



Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne najczęściej stosowanych steroidów wziewnych

– trudne rzeczy prostymi słowami

Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the most commonly used inhaled steroids – difficult things in simple words

SUMMARY

When choosing an inhaled steroid, many factors affecting the effectiveness and safety of pharmacotherapy should be considered, including the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of steroids. The article discusses the most important issues related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the most commonly used inhaled steroids. Attention was paid to such properties as: receptor binding affinity, lipophilicity, lung retention, oral bioavailability, ability to bind to plasma proteins and clearance.

Dokonując wyboru steroidu wziewnego należy wziąć pod uwagę wiele czynników wpływających na efektywność i bezpieczeństwo farmakoterapii, w tym właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne steroidów. W artykule omówiono najważniejsze zagadnienia związane z farmakokinetyką oraz farmakodynamiką najczęściej stosowanych steroidów wziewnych. Zwrócono uwagę na takie właściwości, jak: powinowactwo steroidu do receptora cytoplazmatycznego, lipofilność, retencja płucna, biodostępność doustna, zdolność do wiązania z białkami osocza oraz klirens.

Janeczek K.: Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne najczęściej stosowanych steroidów wziewnych – trudne rzeczy prostymi słowami. *Alergia*, 2023, 1; 29-32

Od lat 60. XX wieku steroidy wziewne stanowią pierwszą linię leczenia astmy oskrzelowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Przez ponad 60 lat nie pojawił się równie skuteczny lek. Steroidy wziewne zmniejszają nasilenie objawów astmy, częstość zaostrzeń, poprawiają parametry wentylacyjne płuc, jakość życia chorych, zmniejszają śmiertelność oraz obniżają bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia astmy [1,2].

W niniejszym artykule omówiono zagadnienia związane z farmakokinetyką oraz farmakodynamiką najczęściej stosowanych steroidów wziewnych (beklometazon, budesonid, cyklozonid, propionian flutykazonu). Przede wszystkim zwrócono uwagę na czynniki decydujące o efektywności i bezpieczeństwie farmakoterapii astmy, a zatem na takie, które mają istotne znaczenie w codziennej praktyce podczas wyboru wziewnego leku przeciwzapalnego: powinowactwo steroidu do receptora cytoplazmatycznego, lipofilność, retencja płucna, bio-

dostępność doustna, zdolność do wiązania z białkami osocza oraz klirens.

Losy zainhalowanego steroidu w naszym organizmie

Z pojedynczej dawki leku przyjętej przez pacjenta część deponuje się w układzie oddechowym i wywiera zaplanowane działanie farmakologiczne, z czego frakcja, która nie uległa biodegradacji ostatecznie osiąga krążenie systemowe (biodostępność płucna). Wszystkie steroidy wziewne dobrze wchłaniają się z układu oddechowego, więc prawie cała dawka podana do dolnych dróg oddechowych wchłania się do krwiobiegu. Pozostała część leku jest polykana, a następnie wchłaniana w przewodzie pokarmowym do układu wrotnego. Dawka, która nie została poddana przemianom w błonie śluzowej jelit oraz wątrobie dociera do krążenia systemowego (biodostępność doustna) [3]. Dalsze losy leku we krwi to jego wiązanie z białkami osocza. Frakcja nie-



