

*Arh.farm (1-7) 2002*

## FARMAKOKINETIKA INHALACIONIH KORTIKOSTEROIDA

MILJKOVIĆ R BRANISLAVA,  
POKRAJAC MILENA

*Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet, Univerziteta u Beogradu*

**Cljučne reči:** farmakokinetika, inhalacioni kortikosteroidi

Saznanje da je hronična inflamatorna reakcija u disajnim putevima bitan patogenetski poremećaj u bronhijalnoj astmi otvorilo je novi pristup terapiji ove bolesti. Tako glikokortikoidi, kao antiinflamatorni lekovi, na osnovu najnovijih međunarodnih preporuka za prevenciju i terapiju astme, (GINA - Global Initiative for Asthma Management and Prevention), predstavljaju lekove prve linije u terapiji astme i kod odraslih i kod dece (1). Cilj terapije inhalacionim kortikosteroidima je : a) postizanje dugo-delujućeg antiinflamatornog efekta na *target* tkivu u plućima b) umanjeње systemske biološke raspoloživosti i c) smanjenje sistemskih neželjenih efekata brzom eliminacijom resorbovane frakcije leka (2).

U terapiji astme u upotrebi su inhalacioni kortikosteroidi koji se međusobno razlikuju u farmakokinetičkim i farmakodinamičkim karakteristikama: triamcinolon acetonid, flunizolid, beklometazon dipropionat (*prodrug* koji hidrolizom prelazi u aktivni monoestar beklometazon-17-monopropionat), budesonid, flutikazon propionat. Farmakokinetičke karakteristike inhalacionih kortikosteroida su od velikog značaja za efikasno i bezbedno sprovođenje terapije i obuhvataju : mesto depozicije aerosola u respiratornom sistemu; brzinu i stepen resorpcije; distribuciju i eliminaciju (3).

Svrha inhalacione primene kortikosteroida je brzo postizanje lokalnog delovanja na *target* tkivu u plućima. Međutim, veći deo doze (blizu 80%) koji je namenjen za inhalaciju se proguta i podleže nepoželjnoj resorpciji u

gastrointestinalnom traktu, što dovodi do neželjenih sistemskih efekata. Otuda, idealan inhalacioni kortikosteroid predstavlja kortikosteroid koji ima najnižu sistemsku raspoloživost. Flutikazon propionat, koji u visokom stepenu podleže efektu prvog prolaza kroz jetru ispoljava nisku sistemsku raspoloživost (< 1 %) (4). Poznato je da stepen resorpcije iz pluća zavisi od stanja bolesti (5). Tako je sistemaska raspoloživost flutikazon propionata značajno niža kod bolesnika sa srednje teškom i teškom astmom u poređenju sa zdravim osobama (6). Frakcija drugih inhalacionih kortikosteroida koja se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta je : 11 % za budesonid (7), 20 % za flunizolid (8) i 23 % za triamcinolon acetonid (9) (Tabela 1). Ispiranje usta posle primene inhalacionih kortikosteroida u cilju umanjavanja lokalnih neželjenih efekata kao što je orofaringealna kandidijaza umanjuje biološku raspoloživost (10).

Inhalacioni kortikosteroidi se relativno brzo i u visokom stepenu resorbuju iz pluća mehanizmom pasivne difuzije. Ovako obimnoj pulmonalnoj resorpciji doprinosi velika površina za resorpciju, visoka propustljivost alveolarnog epitela i dobra vaskularizacija (11, 12). Celokupna količina leka prisutna u plućima podleže resorpciji. Otuda, koncentracija kortikosteroida u plazmi posle inhalacione primene predstavlja zbir frakcije leka resorbovane iz gastrointestinalnog trakta i frakcije leka resorbovane iz pluća. Primena aktivnog (medicinskog) uglja, u cilju sprečavanja resorpcije iz gastrointestinalnog trakta, omogućava procenu relativnog doprinosa gastrointestinalnog trakta i pluća u sistemskoj raspoloživosti (5). Efekt prvog prolaza kroz jetru značajno određuje udeo gastrointestinalnog trakta u biološkoj raspoloživosti inhalacionih kortikosteroida. Tako na primer za kortikosteroide koji u visokom stepenu podležu presistemskom metabolizmu, kao što su budesonid (90 %) (13) i flutikazon propionat (99 %) (5), resorpcija iz pluća je osnovna determinanta sistemske raspoloživosti. Pri primeni lekova u obliku aerosola, do izražaja može doći i plućni efekt prvog prolaza. Udeo pluća u ukupnoj raspoloživosti inhalacionih kortikosteroida predstavljen je u Tabeli 1.

