

ANTIARİTMİK VE HİPOLİPIDEMİK İLAÇLAR

Doç. Dr. İnci ERDEMLİ *

ANTIARİTMİK İLAÇLAR

Kalpdeki çeşitli aritmilerin önlenmesi veya ortadan kaldırılması için kullanılan ilaçlardır.

Kalp, normal durumda sinoatriyal düğümde düzenli olarak oluşan impulsların atriyum myokardına ve oradan sırasıyla atriyoventriküler (A-V) düğüm, His demeti, Purkinje lifleri üzerinden ventrikül myokardına yayılması sonucu ritmik kontraksiyonlar yapar. Sinoatriyal düğüm hücreleri otomatisiteye sahiptir. Bunun dışında A-V düğüm, His demeti, Purkinje liflerinin de otomatisite özelliği vardır ancak sinoatriyal düğümü daha hızlı otomatisite (self - depolarizasyon) gösterdiğinden bazı patolojik durumlar dışında kalp ona bağlı olarak çalışır.

Aritmi oluşumunun mekanizmaları:

1 - Otomatisitenin veya impuls üretiminin bozulması : Vagal stimülasyon, sempatik stimülasyon, kolinerjik veya semptomimetik ilaçlar normal otomatisiteyi bozarlar.

Sinoatriyal düğüm ileri derecede inhibe olduğu veya oradan atriyuma impuls iletimi bozulduğu takdirde sinoatriyal düğüm dışındaki otomatik hücreler aktif duruma geçerek anormal otomatisiteye neden olurlar.

Myokard ve iletim dokusundaki bazı patolojik bozukluklar ve dijital tedavisi genellikle hücrenin istirahat potansiyelini azaltmak ve iyon dengesini bozmak suretiyle art-depolarizasyonu yani ikinci ve eşikaltı depolarizasyona neden olurlar. Art-depolarizasyonlar tarafından impuls üretilmesine ve buna bağlı aritmilere tetiklenmiş etkinlik denir.

2 - Impuls iletiminin bozulması

Bunlar çeşitli bloklar (A-V düğümde blok) ve re-entry'ye bağlı aritmiler şeklinde görülebilir.

Çeşitli ektopik atışlar, atriyum flater ve fibrilasyonu, supraventriküler taşikardi, ventrikül taşikardi ve fibrilasyonu gibi sık görülen aritmi şekillerinin oluşmasında önemli oynayan bir mekanizma re-entry olayıdır. Bu olay implus iletiminin anormal duruma geçmesi sonucu, bazı koşullarda, kalpte yayılan bir impulsun kalbin tümünün aktivasyonundan sonra sönmeyerek myokardı tekrar tekrar re-eksite etmesidir.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana bilim Dalı

Antiaritmik ilaçlar

1) Taşıaritmilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar :

Kinidin (Kardiokin, Quinocardine)

Otomatisite özelliğine sahip hücrelerde eksitabiliteyi azaltır. Negatif kronotrop etki yapar. Ancak ufak dozda antikolinerjik etki gösterir ve taşikardi gelişir. Myokarda impuls iletim hızını düşürür. Re-entry olayını, ters yönlü iletimi bloke ederek durdurabilir. Bu etkisi nedeniyle antifibrilatuvar etki gösterir. Fenitoin, fenobarbital gibi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen ilaçlar kinidinin plazma düzeyini düşürür, etkisini azaltırlar.

Digoksin ile klinik önemi olan bir etkileşme gösterir. Digoksinin dokulardaki bağlanma yerlerinden saliverilmesi ve itrahının azaltılmasına neden olarak digoksinin plazma düzeyini yükseltir ve intoksikasyona neden olabilir.

Geniş spektrumlu bir antiaritmik olarak kabul edilebilir. Atriyum flateri, fibrilasyonu, ekstrasistoller, supraventriküler taşikardi ve ventriküler taşikardi hallerinde kullanılır.

Oral yolla sülfat veya poligalakturonat tuzu i.m. veya i.v. olarak glükonat tuzu kullanılır.

Yan tesirleri fazladır. Bulantı, kusma, diyare, karın krampı, alerjik trombositopenik purpura, yüksek dozda çinkonizm, i.v. verilişte astmatik reaksiyon, hipotansiyon ve dolaşım kollapse yapabilir.

Prokainamid (Pronestyl)

Kalpdeki etkileri kinidine benzer. Otomatik hücrelerin ve ektopik odakların otomatitesini süprese eder. Impuls iletim hızını yavaşlatır. A-V iletim süresini uzatır. Kalbin eksitebilitesini azaltır. Zayıf antikolinerjik etkisi de vardır.