Dr n. med.
Kamil Janeczek
ORCID
0000-0002-8163-873X

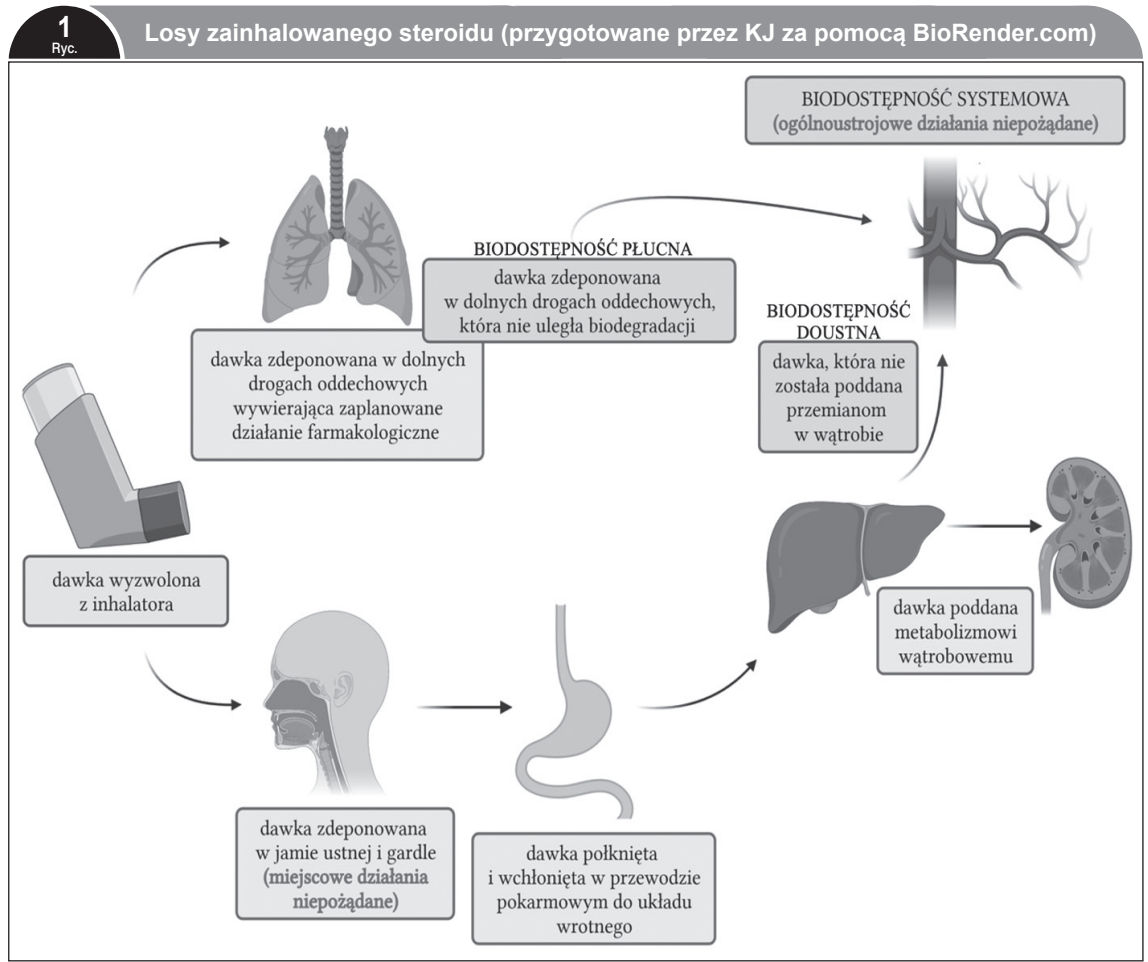
Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk

¹Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med.
Violetta Opoka-Winiarska

Słowa kluczowe:
steroidy wziewne, farmakokinetyka, farmakodynamika

Key words:
inhaled steroids, pharmacokinetics, pharmacodynamics



związana odpowiada za wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych [4]. Losy poszczególnych steroidów wziewnych są takie same, jednak różnią się udziałem poszczególnych etapów (Rycina 1).

Od czego zależy „siła” steroidu wziewnego

Aktywność przeciwzapalna steroidu wziewnego zależy głównie od dwóch elementów: powinowactwa do receptora (siły wiązania leku z receptorem) oraz liczby aktywowanych receptorów glikokortykosteroidowych [4].

Zakłada się, że im wyższe powinowactwo steroidu do receptora, tym większa jego aktywność przeciwzapalna [5].

Steroidy wziewne działają za pośrednictwem receptora glikokortykosteroidowego typu drugiego obecnego w cytoplazmie komórek, zatem na początku muszą pokonać barierę, którą stanowi fosfolipidowa błona komórkowa. Im większa lipofilność leku (skłonność do rozpuszczania w tłuszczach), tym łatwiej przedostaje się on przez błonę komórkową. Następnie steroid łączy się z receptorem cytoplazmatycznym, aktywując go. Powstały kompleks (steroid-receptor) przemieszcza się do jądra komórkowego i wiąże z elementami odpowiedzi na glikokortykosteroidy (odpowiednie sekwencje DNA), czego konsekwencją jest aktywacja oraz hamowanie transkrypcji określonych genów odpowiedzialnych za efekty przeciwzapalne, ale również za objawy uboczne leku [6].

