

Arh.farm. 2011;61: 205 – 213

Stručni rad/Professional paper

Klinička farmakokinetika inhalacionih kortikosteroida

Katarina Vučićević, Branislava Miljković*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakokinetiku i kliničku farmaciju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Autor za korespondenciju: branislava.miljkovic@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Kortikosteroidi, kao antiinflamatorni lekovi, predstavljaju okosnicu terapije astme. Inhalacionim putem se obezbeđuje brzo postizanje lokalnog delovanja na ciljnom mestu uz istovremeno izbegavanje ili smanjenje sistemskih neželjenih reakcija u poređenju sa *per os* ili parenteralnim putem primene. Poznavanje farmakokinetičkih karakteristika inhalacionih kortikosteroida je od velikog značaja za efikasnu i bezbednu terapiju. Između pojedinačnih lekova ove grupe razlikuju se vrednosti stepena resorpcije iz gastrointestinalnog trakta i pluća koje utiču na sistemsku biološku raspoloživost i tako na potencijal leka za ispoljavanje neželjenih reakcija. Osim toga farmakokinetičke karakteristike od značaja za bezbednost inhalacionih kortikosteroida obuhvataju aktivaciju leka na nivou mesta delovanja, visok stepen vezivanja leka za proteine plazme i visoke vrednosti ukupnog klirensa. Razmatranje farmakokinetičkih karakteristika u svetlu efikasnosti pokazuje da liposolublnost i masna esterifikacija inhalacionih kortikosteroida utiču na duže vreme zadržavanja leka na nivou pluća.

Ključne reči: farmakokinetika, inhalacioni kortikosteroidi, biološka raspoloživost, bezbednost terapije

Uvod

Kortikosteroidi, kao antiinflamatorni lekovi, predstavljaju okosnicu terapije astme. Inhalacionim putem se obezbeđuje brzo postizanje lokalnog delovanja na ciljnom mestu uz istovremeno izbegavanje ili smanjenje sistemskih neželjenih reakcija u poređenju sa *per os* ili parenteralnim putem primene (1). Međutim, inhalacioni kortikosteroidi (IKS) mogu dovesti do lokalnih i sistemskih neželjenih reakcija. Poznavanje farmakodinamičkih (FD) i farmakokinetičkih (FK) karakteristika omogućava predviđanje njihove efikasnosti i bezbednosti tokom terapije. Pojedinačni IKS se razlikuju po svojim FK osobinama koje utiču na njihovu različitost u pogledu efikasnosti i bezbednosti, čime se pruža mogućnost odabira optimalnog IKS za individualnog pacijenta (2, 3).

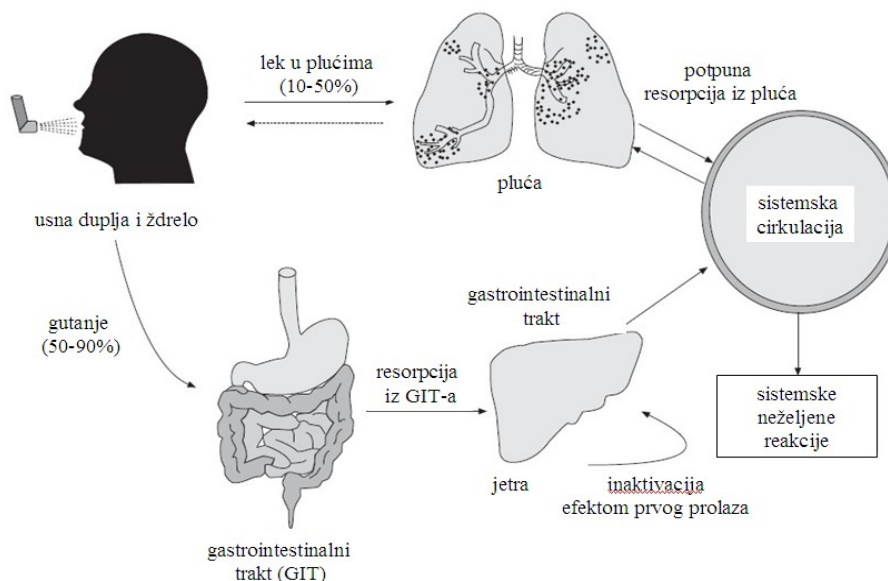
Farmakokinetičke karakteristike inhalacionih kortikosteroida