Prokainamidin daha çok ventriküler kaynaklı aritmilere etkili olduğu ileri sürülmüş ise de atrium kaynaklı aritmilere etkinliğinin de kinidinden farklı olmadığı bildirilmiştir.

Yan tesirleri : Alerjik belirtilere neden olabilir. Ayrıca ilaca - bağlı lupus eritematozus olgularının en başta gelen sorumlusudur. Nadiren agranülositoz ve trombositopeni yapar.

Dizopiramid (Norpace)

Farmakolojik etki kalıbı kinidin ve prokainamide benzer.

Ventriküler ektopik atışların ve ventrikül taşikardisinin önlenmesi için oral yoldan ve tedavisi için i.v. yoldan kullanılır. Supraventriküler taşikardiye karşı da kullanılabilir. Atriyum kaynaklı aritmilere etkinliği zayıftır.

Yan tesirleri : Güçlü antikolinerjik etkisi vardır. atropin - benzeri yan tesirler oluşturur. Hipotansiyon, kalp bloku ve taşıaritmilere neden olabilir.

Lidokain (Aritmal, Jetokain Simpleks)

Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut myokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında i.v. yol-

dan kullanılır. Atriyum kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dijital zehirlenmesine bağlı aritmilere karşı kinidin ve prokainamidten fazla etkilidir. Genelde dar spektrumlu bir antiaritmik olarak kabul edilir. Önemli bir farmakokinetik özelliği karaciğerden ilk geçişi sırasında % 70 oranında inaktive edilmesidir. Ağızdan etkisizdir.

Yan tesirleri azdır. Dozu fazla gelirse uyuşukluk, ataksi, dizartri, nistagmus gibi hafif SSS belirtileri, doz azaltılmazsa konvülsiyon, solunum depresyonu ve koma yapabilir.

Meksiletin

Etkileri lidokaine benzer ancak ondan farklı olarak oral yoldan da kullanılabilir.

Flekainid (Tambacor), Lorkainid (Remivox), Propafenon (Rytmonorm), Enkainid:

Gerek supraventriküler ve gerekse ventriküler taşiaritmileri güçlü bir şekilde süprese ederler.

Beta - adrenerjik Reseptör blöörleri

Propranolol, antiaritmik olarak en fazla kullanılanıdır. Beta - reseptörleri bloke ederek kalpte sempatik sistemin etkinliğini azaltır. Supra ventriküler taşikardilerin tedavisinde kullanılır. Atriyum flater ve fibrilasyonunu normale döndürmez. Fakat A-V düğümünde iletimi inhibe ettiği için ventrikül atış hızını düşürerek hastanın şikayetlerinde kısmi bir iyileşme yapar. Heyecan, stres, ekzersiz ve hipertiroidizm gibi sempatik aktivitenin arttığı durumlarda ortaya çıkan aritmilere karşı da etkilidir. İskemik kalp hastalığı bulunan ve daha önce myokard infarktusu geçirmiş kimselerde, ventriküler ektopik atışları önleyebilir.

Asebutolol : Kardiyoselektif olması ve intrinsik semptomimetik etkisi olması nedeniyle ventriküler aritmilerde diğer beta-bloörlerle tercih edilir.

Amiodaron

Geniş spektrumlu bir antiaritmiktir. Bir çok taşiaritmi tipinin tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca antifibrilatuvar etki gösterir. Ancak yan tesirlerinin fazla olması nedeniyle diğer antiaritmiklere cevap vermeyen ventriküler aritmilerin tedavisi için tercih edilir.

Kalsiyum antagonistleri :

Verapamil :

Antiaritmik olarak başlıca kullanış yeri akut supraventriküler taşikardinin geçirilmesidir. Bu amaçla i.v. olarak verilir. Rekurrent supraventriküler taşikardi olgularında profilaksi amacı ile ağız yolundan kullanılabilir.

i.v. verilen verapamilin en önemli yan tesiri myokardı deprese etmesidir. A-V iletim ve myokard kontraktilesi üzerine aditif etkileri nedeniyle beta - blöörlerle kombinasyonu tehlikeli olabilir.

Diltiazem :

Verapamile göre zayıf antiaritmik etkisi vardır.

Paroksizmal supraventriküler taşikardi tedavisinde kullanılan otonomik ilaçlar:

Fenilefrin, metoksamin gibi kalbi stimüle etmeksizin damarları büzen sempatomimetik ilaçlar i.v. yoldan kullanılırlar. Bu ilaçlar kan basıncını yükselterek baroreseptör refleks yolla kalpteki vagal tonusu artırılırlar.

Edrofonyum, neostigmin gibi antikolinesterazlar i.v. yolla veya metakolin sk. yolla verilerek kalpte kolinerjik stimülasyona neden olduklarından bu indikasyonda kullanılabilir.