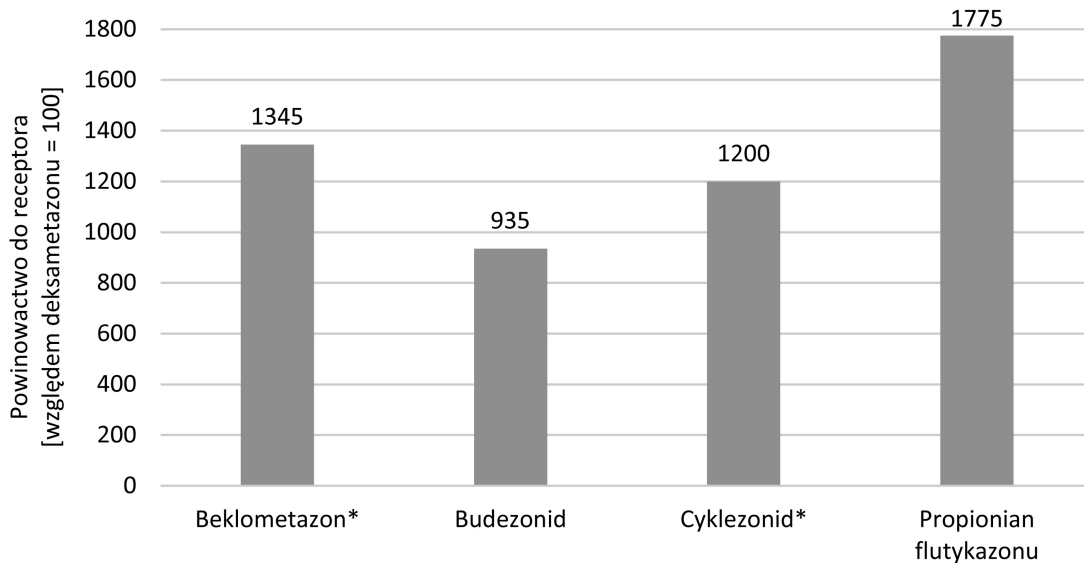
Powinowactwo danego steroidu do receptora jest odnoszone do deksametazonu, dla którego wartość powinowactwa wynosi 100 [7]. Spośród omawianych steroidów wziewnych największe powinowactwo do receptora posiada propionian flutykazonu. Wiąże się on o 1,9 razy silniej z receptorem glikokortykosteroidowym niż budezonid, o 1,5 razy silniej niż aktywna postać cyklozoniidu (desizobutyryl cyklozoniidu) oraz o 1,3 razy silniej niż aktywna postać beklometazonu (beklometazonu 17-monopropionian) (Rycina 2) [8].

1 Tab. Okres półtrwania steroidów w zależności od drogi podania [6]

Steroid	Okres półtrwania po podaniu dożylnym [h]	Okres półtrwania po podaniu wziewnym [h]
Aktywna postać beklometazonu	2,7	2,7
Budezonid	2,8	2,0
Aktywna postać cyklozoniidu	3,4	4,8
Propionian flutykazonu	7,8	14,4

2
Ryc.

Powinowactwo najczęściej stosowanych steroidów wziewnych do receptora glikokortykosteroidowego względem deksametazonu [8]



*Dotyczy aktywnej postaci steroidu. Beklometazon oraz cyklezonid są prolekami (postać nieaktywna), w układzie oddechowym pod wpływem esteraz są aktywowane odpowiednio do beklometazonu 17-monopropionianu oraz desizo-butirylo cyklezonidu.

Czas „przebywania” steroidu w układzie oddechowym ma znaczenie

Czas retencji steroidu w układzie oddechowym ma znaczenie. Cząstki steroidów zdeponowane w układzie oddechowym, zanim przedostaną się do wnętrza komórek i połączą z receptorem cytoplazmatycznym, ulegają rozpuczeniu w płynie wyścielającym drzewo oskrzelowe [9]. Badania potwierdzają, że dłuższy czas rozpuszczania leku przekłada się na dłuższy czas retencji płucnej, a tym samym dłuższy czas działania steroidu [10,11].

Retencja płucna zależy między innymi od wspomnianej wcześniej lipofilności. Większa skłonność leku do rozpuszczania w tłuszczach oznacza jego dłuższą depozycję w układzie oddechowym [12,13]. W zależności od lipofilności czas retencji płucnej omawianych steroidów kształtuje się następująco: propionian flutykazonu > budezonid ≥ aktywna postać cyklezonidu > aktywna postać beklometazonu [14].

Czas retencji płucnej steroidu można oszacować w oparciu o okres półtrwania leku podanego dożylnie oraz wziewnie (okres półtrwania to czas po jakim wyjściowe stężenie leku zmniejsza się o 50%). Różnica między tymi dwoma czasami informuje o absorpcji leku z płuc do krążenia ogólnego. Duża różnica świadczy o powolnej absorpcji, a tym samym długim czasie oddziaływania w układzie oddechowym (Tabela 1) [6].

