

POMEN

***FARMAKOKINETIKE IN FARMAKODINAMIKE
PRI NAPOVEDOVANJU KLINIČNIH UČINKOV
GLUKOKORTIKOIDOV APLICIRANIH V
FARMACEVTSKIH OBLIKAH ZA INHALACIJO***

ALEŠ MRHAR

***Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana***

GLUKOKORTIKOIDI PRI ZDRAVLJENJU ASTME

Za zdravljenje astme uporabljamo

- protivnetna zdravila (preprečevalce) in
- bronhodilatatorje (olajševalce).

Protivnetna zdravila prekinejo razvoj vnetja dihalnih poti, delujejo preprečevalno.

Bronhodilatatorji pa lahko le preprečijo in odpravijo zoženje bronhijev in na ta način le pomirijo simptome astme, ne zmanjšajo pa vnetja bronhijev in njihove preodzivnosti.

Protivnetna zdravila-preprečevalci so

- glukokortikoidi,
- dolgodelujoči simpatikomimetiki β_2 ,
- levkotrienski antagonisti in
- retardni teofilini.

Glukokortikoidni inhalacijski antiastmatiki so: *beklometazon, budezonid, flunisolid, betametazon, flutikazon in triamcinolon.*

Klinični učinek je največkrat posledica sosledja procesov (dogodkov), ki jih je mogoče predstaviti kot sledi:

- 1. Farmakokinetični procesi učinkovine (sproščanje, absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem, eliminacija); rezultat teh procesov je časovni potek koncentracije učinkovine (metabolita) v plazmi.**
- 2. Proces porazdeljevanja učinkovine iz plazme v biofazo; obseg in hitrost sta odvisna od anatomske lokacije tarčnega tkiva, njegove prekrvavljenosti in permeabilnostnih sposobnosti učinkovine; proces je lahko hiter ali počasen.**
- 3. Proces interakcije med učinkovino in receptorjem; poteka v skladu s Hillovim modelom in selekcionira učinkovine glede na jakost in učinkovitost.**
- 4. Transdukcijski procesi; potečejo po vezavi učinkovine na receptor; so lahko hitrejši ali počasnejši od procesov porazdeljevanja učinkovine v biofazo.**
- 5. Sekundarni postreceptorski procesi; rezultat teh procesov je klinični učinek, ki ga opazimo (merimo).**

FARMAKOKINETIKA INHALACIJSKIH GLUKOKORTIKOIDOV

Po inhalaciji glukokortikoida se ga približno

- 20% zadrži v pljučih,
- 80% pa se ga pogoltne.

Pogoltnjeni delež doze zapade

- presistemskemu metabolizmu v jetrih po absorpciji iz prebavnega trakta in
- le manjši delež se ga prenese v centralni krvni obtok.

Delež doze, ki ostane v pljučih, se kasneje praktično v celoti absorbira v centralni krvni obtok.

Procenti sistemske absorpcije so različni in so odvisni od fizikalno-kemijskih lastnosti glukokortikoidov, kar kaže tabela 1.

Tabela 1. Biološka uporabnost glukokortikoidov

	Peroralno(%)	Pulmonalno(%)
Beklometazon	<20	20
Triamcinolon	22.5	21.5
Budezonid	11	25
Flutikazon	<1	20

Tabela 2. Farmakokinetične lastnosti glukokortikoidov

	<u>t_{1/2}(h)</u>	<u>Vd(L/kg)</u>	<u>Ok(L/min)</u>
Flunisolid	1,6	1,8	1,0
Triamcinolon	1,5	1,4	0,8
Budezonid	2,8	4,3	1,4
Flutikazon	3,1	3,5	0,9

Flunisolid in triamcinolon sta bolj hidrofилna in imata zato krajšo biološko razpolovno dobo in manjši volumen porzadelitve, flutikazon pa je zelo lipofilen in se zato porazdeljuje v večjem volumnu, v telesu pa se zadržuje daljši čas. Visoka vrednost celokupnega očistka (okoli 1L/min) kaže na visoko intrinzično sposobnost eliminacijskih organov za odstranjevanje glukokortikoidov iz telesa.

PORAZDELJEVANJE INHALACIJSKIH GLUKOKORTIKOIDOV V BIOFAZO

V primeru inhalacije

- **glavni klinični učinek (preprečevanje vnetja dihalnih poti) ni posledica farmakokinetičnih procesov, ker gre za direktno aplikacijo glukokortikoidov v obliki praška za inhaliranje v pljuča**
- **drugače je s stranskimi kliničnimi učinki, ki so rezultat sistemske (gastrointestinalne in pulmonalne) absorpcije. V tem primeru farmakokinetični procesi glukokortikoidov bistveno vplivajo na nivo kortizola v plazmi in posledično na neželjene klinične učinke.**

Inhalacija torej zagotavlja direkten vnos glukokortikoidov v pljuča. Odločilnega pomena pri porazdeljevanju v biofazo so njihove fizikalno-kemijske lastnosti, predvsem