2. Bradikardilerin tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Atropin : Parasempatolitik bir ilaçtır. Sinoatriyal düğüm ve A-V düğüm üzerinden Vagal tonusu kaldırır. Sinus bradikardisi, sinoatriyal durum, A-V blokların tedavisinde kullanılır.

Izoproterenol (Aludrin) : Kalpte beta-adrenerjik reseptörleri uyarak taşikardi oluşturur. A-V iletimi hızlandırır.

A-V blokların tedavisinde kullanılır.

HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR

Hiperlipidemili hastalarda kronik olarak ağızdan uygulanarak lipidemiği azaltan ilaçlardır. Arterlerde ateroskleroz gelişmesini yavaşlatmak ve özellikle koroner kalp hastalığı riskini azaltmak amacıyla kullanılırlar.

Plazmadaki temel lipidler kolesterol, trigliseridler ve fosfolipidlerdir. Plazmada özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş lipoprotein partikülü halinde bulunurlar. Apoprotein hidrofilitik olduğu için lipoproteinin suda çözünmesini sağlar, ayrıca onun hücrelerdeki lipoprotein reseptörleri tarafından tanınmasını ve reseptör - aracılı endositozla hücre içine girmesini sağlar. Apoproteinlerin çeşitli tipleri vardır; bunlar apoprotein A-I, A-II, B-100, B-48, C-I, C-II, D ve E'lerdir. En önemlileri Apo B - 100 ve Apo - B48'dir.

Apoprotein - B100, karaciğer hücresinde yapılır. Yine karaciğerde sentez edilen trigliseridin ve kolesterolün çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) yapısı şekline getirilmesini sağlar.

ÇDDL'ler kas ve yağ hücrelerine sevk edilirler. Bu hücreler tarafından trigliseridler alındıktan sonra, küçülmüş olan ÇDDL partikülü düşük dansiteli lipoprotein'e (DDL'ye) dönüşmüş olur. DDL'ler kanın kolesterol taşıyan başlıca partikülleridir; karaciğer, steroid hormon salgılayan hücreler vb. gibi çeşitli hücrelerin membranında DDL reseptörleri, apo - B100'ü tanırlar ve böylece DDL'nin bu hücreler içine girmesini sağlarlar.

Apo - B 48, ince barsak epitelinde yapılır ve absorbe edilen besin kaynaklı kolesterol ve trigliseridlerin kilomikron yapısı haline getirilmesini sağlar. Kilomikronların trigliserid molekülleri kapillerlerden geçerken koparılır ve kilomikron kalıntısına dönüştürülür. Bu partiküllerde apo - B48'den başka apo - E molekülü de bulunur; apo - E hücrelerin DDL reseptörleri tarafından tanınır ve böylece hücrelere girerek kilomikron kalıntıları kandan temizlenir.

Lipoprotein Tipleri :

a) Kilomikronlar

b) ÇDDL

c) Orta dansiteli lipoproteinler (ODL)

ÇDDL'nin dokularda DDL'ne dönüşümü sırasında oluşan kısa ömürlü ara metabolitlerdir.

d) DDL

e) Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL):

YDL'ler plazmadan trigliserid ve kolesterolün temizlenmesinde ve kolesterolün dokularından karaciğere geri taşınmasında rol oynarlar. YDL'ler, lipoproteinlerin yapısına giren çeşitli apoprotein türlerinin çoğu için merkez depo yerleri olarak kabul edilirler; çeşitli lipidlere, apoproteinlerini transfer ederek onların katabolizmasını artırır. YDL düzeyi yüksek olanlarda ateroskleroz insidensinin düşük olduğu saptanmıştır. Ateroskleroz riskini değerlendirmede DDL/YDL oranı en önemli biyokimyasal parametredir. YDL'ler fazla sayıda apoprotein türü içerdiklerinden hücrelere çok kolay girebilirler.

Hiperlipoproteinemi Tipleri :

a) Tip I hiperlipoproteinemi : Kilomikronların kilomikron kalıntısına dönüşümünü sağlayan lipoprotein lipaz enziminin konjenital eksikliğine bağlı, plazmada hiperkilomikronemi ile karakterize bir durumdur. Nadiren ateroskleroza yol açar.

b) Tip II hiperlipoproteinemi : DDL düzeyinin yüksekliğine bağlı olarak plazma kolesterol düzeyinin yükselmesi ile karakterize sık görülen bir hiperlipidemi türüdür. Ağır ateroskleroz ve koroner hastalığı gelişmesine neden olur. Bu kişilerde, hücrelerin yüzeyinde DDL reseptörlerinin bulunmadığı veya sayısının azaldığı saptanmıştır.

c) Tip III hiperlipoproteinemi: Plazmada anormal ODL türünün artması, plazmada hem kolesterol, hem de trigliserid düzeyinin yükselmesi ile karakterize bir durumdur.

d) Tip IV hiperlipoproteinemi: Plazmada ÇDDL düzeyinin yükselmesine bağlı trigliseridemi ile karakterize bir hastalıktır. Sık görülür ve koroner damar hastalığına predispozisyon yaratır.

e) Tip V hiperlipoproteinemi: Kilomikron ve ÇDDL'nin her ikisinin de düzeyinin yükselmesi ile karakterize bir durumdur.