Biodostępność doustna steroidów wziewnych

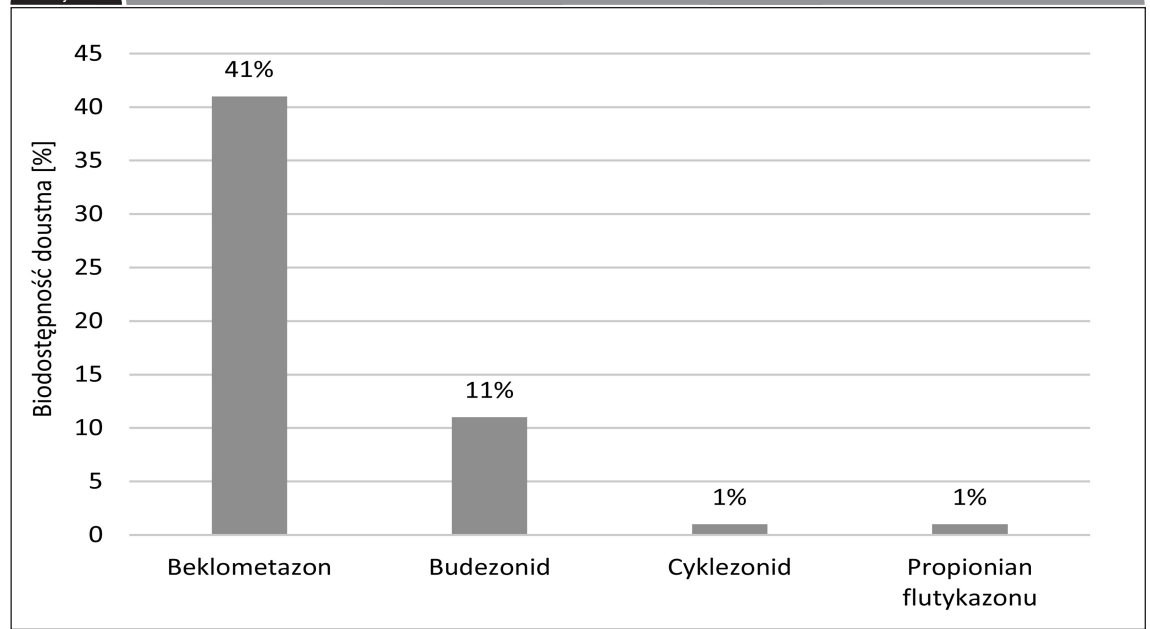
Pewna część zainhalowanego leku deponuje się w jamie ustno-gardłowej, a następnie jest polykana, wchłaniana i metabolizowana w wątrobie (efekt pierwszego przejścia). Dawka, która nie została poddana przemianom w wątrobie osiąga krwiobiegi i stanowi frak-

cję biodostępną. Im mniejsza biodostępność doustna leku, tym mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Spośród omawianych steroidów cyklezonid oraz propionian flutykazonu charakteryzują się większym efektem pierwszego przejścia w porównaniu do budezonidu i beklometazonu [14]. Na rycinie 3 porównano biodostępność doustną najczęściej stosowanych steroidów wziewnych.

Bezpieczeństwo steroidów wziewnych

Zdolność wiązania z białkami osocza jest cenną cechą steroidu, bowiem warunkuje jego bezpieczeństwo w zakresie działań ogólnoustrojowych. Cząstki leku łączą się z białkami za pomocą wiązań elektrostatycznych, tworząc łatwo odwracalne połączenia. Frakcja leku związana z białkami jest nieaktywna farmakologicznie. Im mniejsza frakcja wolna, tym mniejsze ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych [7]. W Tabeli 2 przedstawiono zdolność najczęściej stosowanych steroidów do tworzenia połączeń z białkami osocza.

Istotną właściwością steroidów wziewnych jest ich szybka eliminacja z osocza po zaabsorbowaniu do krążenia, co minimalizuje prawdopodobieństwo wystąpienia systemowych działań niepożądanych. Klirens (współczynnik oczyszczania) oznacza objętość krwi oczyszczonej z leku w jednostce czasu. Im większa wartość klirensu, tym szybsze usuwanie danego leku z krążenia systemowego. Dla leków metabolizowanych w wątrobie (jak steroidy) wartość klirensu wyznacza przepływ krwi przez wątrobę (ok. 90 l/h). Zatem większość steroidów wziewnych ma klirens wynoszący ok. 90 l/h. Wartość ta jest większa dla beklometazonu (120 l/h) oraz cyklezonidu (228 l/h), co wskazuje na ich dodatkowy, pozawątrobowy metabolizm [6,14].