Sa ciljem razumevanja značaja FK IKS, razmatranje „sudbine“ IKS u organizmu je od posebne važnosti. Shematski prikaz dat na Sl. 1 ukazuje da IKS mogu stići do sistemske cirkulacije na jedan od dva načina. Nakon inhalacije, deo leka odlazi do mesta delovanja, dok značajan procenat doze IKS (oko 50-90 %) zaostane u usnoj duplji ili ždreću gde može ispoljiti lokalne neželjene reakcije. Ukoliko se ne ukloni ispiranjem, IKS gutanjem stiže do gastrointestinalnog trakta i podleže resorpciji. Lek koji se ne ukloni efektom prvog prolaza u jetri (presistemske metabolizam), stiže u sistemske cirkulacije sa mogućnošću da dovede do ekstrapulmonarnih neželjenih reakcija. Osim toga, IKS se mogu resorbovati preko pluća i tako doprineti povećanom potencijalu za ispoljavanje sistemskih neželjenih reakcija (1, 4, 5).

FK parametri od značaja za efikasnost i bezbednost antiinflamatorne terapije IKS obuhvataju plućnu i oralnu biološku raspoloživost, lipofilnost, lipidnu konjugaciju, stepen vezivanja leka za proteine plazme, poluvreme eliminacije, klirens. Tako npr. za IKS koji u visokom stepenu stiže u pluća (veća plućna biološka raspoloživost) ima veću verovatnoću za ispoljavanjem bolje efikasnosti, ali u isto vreme zbog resorpcije preko pluća (sistemska biološka raspoloživost) imaju manje povoljan bezbednosni profil (6). Duže poluvreme eliminacije je u pozitivnoj korelaciji sa efektom i pojavom neželjenih reakcija IKS. Na vreme zadržavanja IKS na nivou pluća utiču lipofilnost i lipidna konjugacija (1, 7). Aktivacija proleka IKS na mestu delovanja (*on-site*) je takođe od značaja za bezbednosni profil. Flutikazon propionat i budesonid predstavljaju farmakološki aktivne oblike, čija inhalacija povećava mogućnost lokalnih (orofaringealnih) neželjenih reakcija pre nego lek stigne do pluća (8-11). Drugi IKS kao npr. beklometazon dipropionat i

ciklesonid zahtevaju konverziju uz esterase prisutne u plućnom epitelu do aktivnih metabolita 17-beklometazon monopropionata i des-ciklesonida (12-14). Inhalacija neaktivnih oblika leka ima manji potencijal za ispoljavanje navedenih neželjenih reakcija. Tako je pokazano da je incidenca pojave oralne kandidijaze u slučaju terapije ciklesonidom bila statistički značajno manja u odnosu na terapiju flutikazon propionata (2.5 % u odnosu na 22 %) (7, 15). Slično, visoke vrednosti klirensa i stepena vezivanja za proteine plazme utiču na manji potencijal za ispoljavanjem sistemskih neželjenih reakcija.

Prethodno navedeno ukazuje na neophodnost balansiranja između efikasnosti i bezbednosti IKS. Osim FK parametara od suštinskog značaja je afinitet IKS za vezivanje za receptore u organizmu, koji se razlikuje između pojedinačnih IKS (16). Afinitet za vezivanje za receptore se procenjuje na osnovu afiniteta deksametazona kome je dodeljena vrednost relativnog afiniteta od 100. Najveći relativni afinitet za receptore ima mometazon furoat, flutikazon propionat koji će indukovati i veći antiinflamatorni efekat, a najmanji ciklesonid (relativni afinitet je oko 12), dok njegov metabolit des-ciklesonid ima relativni afinitet od oko 1200 (7, 17). Dalje, formulacija preparata i veličina čestica leka takođe doprinose efikasnosti i bezbednosti (9), ali njihovi uticaji su izvan okvira ovog rada.