- 1. velikost delcev in**
- 2. lipofilnost.**

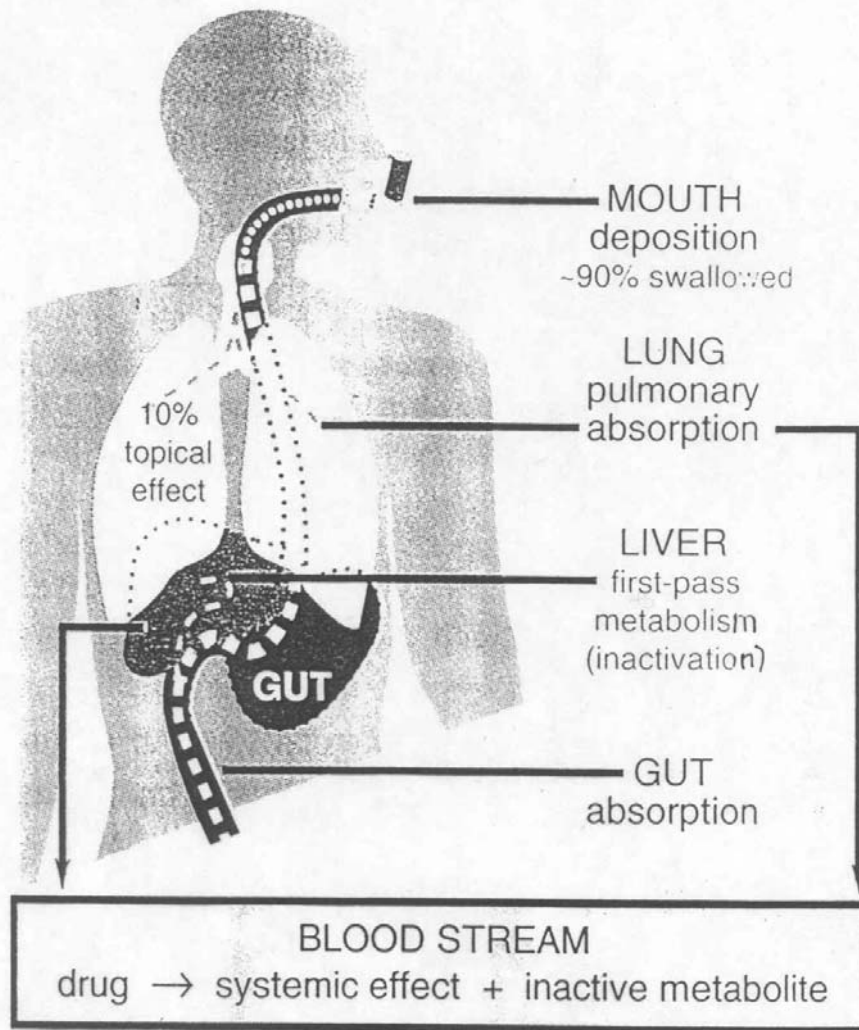


Figure 28-2. Schematic representation of the disposition of inhaled drugs.

(Modified from Taburet and Schmit, 1994, with permission.)

- Delci večji kot $10\mu\text{m}$ ostanejo pri inhalaciji v ustni votlini,
- Delci manjši kot $0,5\mu\text{m}$ hitro preidejo v alveole.
- Delci s premerom med $1\mu\text{m}$ in $5\mu\text{m}$ se nabirajo znotraj dihalnih poti, kjer se nahaja tarčno tkivo za protivnetno delovanje glukokortikoidov.

Pred porazdelitvijo v tarčno tkivo se morajo delci raztopiti v bronhialni tekočini. Glede na hitrost raztapljanja, ki je posledica različne lipofilnosti, se inhalacijski glukokortikoidi med seboj razlikujejo tako kot prikazuje tabela 3. Ker je flutikazon približno 300-krat bolj lipofilen kot beklometazon, se počasneje raztaplja in zato tudi dlje časa lokalno deluje protivnetno.

Tabela 3. Raztapljanje glukokortikoidov v bronhialni tekočini

<u>Čas raztapljanja</u>	
Flunisolid	<2 min
Budezonid	6 min
Beklometazon	>5 ur
Flutikazon	>8 ur

Potem ko se glukokortikoid raztopi, prične difundirati v pljučno tkivo. *In vitro* raziskave so pokazale, da je obseg difuzije neposredno odvisen od lipofilnosti, saj se v največji meri porazdeljuje

- flutikazon, nato
- beklometazon,
- beklometazonijev-17-monopropionat (metabolit beklometazona),
- budesonid,
- flunisolid in
- najmanj hidrokortizon.

Klinične raziskave so pokazale zelo visoko napovedno moč raziskav *in vitro*, saj je bilo razmerje med koncentracijami v pljučnem tkivu in plazmi

- 4 ure po inhalaciji budesonida 8:1,
- 6,5 ur po inhalaciji flutikazona 120:1.

Flutikazon se torej v vsaj 10-krat večjem obsegu porazdeljuje v pljučno tkivo kot budesonid.