Hipolipidemik İlaçların Sınıflandırılması

1 - Lipoprotein sentezini azaltan ilaçlar:

1. Nikotinik asid (Niasin) ve türevleri:

(Niconacid, Ronicol)

Niasin karaciğerde ÇDDL sentezini azaltarak plazmada ODL ve DDL düzeylerinin düşmesine yol açar. Böylece plazmada trigliserid ve kolesterol düzeyleri azalır. Diğer taraftan, YDL düzeyinde artma yapar. Geniş spektrumlu bir antilipidemik ilaçtır. Tip II, III, IV ve V hiperlipoproteinemilerde etkili bulunmuştur.

Niasin günde 3 - 6 g dozunda kullanılır. Ancak tedaviye günde 3 kez 100 mg ilaç vererek başlanır ve doz yavaş olarak artırılır. Mideyi tahriş ettiği için yemeklerde veya hemen sonra alınmalıdır.

Yüksek dozlarda yantesisirleri fazladır. Tedavinin başlangıcında yüz ve boyunda belirgin olan, ciltte vazodilatasyona bağlı kızarma (flushing), kaşıntı ve bazende ürtiker oluşmasına neden olur. Bu etkisine 1 - 2 hafta içinde tolerans gelişir. Mide - Barsak kanalının tahrişine bağlı bulantı, kusma, iştah azalması, diyare, karın ağrısı yapılabilir. Peptik ülserli hastalarda kullanılmamalıdır, ülserin aktivasyonuna neden olabilir.

Nadiren karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestatik tipte sarılık yapılabilir. Karaciğer hastalarında kontrindikedir.

Glukoz metabolizmasını bozabilir, hiperglisemi ve glukozüri yapılabilir. Hiperürisemi sık görülen bir yan tesiridir. Gutlu hastalarda kullanılmamalıdır.

Niasin Türevleri :

Aluminyum nikotinat

Beta - piridilkarbinol

Inozitol heksanikotinat

Ksantinol nikotinat

2 - HMG - KoA Redüktaz İnhibitörleri:

HMG - KoA (3 - hidroksi - 3 - metilglutarilkoenzim A) redüktaz, kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamakta rol oynayan bir enzim. Mevastatin, Lovastatin (Mevacor) ve simvastatin, bu enzimi inhibe ederler.

Bu olay sonucu, karaciğer hücrelerindeki kolesterol ve lipoprotein düzeyi düşer ve böylece hücre yüzeyindeki DDL reseptörlerinin sıklığı artar. Bu nedenle bu ilaçlar hem lipoprotein sentezini azaltmak ve hem de başta DDL olmak üzere Apo - B içeren lipoproteinlerin karaciğere girişini ve orada yıkımını artırmak suretiyle kolesterolemiyi düşürürler. Öte yandan antiaterojenik YDL düzeyinde artma yaparlar.

Bu ilaçlardan en fazla deneneni lovastatindir. Plazma kolesterol düzeyini 4 - 6 haftalık bir oral uygulama ile belirgin derecede düşürür. Günde 20 - 80 mg dozunda verilir. Tip II hiperlipoproteinemilerin tedavisinde kullanılır. En sık görülen yan tesirleri mide - barsak tahrişine bağlı konstipasyon veya diyare, dispepsi, abdominal ağrı ve kramp. Ayrıca döküntü ve pruritus oluşturur. Seyrek olarak uyku bozukluğu yapılabilir. Hepatotoksik etkisi vardır. Karaciğer hastalarında kullanılmamalıdır.

3 - Fibrik Asit Türevleri :

Klofibrat (Atrofort)

Hipolipidemik etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Plazma trigliserid ve ÇDDL düzeyini düşürür. Bunu karaciğerde ÇDDL sentezini azaltarak yapar. Ayrıca lipoprotein lipazı stimüle eder. YDL düzeyini artırır.

Bir diğer etkisi karaciğerden safraya kolesterol salgılanmasını artırır, aynı zamanda karaciğerde kolesterolün safra asitlerine dönüştürülmesini azaltır. Bu iki olay sonucu safranin doyunluğunu artırır ve safra kesesinde kolesterol taşı oluşmasına eğilim yaratırlar.