Slika 1. Prikaz sudbine inhalacionih kortikosteroida (1, 4)
Figure 1. Schematic representation of the fate of the inhaled corticosteroids (1, 4)

Biolška raspoloživost

Iako je cilj primene IKS lokalno delovanje na nivou pluća, procenat leka koji se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta postaje sistemski raspoloživ – oralna biološka raspoloživost, kao i udeo leka koji preko pluća stiže u sistemsku cirkulaciju – plućna biološka raspoloživost (Sl. 1). Dakle, ukupni nivo leka u krvi predstavlja zbir frakcije leka resorbovane oralno i preko pluća (6, 18, 19). S obzirom da udeo doze koja se resorbuje iz gastrointestinalnog trakta ograničava terapijsko delovanje IKS, a u isto vreme povećava potencijal za neželjene reakcije, prednost se daje IKS sa niskom oralnom biološkom raspoloživošću (Tabela I). Na vrednost oralne biološke raspoloživosti utiče efekat prvog prolaza u jetri. Tako se npr. flutikazon propionat u visokom stepenu inaktivira efektom prvog prolaza na nivou jetre što rezultuje niskom oralnom biološkom raspoloživošću (ispod 1 %) (10). S druge strane, visoka pulmonarna biološka raspoloživost je neophodna za efikasnost IKS, ali takođe doprinosi povećanju sistemske biološke raspoloživosti i na taj način može ugroziti bezbednost terapije. S obzirom na veliku površinu i visoku vaskularizaciju pluća, smatra se da se skoro celokupna količina leka prisutna u plućima resorbuje i biva sistemski raspoloživa (6, 20-22).

Retenciono vreme u plućima

Brzina resorpcije preko pluća je obrnuto proporcionalna antiinflamatornom efektu IKS. Na brzinu resorpcije preko pluća i dužinu zadržavanja IKS na nivou mesta delovanja utiču liposolubilnost i masna esterifikacija. Liposolubilnost je u direktnoj korelaciji sa pasivnom difuzijom kroz fosfolipidni dvojsloj membrane i sa retencionim vremenom u plućima. Relativna lipofilnost IKS se kreće od 4 za ciklesonid, do oko 1 za budesonid (9, 23). S druge strane, lipofilnost IKS utiče i na raspodelu, povećavajući tako stepen kumulacije leka i vrednosti volumena distribucije (Tabela I) i potencirajući sistemske neželjene reakcije. Masna esterifikacija (lipidna konjugacija) IKS se odvija u plućima i predstavlja reverzibilno vezivanje IKS sa masnim kiselinama, koje zahteva odgovarajuću hemijsku strukturu leka (24). Drugim rečima, samo budesonid, triamcinolon acetamid i des-ciklesonid podležu ovoj konjugaciji (11). Nastao kompleks zadržava lek duže na nivou pluća. Usled reverzibilne veze IKS i prisustva lipaze, lek je dostupan glukokortikoidnim receptorima (25). Masna esterifikacija obezbeđuje rezervu leka i omogućava sporo otpuštanje IKS na ciljnom mestu produžavajući tako retenciono vreme u plućima. Klinički značaj leži u mogućnosti doziranja IKS sa produženim intervalom (npr. jednom dnevno), a opet je to u vezi sa nižom koncentracijom slobodnog cirkulišućeg leka i manjim potencijalom za ispoljavanje neželjenih reakcija.