INTERAKCIJE MED GLUKOKORTIKOIDI IN GLUKOKORTIKOIDNIMI RECEPTORJI

In vitro raziskave vezave glukokortikoidov na glukokortikoidne receptorje izolirane iz citosolne frakcije pljučnega tkiva človeka so pokazale, da ima

- najbolj lipofilen glukokortikoid flutikazon 20-krat večjo afiniteto za receptor kot deksametazon,
- 3-krat večjo afiniteto kot budezonid in
- 2-krat večjo afiniteto kot metabolit beklometazona beklometazonijev-17-monopropionat.

Tabela 4. Korelacija med afiniteto glukokortikoidov za receptor in inhibicijo edema

	Relativna afiniteta: Glukokortikoid-receptor	Relativna jakost: Inhibicija edema
Deksametazon	1,0	1,0
Triamcinolon	3,8	2,4
Budezonid (22R, 22S)	7,8	9,3
Budezonid (22R)	11,2	13,0
Budezonid (22S)	4,2	6,2
Flutikazon	20,0	
<u>16-α-hidroksi-prednizolon</u>	<u>0,03</u>	<u>0,005</u>

Tabela 5. Korelacija med afiniteto glukokortikoidov za receptor in indukcijo proteaznega inhibitorja

Afiniteta za receptor	Indukcija proteaznega inhibitorja	
<u>(E₅₀;ng/ml)</u>	<u>(EC₅₀;nmol/L)</u>	
Hidrokortizon	4,7	25,0
Deksametazon	0,4	2,0
Metilprednizolon	1,0	5,0
Triamcinolon	0,2	1,0
<u>Flutikazon</u>	<u>0,02</u>	<u>0,1</u>

E₅₀ in EC₅₀ sta koncentraciji, ki zagotavljata 50% učinek in sta merilo za jakost učinkovine.

Največjo jakost izkazuje flutikazon.

Ugotovili so, da flutikazon hitreje deluje, kar je možno razložiti z večjo afiniteto flutikazona za receptor kot beklometazona.

To je razvidno tudi iz rezultatov raziskav, ki se nanašajo na kinetiko disociacije kompleksov steroid-receptor. Tu pa velja obrnjeni princip: čim bolj je steroid lipofilen, tem daljša je razpolovna doba disociacije kompleksa, kot je prikazano v tabeli 6.

Tabela 6. Razpolovna doba disociacije kompleksa steroid-receptor v pljučnem tkivu človeka

	<u>t_{1/2} (h)</u>
Deksametazon	1,1
Metilprednizolon	0,5
Triamcinolon	3,9
Flunisolid	3,5
Budezonid	5,1
<u>Flutikazon</u>	<u>10,5</u>

TRANSDUKCIJSKI PROCESI

Vsi inhalacijski glukokortikoidi delujejo na molekularnem nivoju enako. Ko glukokortikoid s pasivno difuzijo preide skozi celično membrano, se v citoplazmi veže na glukokortikoidni receptor. Nastali kompleks steroid-receptor preide v celično jedro, kjer se veže na ustrezna mesta DNA. Na ta način z aktiviranjem ali inhibiranjem drugih segmentov DNA spodbuja sintezo protivnetnih beljakovin (npr. lipokortina) ali zavira sintezo citokinov (npr. interleukinov). Zato za večino učinkov glukokortikoidov velja, da ne učinkujejo takoj, ampak šele nekaj ur po aplikaciji.

SEKUNDARNI POSTRECEPTORSKI PROCESI

Glukokortikoidi preprečujejo vnetje dihalnih poti preko zelo kompleksnega mehanizma. Rezultat množice procesov se manifestira z

- zmanjšanim sproščanjem vazoaktivnih faktorjev,
- zmanjšano sekrecijo lipolitičnih in proteolitičnih encimov,
- zmanjšano migracijo levkocitov na področje poškodbe in z
- zmanjšano fibrozo.

Preprečitev vnetja se klinično manifestira kot razširjanje bronhijev, kar ugotavljamo z merjenjem največjega pretoka zraka (PEFR-peak expiratory flow rate).

KLINIČNI UČINKI GLUKOKORTIKOIDOV

V zadnjih letih je bilo izvedeno zelo veliko število kliničnih raziskav inhalacijskih glukokortikoidov z namenom ugotavljanja njihove učinkovitosti in varnosti. Kot merilo učinkovitosti so uporabljali PEFR.

- v eni od raziskav so ugotavljali vpliv flutikazona v dozah od 100 do 800 $\mu\text{g}/\text{dan}$ na PEFR zjutraj in zvečer v primerjavi z beklometazonom v dozi 400 $\mu\text{g}/\text{dan}$. Ugotovili so, da ima doza 200 μg flutikazona/dan enak učinek kot doza 400 μg beklometazona/dan, kar odgovarja razliki v jakosti dveh učinkovin
- druga raziskava je ugotovila enak odnos med flutikazonom in budezonidom.