Klofibrat en çok tip III hiperlipoproteinemilerin tedavisi için tavsiye edilir. Tip IV ve tip V hiperlipoproteinemi olgularından bazılarında da yararlı olabilir.

Mutad günlük dozu 2g 'dır.

Mide - barsak kanalını tahriş eder; bulantı, kusma ve diyare yapabilir. Ciltte döküntü şişmanlama, nötropeni ve impotens, kaslarda ağrı, kramp oluşturabilir. Karaciğer fonksiyonlarını bozabilir. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kontraindikedir. Plazma albumine yüksek oranda (%96 - 97) bağlanır, aynı yere bağlanan diğer bazı asidik ilaçları serbest hale getirir. Bu nedenle oral antikoagülanların etkinliğini artırır.

Gemfibrozil (Lopid)

Fibrik asit türevidir. Etkisi klofibrata benzer. Üstünlüğü YDL düzeyini daha fazla yükseltmesidir. Yan tesirleri bakımından klofibrata benzer.

4 - PROBUKOL

Karaciğer ve barsakta kolesterol sentezini azaltır. DDL'nin katabolizmasını artırır. DDL kolesterolü düzeyini ve fazla oranda da YDL kolesterolü düzeyini azaltır. Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılır. Yan tesirleri azdır. Ancak kardiyotoksik etki potansiyeli vardır.

II. Lipoprotein katabolizmasını artıran ilaçlar

1 - Safra asidi bağlayan reçineler

Kolestiramin ve Kolestipol (Kolestran, Colestid) sentetik anyon değiştirici reçinelerdir. Barsakta safra asitleri ile kompleks yaparak onları bağlarlar; böylece safraasitlerinin enterohepatik dolanımını keserler ve feçeste itrahını artırır. Bunun sonucu karaciğerde kolesterolün büyük bir kısmının DDL yapılması yerine safra asidi sentezinde kullanılmasına neden olur. Bu durum plazmada DDL ve kolesterol düzeylerinde düşmeye yol açar. Ayrıca karaciğerde DDL reseptörlerinin sayısını artırdıkları ve hücreye DDL girişini fazlalaştırdıkları gösterilmiştir, YDL düzeyini ise artırır.

Tip II hiperlipoproteinemilerde plazma kolesterol düzeyini düşürmek için en fazla tercih edilen ilaçlardır.

En sık görülen yan tesirleri konstipasyondur. A.B ve K vitaminleri ile folik asidin absorbsiyonunu azaltarak bunların eksikliğine neden olabilirler.

Her iki ilaçda mide - barsak kanalı içinde, birlikte verilen bazı ilaçları bağlayarak onların absorbsiyonunu azaltırlar. Bu şekilde etkileşdikleri ilaçlar; kalp glikozitleri, demirli ilaçlar, tiroid preparatları, tetrasiklinler, tiazid türevi diuretikler, varfarin ve barbituratlar. Bu ilaçlar, kolestiramin veya kolestipolden en az 1 saat önce veya en az 4 saat sonra verilmelidirler.

Hipolipidemik ilaç uygulanması ile ilgili ilkeler:

Hiperlipidemilerin tedavisinde ilk basamak, diyetin düzenlenmesidir. Bu önlemler lipid düzeyinde ve hastalık belirtilerinde yeterli düzelme yapmadı ise ilaçla tedaviye geçilir.

Ateroksleroz ve komplikasyonlarının gelişmesini önlemek için yükselmiş olan lipid düzeyinin düşürülmesi yanısıra, diğer risk faktörlerinin düzeltilmesine de çalışılmalıdır. (hipertansiyonun ve diyabetin düzeltilmesi, sigaranın bırakılması gibi).

Hipolipidemik ilaçların etkinliği ancak 3 - 4 aylık bir uygulamadan sonra anlaşılabilir. Bu sürenin sonunda ilaç başarısız bulundu ise başka bir ilaca geçilir veya başka bir ilaç ile kombine edilir.

Plazma lipid düzeyi tedaviye başlarken ve tedavi süresince ayda bir ölçülmelidir.

BİYOYARARLILIK

Prof. Dr. A. Atilla Hıncal (*)

Doç. Dr. Nurşen Ünlü (*)

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Anabilim Dalı, Hacettepe 06100, Ankara

Bir ilacın farmakolojik etkisini gösterebilmesi için vücuttaki etki bölgesine ulaşması, bunun için de öncelikle genel dolaşıma katılması gerekmektedir.