Tabela I Farmakokinetičke karakteristike inhalacionih kortikosteroida (1, 7, 26)
Table I Pharmacokinetic characteristics of inhaled corticosteroids (1, 7, 26)

LEK	F _{inh} (%)	F _{po} (%)	f _b (%)	V _d (l)	CL (l/h)	t _{1/2} (h)
Beklometazon dipropionat	n.d.	15	87	20	230	0.1
Beklometazon monopropionat	n.d.	26	n.d.	424	120	2.7
Budesonid	28	11	88	183	84	2.8
Ciklesonid	n.d.	<1	99	207	152	0.4
Flunizolid	39	7	80	96	58	1.6
Flutikazon propionat	16	<1	90	318	69	7.8
Mometazon furoat	n.d.	<1	98	332	53.5	4.5
Triamcinolon acetonid	22	23	70	103	37	2.0

F_{inh} - plućna biološka raspoloživost;
F_{po} - oralna biološka raspoloživost;
f_b - stepen vezivanja za proteine plazme;
V_d - volumen distribucije;
CL - klirens;
t_{1/2} - poluvreme eliminacije;
n.d. - nije dostupan podatak.

Vezivanje za proteine plazma

IKS su lekovi koji se u relativno visokom stepenu vezuju za proteine plazme (Tabela I). Ovo je značajno imajući u vidu da je jedino slobodna frakcija leka odgovorna za antiinflamatorni efekat i da se frakcija leka koja je vezana za protein ne može vezati za glukokortikoidne receptore u organizmu (2). Stoga se može reći da visok stepen vezivanja IKS za proteine plazme, redukuje potencijal za ispoljavanjem neželjenih reakcija i ovaj FK parametar je od značaja za bezbednost terapije (26, 27).

Eliminacija

Metabolizam i izlučivanje IKS predstavljaju FK karakteristike koje utiču na bezbednost, a kvantifikuju se kroz vrednosti klirensa i poluvremena eliminacije (Tabela I). Tako, ukoliko IKS podleže u značajnoj meri metabolizmu i ukoliko je inaktivacija brza, niske koncentracije nepromenjenog aktivnog leka će imati manji potencijal za ispoljavanjem sistemskih neželjenih

reakcija s obzirom na nisku oralnu biološku raspoloživost (3). Kako je brzina protoka krvi kroz jetru oko 90 l/h, to visoke vrednosti klirensa IKS (Tabela 1) ukazuju na njihovo brzo uklanjanje iz organizma i učešće i drugih organa (osim jetre) u eliminaciji IKS (7, 17, 26). Poluvreme eliminacije je sekundarni FK parametar, što znači da na njegovu vrednost utiču volumen distribucije i klirens. Drugim rečima, ako IKS ima veliku vrednost klirensa i nisku vrednost volumena distribucije, tada će poluvreme eliminacije biti kratko što sa teorijskog aspekta predstavlja prednost zbog manje verovatnoće za pojavom neželjenih sistemskih reakcija (1, 4, 28).

Zaključak

Farmakokinetičke karakteristike inhalacionih kortikosteroida se razlikuju između pojedinačnih lekova, a od posebnog su značaja za efikasnost i bezbednost terapije astme. Idealan inhalacioni kortikosteroid bi trebalo da poseduje vrednosti farmakokinetičkih parametara koje omogućavaju maksimalnu efikasnost uz minimalni potencijal za ispoljavanje neželjenih reakcija. Sa aspekta bezbednosti, idealan inhalacioni kortikosteroid bi trebalo da se u visokom procentu zadrži u plućima, da se upravo na ciljnom mestu aktivira, da ima zanemarljivo nisku oralnu depoziciju i sistemska biološka raspoloživost, da se u visokom procentu vezuje za proteine plazme i da ima visoku vrednost klirensa. Za optimalnu efikasnost inhalacionih kortikosteroida značajno je da lek u visokom procentu stiže do pluća i da se tu aktivira, da ima visok relativni afinitet za glukokortikoidne receptore i produžen pulmonarni efekat koji se ostvaruje lipidnom konjugacijom.

