекомендуется использование их минимально необходимой дозы. Применение этих препаратов необходимо сочетать с β_2 -адреномиметиками длительного действия, теофиллином или антагонистами лейкотриенов.

Стероидная остеопения и остеопороз

В единичных работах показано снижение функциональной активности остеобластов у больных, получавших высокие дозы ингаляционных глюкокортикоидов. Однако в большинстве исследований пока не получено убедительных доказательств развития остеопороза и переломов костей у взрослых и детей, принимавших эти препараты в течение длительного (1—6 лет) времени, что подтверждено в опубликованном недавно метаанализе. Вместе с тем в некоторых наблюдениях обнаружена достоверная связь между кумулятивной дозой ингаляционных стероидов и снижением плотности поясничных позвонков и бедра у больных бронхиальной астмой, особенно у женщин. В небольшом числе исследований показано меньшее влияние на костную ткань БУД и ФП, чем БДП при использовании фреонсодержащих ДИ.

Кровоточивость кожи

Обусловлена ее истончением из-за снижения продукции основного вещества фибробластами кожи. Чаще развивается у больных пожилого возраста, получающих высокие дозы (>1000 мкг/сутки) ингаляционных глюкокортикоидов. Нередко сочетается со снижением секреции кортизола. Это осложнение, как правило, не представляет существенной клинической проблемы, но может быть индикатором системного действия стероидов.

Профилактика возможных побочных эффектов

- Использование минимально необходимой дозы ингаляционных стероидов. Их прием необходимо сочетать с β -адреноагонистами длительного действия, теофиллином или антилейкотриеновыми препаратами.
- Использование спейсеров и порошковых ингаляторов.
- Правильная техника ингаляции (препарат не должен попадать в глаза).
- Полоскание рта после приема стероидов.
- Предупреждение ультрафиолетовой экспозиции глаз (ношение темных очков, шляп и др.).
- Назначение витамина Д₃ и кальция.
- Нормализация физической активности, отказ от вредных привычек.
- Обучение пациентов.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость препаратов.

Взаимодействия

β_2 -адреномиметики длительного действия и ингаляционные глюкокортикостероиды

Показано, что β_2 -адреномиметики длительного действия (сальметерол и формотерол) и ингаляционные глюкокортикостероиды обладают комплементарным действием и синергизмом. Эти лекарственные средства воздействуют на различные звенья патологического процесса при бронхиальной астме (БА). Показано, что стероиды повышают синтез β_2 -адренорецепторов, предупреждают развитие их десенситизации при длительном использовании р β -агонистов и под влиянием медиаторов воспаления. В свою очередь β_2 -адреномиметики длительного действия фосфорилируют глюкокортикоидные рецепторы и повышают их чувствительность к молекулам стероидов. Они стимулируют транслокацию цитозольных рецепторов в ядро клетки и увеличивают время нахождения в нем.

Использованные литературы:

1. Авдеев С.Н., Жестков А.В., Лещенко И.В. и др. Небулизированный будесонид при тяжелом обострении бронхиальной астмы: сравнение с системными стероидами. Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование // Пульмонология. 2006. № 4. С. 58–67.
2. Овчаренко С.И., Передельская О.А., Морозова Н.В., Маколкин В.И. Небулайзерная терапия бронхолитиками и суспензией пульмикорта в лечении тяжелого обострения бронхиальной астмы // Пульмонология. 2003. № 6. С. 75–83.
3. Цой А.Н., Аржакова Л.С., Архипов В.В. Фармакодинамика и клиническая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с обострением бронхиальной астмы. Пульмонология 2002;– №3. – С. 88.
4. Цой А.Н. Сравнительная фармакокинетика ингаляционных глюкокортикоидов. Аллергология 1999; 3: 25–33
5. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикоиды: эффективность и безопасность. РМЖ 2001; 9: 182–185