Tabela 1. Komparativna farmakokinetika inhalacionih kortikosteroida (2)

Lek	$f_u$ (%)	CL (L/h)	$Vd_{ss}$ (L)	$Vd_{\beta}$ (L)	$t_{1/2}$ (h)	$F_{po}$ (%)	$F_{inh}$ (%)
flunizolid	20	58	96	134	1,6	20	39
triamcinolon acetamid	29	37	103	107	2,0	23	22
budesonid	12	84	183	339	2,8	11	28
beklometazon dipropionat	13	230	*	167	0,1-0,2	*	*
flutikazon propionat	10	69	318	776	7,8	< 1	16

$f_u$  slobodna frakcija leka u plazmi ;  
 CL ukupni klirens leka ;  
 $Vd_{ss}$  volumen distribucije u stanju ravnoteže (ss) ;  
 $Vd_{\beta}$  volumen distribucije u fazi eliminacije ;  
 $t_{1/2}$  poluvreme eliminacije ;  
 $F_{po}$  frakcija resorbovanog leka iz gastrointestinalnog trakta ;  
 $F_{inh}$  frakcija resorbovanog leka iz pluća  
 \* nema podataka

Kako je samo slobodna frakcija kortikosteroida odgovorna za antiinflamatorni efekat potrebno je poznavati stepen vezivanja inhalacionih kortikosteroida za proteine plazme. Svi inhalacioni kortikosteroidi se relativno u visokom stepenu vezuju za proteine plazme : triamcinolon acetamid (71 %) (14), flunizolid (80 %) (15) , budesonid (88 %) (7), flutikazon propionat (80 %) (16). Vrednosti volumena distribucije, kao kvantitativne procene distribucije kortikosteroida u sistemske cirkulaciji i tkivima, su veoma različite. Najveću vrednost volumena distribucije koja govori o obimnoj raspodeli leka u periferna tkiva ima flutikazon propionat (318L)-jedinjenje visoke

liposolubilnosti. Posledica visoke liposolubilnosti je deponovanje flutikazon propionata u masnom tkivu i njegovo duže zadržavanje u organizmu (5).

Zajednička i značajna karakteristika inhalacionih kortikosteroida je njihovo brzo uklanjanje iz organizma što značajno umanjuje sistemske neželjene efekte i opravdava njihov naziv «meki steroidi». Inhalacioni kortikosteroidi pripadaju grupi lekova sa visokim ekstrakcionim odnosom te otuda imaju visoke vrednosti ukupnog klirensa (Tabela 1) koje odgovaraju brzini protoka krvi kroz jetru. Vrednost sistemskog klirensa za beklometazon propionat od 230 L/h, koja je veća od protoka krvi kroz jetru, posledica je ekstrahepatičkog metabolizma kome ovaj kortikosteroid podleže.

Poluvreme eliminacije, kao funkcija volumena distribucije i sistemskog klirensa, mera je zadržavanja leka u organizmu. Shodno tome, flutikazon propionat koji ima najveću raspodelnu zapreminu ima i najduže vreme eliminacije. Vrednosti poluvremena eliminacije posle inhalacione primene nekih kortikosteroida mogu da se razlikuju od vrednosti ovog kinetičkog parametra posle intravenske primene. Razlike u vrednostima poluvremena eliminacije su posledica spore resorpcije leka i pojave «flip-flop» fenomena – modela zamene vrednosti konstante brzine resorpcije i konstante brzine eliminacije (11). Veća vrednost poluvremena eliminacije posle inhalacione primene kortikosteroida u poređenju sa intravenskom primenom rezultat je spore resorpcije i dugog vremena zadržavanja kortikosteroida u plućima. Inhalacioni kortikosteroidi kod kojih je prisutan «flip-flop» fenomen su flutikazon propionat i triamcinolon acetamid čije su vrednosti poluvremena eliminacije posle inhalacione primene znatno veće (za flutikazon propionat >10 h odnosno >3,6 h za triamcinolon acetamid) u poređenju sa intravenskom primenom ovih kortikosteroida. Vrednosti poluvremena eliminacije za budesonid i flunizolid posle inhalacione primene su niske i slične vrednostima ovog kinetičkog parametra posle intravenske primene, što ukazuje na brzu resorpciju i kratko vreme zadržavanja ovih kortikosteroida u plućima.

Trajanje antiinflamatornog efekta zavisi od zadržavanja kortikosteroida na *target* tkivu u plućima. Pored različite dužine zadržavanja na mestu delovanja, na izbor optimalnog inhalacionog kortikosteroida utiču i razlike u brzini i stepenu resorpcije kao i stepenu presistemskog metabolizma.

## **ZAKLJUČAK**

Inhalacioni način primene kortikosteroida obezbeđuje da relativno niska doza kortikosteroida postigne visoke koncentracije u *target* tkivu (plućima) uz istovremeno umanjene neželjenih efekata u poređenju sa peroralnim načinom primene.