Literatura

1. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28(5):1042-50.
2. Miljković B, Pokrajac M. Farmakokinetika inhalacionih kortikosteroida. *Arh farm* 2002;1-2:1-7.
3. Rossi GA, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20(1):23-35.
4. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 1997;91 Suppl A:22-8.
5. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(4):356-63.
6. Hubner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25(3):469-88.
7. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007;47(6):782-9.
8. Donnelly R, Seale JP. Clinical pharmacokinetics of inhaled budesonide. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(6):427-40.
9. Shrewsbury SB, Bosco AP, Uster PS. Pharmacokinetics of a novel submicron budesonide dispersion for nebulized delivery in asthma. *Int J Pharm* 2009;365(1-2):12-7.
10. Singh SD, Whale C, Houghton N, Daley-Yates P, Kirby SM, Woodcock AA. Pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(4):375-81.
11. O'Connell EJ. Review of the unique properties of budesonide. *Clin Ther* 2003;25 Suppl C:C42-60.
12. Derom E, Pauwels RA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled beclomethasone dipropionate delivered via hydrofluoroalkane-containing devices. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(8):815-36.
13. Harrison LI, Kurup S, Wagner C, Ekholm BP, Larson JS, Kaiser HB. Pharmacokinetics of beclomethasone 17-monopropionate from a beclomethasone dipropionate extrafine aerosol in adults with asthma. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58(3):197-201.
14. Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R, Hochhaus G, Jensen BK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2003;43(4):365-78.

15. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(4):465-72.
16. Issar M, Sahasranaman S, Buchwald P, Hochhaus G. Differences in the glucocorticoid to progesterone receptor selectivity of inhaled glucocorticoids. *Eur Respir J* 2006;27(3):511-6.
17. Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(4):243-52.
18. Derendorf H, Daley-Yates PT, Pierre LN, Efthimiou J. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate: pharmacology versus methodology. *J Clin Pharmacol* 2002;42(4):383-7.
19. Poli G, Acerbi D. Comparison of the bioavailability and systemic effects of beclometasone dipropionate suspension for nebulization and beclometasone dipropionate via a metered-dose inhaler after single-dose administration in healthy male volunteers. *Respir Med* 2003;97 Suppl B:S5-9.
20. Lipworth BJ. Pharmacokinetics of inhaled drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(6):697-705.
21. Pokrajac M. *Farmakokinetika*. 3 ed. Beograd: Birograf; 2008.
22. Boorsma M, Andersson N, Larsson P, Ullman A. Assessment of the relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur Respir J* 1996;9(7):1427-32.
23. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B, Mollmann H, Barth J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(4 Pt 2):S440-6.
24. Tunek A, Sjodin K, Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997;25(11):1311-7.
25. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E, Dahlback M, Tunek A, Brattsand R. Reversible fatty acid conjugation of budesonide. Novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998;26(7):623-30.
26. Colice GL. Comparing inhaled corticosteroids. *Respir Care* 2000;45(7):846-53.
27. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(3):171-5.
28. Taburet AM, Schmit B. Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin Pharmacokinet* 1994;26(5):396-418.

Clinical pharmacokinetics of inhaled corticosteroids

Katarina Vučićević, Branislava Miljković

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmacokinetics and Clinical Pharmacy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Corticosteroids, as anti-inflammatory drugs, represent the cornerstone of asthma treatment. Inhalation route provides rapid local effect with simultaneous elimination or minimization of systemic side effects that are associated with oral or parenteral administration. Pharmacokinetic characteristics are of a great importance for efficient and safe therapy. Among individual inhaled corticosteroids the bioavailability from gastrointestinal tract and lungs differ, and these parameters influence systemic bioavailability and hence potential for adverse drug reactions. Besides, pharmacokinetic characteristics that enhance safety profile of these drugs include on-site activation, high protein binding and rapid systemic clearance. Moreover, liposolubility and lipid esterification are pharmacokinetic characteristics affect pulmonary retention time, and hence are important for the efficacy.

Key words: pharmacokinetics, inhalation corticosteroids, bioavailability, safety of therapy