İlacın vücuttaki yazgısını 3 aşamada inceleyebiliriz:

1. aşama : Bu aşamada, ilacın fizyolojik bir engeli, yani mide - barsak kanalını (gastrointestinal kanal) geçmesi gerekir. Bu süreç **absorpsiyon** olarak bilinmektedir. Karaciğere ulaşmadan önce ilaç, portal dolaşımdan geçer. Karaciğerin fonksiyonlarından biri de ilacı metabolitlerine dönüştürmektir. Bu sürece ise **karaciğer ilk geçiş etkisi** adı verilir. Bu iki sürecin toplam etkisi, ilacın sistemik dolaşıma ulaşacak olan miktarını belirler ve **biyoyararlılık** olarak adlandırılır.

2. aşama : Bu aşamada, genel dolaşıma ulaşmış olan ilaç, öncelikle, kan bileşenleriyle etkileşir, bu durumda kan proteinlerine bağlanma söz konusudur.

- İkinci olarak, ilacın tüm dokulara geçişi gerçekleşir. Bu geçiş sürecine de **dağılım** denir.

3. aşama : Eliminasyon süreçlerinden oluşur.
- böbreklerden atılma, **renal klerens** olarak ifade edilir,
- safra yolu ile atılma, **biliyer klerens**'dir,
- ilacın, karaciğer, ince barsak, akciğerler, böbrekler gibi dokularda metabolize olmasına **metabolik klerens** denmektedir.

Yukarıda adı geçen tüm eliminasyon süreçleri **total klerens** olarak adlandırılır.

Bir ilacın biyoyararlılığının, dört önemli kavramdan hareketle incelenmesi uygun olacaktır. Bunlar:

1. Absorpsiyon
2. İlk geçiş etkisi
3. Mutlak biyoyararlılık (biyoyararlılık)
4. Göreli (karşılaştırmalı) biyoyararlılık

ABSORPSİYON

1. Tanımlar :

Absorpsiyon : Bir ilacın uygulama bölgesinden genel dolaşıma geçiş sürecidir.

Absorpsiyon Hız Sabiti : İlacın biyolojik membranlardan vücuda geçiş sürecinin hız sabitidir.

pKa (disosiyasyon sabiti) : Bir ilacın iyonize olan ve olmayan şekillerinin eşit miktarda bulunduğu pH değeridir.

Partisyon Katsayısı: Bir maddenin, polar olmayan (oktanol) ve polar olan (su) iki faz arasındaki konsantrasyonlarının (çözünürlüklerinin) oranıdır.

Bir ilacın terapötik etkinliği, ancak etki bölgesine ulaştıktan sonra görülür. Sistemik dolaşıma geçiş aşaması, uygulama yoluna bağlıdır. İntraarteriyel (i.a) enjeksiyon ile ilaç derhal dolaşıma geçer. Buna karşılık, oral, intramüsküler (i.m.) veya subkütan (s.c.) uygulamalarda, ilacın uygulama bölgesinden sistemik dolaşıma katılması için belirli bir süre geçmesi gerekir. Bu, ilacın absorpsiyonudur.

2. İlaç ve Mide - Barsak Ortamı :

2.1. Sindirim Sisteminin Fizyolojisi:

Oral uygulandıktan sonra ilaç, mide - barsak sistemi ile temasa başlar.

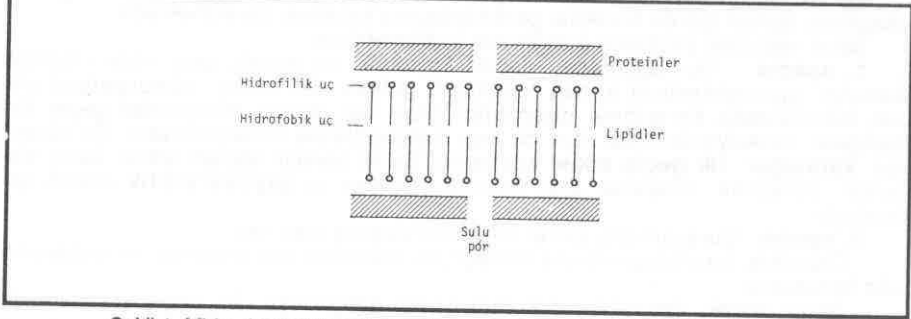
2.1.1. Mide : 1 - 1.5 kapasiteli bir organ olan mide, ilaçları ve besinleri mukoz membranının mukus salgısı yardımıyla karıştırır ve sindirir. Bunun yanında, pepsinogen, gastrin ve hidroklorik asit salgılanır. Mide pH sı 1 ile 3.5 arasında değişir. Midede damarlanma az olduğundan mide membranından absorpsiyon azdır.