Poznavanje farmakokinetičkih osobina inhalacionih kortikosteroida (mesto depozicije u respiratornom sistemu, brzina i stepen resorpcije,

presistenski metabolizam, stepen distribucije, eliminacija) preduslov je uspešnog lečenja astme. Inhalacioni kortikosteroidi ispoljavaju značajne razlike u brzini i stepenu resorpcije iz gastrointestinalnog trakta i pluća. Brzina resorpcije iz pluća direktno utiče na vreme zadržavanja kortikosteroida u plućima, a na taj način i na dužinu trajanja antiinflamatornog efekta. Inhalacioni kortikosteroidi se, takođe, razlikuju u obimu presistenskog metabolizma kome podležu. Posledica obimnog presistenskog metabolizma (flutikazon propionat, budesonid) je umanjeње sistemske raspoloživosti i ispoljenih neželjenih efekata. Poznavanje farmakokinetičkih karakteristika inhalacionih kortikosteroida obezbeđuje predviđanje i objašnjenje profila ispoljenih neželjenih efekata.

Razlike koje postoje u kinetičkim karakteristikama inhalacionih kortikosteroida, a koje se moraju uzeti u razmatranje, omogućavaju individualni terapijski pristup u cilju postizanja efikasne i bezbedne terapije astme.

## PHARMACOKINETICS OF INHALED CORTICOSTEROIDS

MILJKOVIĆ R BRANISLAVA,

POKRAJAC MILENA

*Institute of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy, Belgrade, Yugoslavia*

### **Summary**

The inhaled corticosteroids have improved asthma therapy significantly. The inhaled route allows the delivery of relatively small doses directly to the airway, providing a high local concentration and minimizing systemic adverse effects. Knowledge of pharmacokinetic properties of inhaled corticosteroids (deposition in respiratory system, rate of absorption, first-pass effect, oral bioavailability, distribution and elimination) is a prerequisite for successful asthma therapy.

Inhaled corticosteroids show various levels of oral bioavailability and significant differences in the rate of absorption. Rate of absorption is one of the most relevant properties of inhaled corticosteroids as it reflects pulmonary residence time and therefore duration of availability in the lungs. Significant hepatic first-pass metabolism of the swallowed dose of some corticosteroids

(fluticasone propionate, budesonide) reduces oral bioavailability and systemic adverse effects. Pharmacokinetic properties could also be applied to predict and explain the systemic adverse effect profiles of inhaled corticosteroids.

Taking into consideration the revealed differences in pharmacokinetic properties of inhaled corticosteroids enable individual therapeutic approach, better efficacy and safety of asthma treatment.

**Key words:** pharmacokinetics, inhaled corticosteroids

## LITERATURA

1. Popovac D. Bronhijalna astma. U : Bolesti pluća. V izd., Beograd : Poligraf;1999..
2. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: S440-6.
3. Bošnjak-Petrović V. Farmakoterapija bronhijalne astme. U : Varagić V, Stevanović M ur. Farmakoterapija u pulmologiji, Beograd, Elit Medica, 1998: 376-406.
4. Pokrajac M. Značaj farmakokinetike u pulmološkoj farmakoterapiji U : Varagić V, Stevanović M ur. Farmakoterapija u pulmologiji, Beograd, Elit Medica, 1998: 17-31.
5. Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 697-705.
6. Brutsche MH, Brutsche IC, Munavvar M, Langley SJ, Masterson CM, Daley-Yates PT, Brown R, Custovic A, Woodcock A. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomized crossover study. *Lancet* 2000; 356: 556-61.
7. Ryrfeldt A, Andersson P, Edabaecker S, Toensson M, Davies D, Pauwels R. Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 86-95.
8. Chaplin MD, Rooks W, Swenson EW, Cooper WC, Nerenberg C, Chu NI. Flunisolide metabolism and dynamics of a metabolite. *Clin Pharmacol Ther* 1980 ; 27: 402-13.
9. Derendorf H, Hochhaus G, Rohatagi S, Mollmann H, Barth J, Sourgens H. Pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after intravenous, oral, and inhaled administration. *J Clin Pharmacol* 1995 ;35: 302-5.
10. Storms W, Theen C. Clinical adverse effects of inhaled corticosteroids : results of a questionnaire survey of asthma specialists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998 ; 80: 391-4.
11. Pokrajac M. Farmakokinetika. Beograd: Grafolik,2002.

12. Pokrajac M. Farmakokinetički aspekti terapije u dečjem dobu. U : Pešić V, Varagić V, Prostran M, Rončević N ur. Farmakoterapija u dečjoj pulmologiji, Beograd, Grafožig, 2000, 28-36.
13. Szeffler SJ. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of budesonide : A new nebulized corticosteroid. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S175-83.
14. Rohatagi S, Hochhaus G, Mollmann H, Barth J, Galia E, Erdmann M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of triamcinolone acetonide after intravenous, oral and inhaled administration. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 1187-93.
15. Mollmann H, Derendorf H, Barth J, Meibohm B, Wagner M, Krieg M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of the systemic effects of flunisolide after inhalation. *J Clin Pharmacol*; 37: 893-903.
16. Rohatagi S, Bye A, Falcoz C, Mackie AE, Mebohm B, Mollmann H. Dynamic modeling of cortisol reduction after inhaled administration of fluticasone propionate. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 938-41.