Biodostępność doustna steroidów wziewnych [14]

Zdolność steroidów do tworzenia połączeń z białkami osocza [6]

Steroid	Fracja związana z białkami osocza [%]
Beklometazon	99,7
Budezonid	91,4
Cyklezonid	98,7
Propionian flutykazonu	99

zolu była mniejsza i wynosiła od 1,8 do 3,2% na 100 µg steroidu.

Podsumowanie

Dokonując wyboru steroidu wziewnego należy wziąć pod uwagę wiele czynników wpływających na efektywność i bezpieczeństwo farmakoterapii, w tym właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne steroidów. Z farmakokinetycznego punktu widzenia „idealny” steroid wziewny to taki, który ma dużą lipofilność, długi czas retencji płucnej, wysokie powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego, małą biodostępność doustną, ulega w jak największym stopniu biotransformacji w wątrobie podczas pierwszego przejścia, łatwo tworzy połączenia z białkami osocza oraz jest szybko eliminowany z osocza.

Analiza danych przedstawionych w niniejszym artykule pozwala wnioskować, iż aktualnie najbliższy „idealny” steroid wziewny jest propionian flutykazonu oraz cyklezonid.

Należy pamiętać, że parametry farmakokinetyczne steroidów wziewnych są również kształtowane przez wielkość cząstek oraz rozkład depozycji steroidu w układzie oddechowym, które z kolei zależą od: rodzaju inhalatora, formulacji leku, techniki inhalacji, ciężkości choroby, stanu czynnościowego układu oddechowego, anatomii dróg oddechowych, czy sprawności transportu śluzowo-rzęskowego. ■

Właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne steroidów wziewnych a ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych

Odpowiedź na to pytanie znajdujemy w przeglądzie systematycznym przygotowanym przez prof. Kowalskiego i wsp. w 2016 r. [15]. Autorzy dokonali analizy 64 badań oceniających wpływ stosowania steroidów wziewnych (beklometazon, budezonid, cyklezonid, propionian flutykazonu) na hamowanie wydzielania kortyzolu przez korę nadnerczy (ocena stężenia kortyzolu w moczu) u pacjentów z astmą. Największe ryzyko ogólnoustrojowych działań niepożądanych wykazano dla beklometazonu, który powodował najsilniejszą zależną od dawki supresję wydzielania kortyzolu (8,4% na 100 µg). W przypadku pozostałych steroidów supresja wydzielania korty-

Prace nadesłano
6.04.2023
Zaakceptowano do druku 13.04.2023

Konflikt interesów nie występuje. Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres korespondencyjny:
dr n. med. Kamil Janeczek,
Klinika Chorób Płuc i
Reumatologii Dziecięcej II
Katedry Pediatrii UM w Lublinie,
ul. Prof. A. Gębali 6,
20-093 Lublin,
kamil.janeczek@umlub.pl

Piśmiennictwo: 1. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178(5): 223-225. 2. Reddel HK, Bateman ED, Becker A i wsp. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 622-639. 3. Pedersen S, O'Byrne P. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52: 1-34. 4. Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticoids in inflammatory lung diseases. *Pharmacol Ther* 2010; 125(2): 286-327. 5. Rossi GA, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(1): 23-35. 6. Matera MG, Rinaldi B, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 58: 101828. 7. 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): 1042-1050. 8. Ye Q, He XO, D'Urzo A. A review on the safety and efficacy of inhaled corticosteroids in the management of asthma. *Pulm Ther* 2017; 3: 1-18. 9. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005; 25(3): 469-488. 10. Cryan SA, Sivasdas N, Garcia-Contreras L. In vivo animal models for drug delivery across the lung mucosal barrier. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60(7): 858. 11. Borghardt JM, Kloft C, Sharma A. Inhaled therapy in respiratory disease: the complex interplay of pulmonary kinetic processes. *Can Respir J* 2018; 2018: 2732017. 12. Johnson M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 169-176. 13. Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91(4): 326-404. 14. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(3): 372-380. 15. Kowalski ML, Wojciechowski P, Dziwonska M, Rys P. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: a systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(1): 9-17.