2.1.2. İnce Barsak : Uzunluğu 4 - 5 m, yüzey alanı 300 m² olan ince barsağın mukozası, absorpsiyonu sağlayan "villus" lar ile kaplanmıştır. Her villus,

(*) Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Teknolojisi Anabilim Dalı.

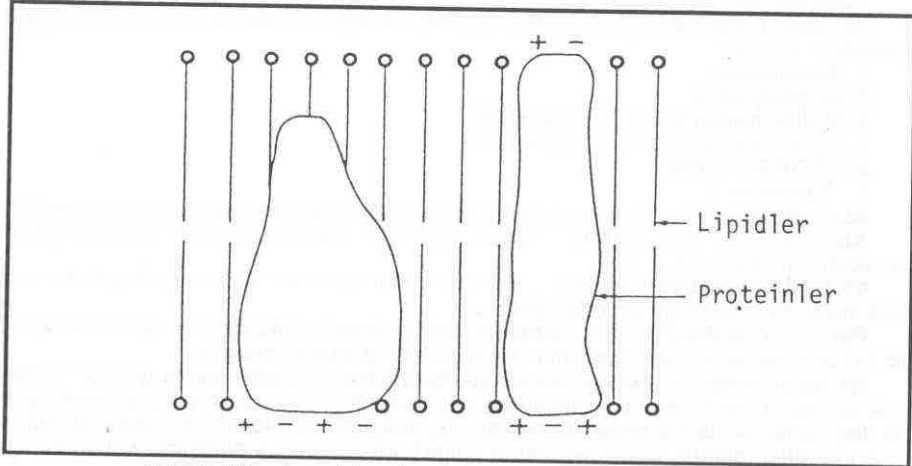
venöz, arteriyel ve lenfatik kapillerler taşır. Bu damar yapısı, ilacın absorplanmasını ve kan akımı ile portal sisteme taşınmasını sağlar. İnce barsağın pH sı 5- 6 arasındadır.

İnce barsağın membranı, hücresele düzeyde, Danielli - Dawson Modeli ile açıklanabilmektedir (Şekil 1). Şekilde de görüldüğü gibi, membranın sürekliliği, çok küçük çaplı sulu porlarla kesintiye uğramaktadır. Elektron mikroskopi ile dahi görülemeyen bu porlar, su veya suda çözünen üre gibi küçük moleküllerin geçişini kolaylaştırmaktadır.



Şekil 1. Mide - barsak kanalı membranının yapısı : Danielli - Dawson Modeli

Daha yeni çalışmalar, mide - barsak kanalı membranını mozaik modeli ile açıklamaktadır (Şekil 2). Bu modelde, lipidler yine çift tabakalıdır. Ancak proteinler iki tiptir. Membran yüzeyine yapışmış olanlar yanında, membrana gömülmüş olanlar da (intrinsik protein) bulunur. Bu ikinci tip proteinler, suda çözünen maddelerin membranı geçişinde rol oynar.



Şekil 2. Mide - barsak kanalı membranının yapısı : Mozaik Modeli.

2.1.3. pKa (disosiyasyon sabiti) : İlaçların % 70 i zayıf bazik, % 30 zayıf asidik özellikte olup, kendi pKa ları ile karakterize edilirler. Bir maddenin iyonizasyon derecesi, pKa sına ve bulunduğu ortamın pH sına bağlıdır. İyonizasyon derecesi, **Henderson - Hasselbach** eşitliği ile bulunabilir.

- Asitler için :

$$pH = pKa + \log \frac{\text{iyonize olan şeklin konsantrasyonu}}{\text{iyonize olmayan şeklin konsantrasyonu}}$$

- Bazılar için :

$$pH = pKa + \log \frac{\text{iyonize olmayan şeklin konsantrasyonu}}{\text{iyonize olan şeklin konsantrasyonu}}$$

iyonize olan ve olmayan şekillerin konsantrasyonları eşit olduğunda, $\log 1 = 0$ olur, bu durumda, pKa, ortam pH sına eşittir. Bu yaklaşımdan hareketle aşağıdaki genel kuralları elde edilebilir.

- * $pKa \geq 7.5$ ise, ilaç her pH da iyonize olmayan şekildedir.
- * pKa 2.5 ile 7.5 arasında ise, iyonizasyon pH ya bağımlıdır.
- * $pKa \leq 2.5$ ise, iyonize olmayan şekil daha azdır.

- Zayıf bazlar için :

- * $pKa \leq 5$ ise, iyonizasyon pH dan etkilenmez.
- * pKa 5 ile 11 arasında ise iyonizasyon pH ya bağımlıdır.

Fenitoin, barbitüratlar gibi çok zayıf asitler (pKa ları 7.5 dan büyük) mide - barsak ortamı pH sıندان bağımsız olarak absorplanırlar.

pKa sı 3 olan salisilik asitin, teorik olarak, % 61 inin midede, % 13 ünün barsakta absorplandığı düşünülür.

Bazı bir ilaç olan kafein (pKa 0.8), pH dan bağımsız olarak absorplanır.

Ancak, bu genel kuraldan bazı sapmalar söz konusudur. Örneğin, midede absorplanması beklenen bazı ilaçlar, yüzey alanının daha az oluşu ve kalış süresinin kısalığı nedeniyle, asıl olarak ince barsakta absorbe olurlar.

2.1.4. Partisyon Katsayısı: İlacın, iki karışmayan çözücü içinde, dengedeki konsantrasyonlarının oranı olan partisyon katsayısı, ilacın, iyonize olmayan şeklinin lipofilikliği olarak da tanımlanabilir. Partisyon katsayısı aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$K = \frac{\text{polar olmayan çözücüdeki (oktanol) konsantrasyon}}{\text{polar çözücüdeki (su) konsantrasyon}}$$

Bir ilacın partisyon katsayısı, dolayısıyla lipofilikliği, diğer bir deyişle yağda çözünürlüğü arttıkça vücut membranlarını geçebilmeleri de kolaylaşır.

2. Absorpsiyon Mekanizmaları :

3.1. Pasif Difüzyon : Konsantrasyon farkına bağlı olarak gerçekleşen bu absorpsiyonda, ilaç, yüksek konsantrasyon bölgesinden, düşük konsantrasyon bölgesine difüzyon ile geçer. Bu mekanizmanın matematiksel ifadesi, Fick Yasası ile gösterilir.

$$\text{Difüzyon hızı (dc/dt)} = \frac{D.A.K}{1} (C_s - C)$$

Burada, D, difüzyon katsayısı; A, membranın yüzey alanı; K, ilacın partisyon katsayısı ve 1, membranın kalınlığı; ($C_s - C$) ise konsantrasyon farkını ifade eder.

Pasif difüzyon ile absorpsiyonda,

- enerji gerekmez.
- maddeye özgü değildir,
- doyumluğa ulaşmayabilir,
- yarışmalı inhibisyon görülmez.

Pasif difüzyon ile ilaç transferi aşağıdaki faktörlere bağlıdır:

- **Su ve yağda çözünürlük :** Bir maddenin absorbe olabilmesi için, öncelikle çözünmesi gerekir. Suda çözünürlük küçük ve membranın sulu porlarından geçen maddeler için önemlidir. Bazı durumlarda, ilacın çözünmesi (disolüsyonu), absorpsiyonda hız sınırlayıcı aşama olabilir.

Yağda çözünürlük, absorpsiyon için mutlaka gereklidir. Lipofilik ilaçlar, membranları basit difüzyon ile geçebilirler. Geçiş hızı, ilacın partisyon katsayısına ve lipofilik ilacın ortamdaki konsantrasyon farkına bağlıdır.

- **Ortamin pH sı ve molekülün pKa sı:** Absorpsiyon hızı, asıl olarak, iyonize olmayan şeklin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu da, pKa ve ortamın pH sına göre değişir.

- **Molekül büyüklüğü :** Kimyasal maddelerin difüzyonu, partiküllerin Brown hareketine bağlıdır. Molekül küçüldükçe bu hareket artar ve membrandan geçişi kolaylaşır. Büyük moleküllerin membranlardan geçişi sınırlıdır.

İlaçların büyük bir kısmı pasif difüzyon mekanizması ile absorplanır.

3.2. Kolaylaştırılmış Difüzyon :

- Bu absorpsiyon da konsantrasyon farkı ile yürür, ancak daha hızlıdır.
- Bir taşıyıcı bulunması geçişi kolaylaştırır, doyumluk söz konusudur.
- Yarışmalı inhibisyon görülebilir.
- Enerji gerekir.

3.3. Aktif Transport :

- Bu mekanizma ile absorpsiyon, maddenin konsantrasyon farkına **karşı** membrandan geçişidir.

- İlaç, düşük konsantrasyondan yüksek konsantrasyona, bir taşıyıcı yardımıyla taşınır.

- Taşıyıcının ilaç ile kompleks yapması söz konusudur.
- Enerji gerekir (ATP hidrolizi ile).
- Taşıyıcının doyumluğa ulaşması söz konusudur.
- Maddeye özgü bir mekanizmadır.
- Yarışmalı inhibisyon görülebilir.

Vitaminler, aminoasitler, monosakkaritler ve bazı benzer ilaçlar bu şekilde absorplanırlar. Örneğin, metildopa, levodopa ve 5 - florourasilin absorpsiyonu böyledir.

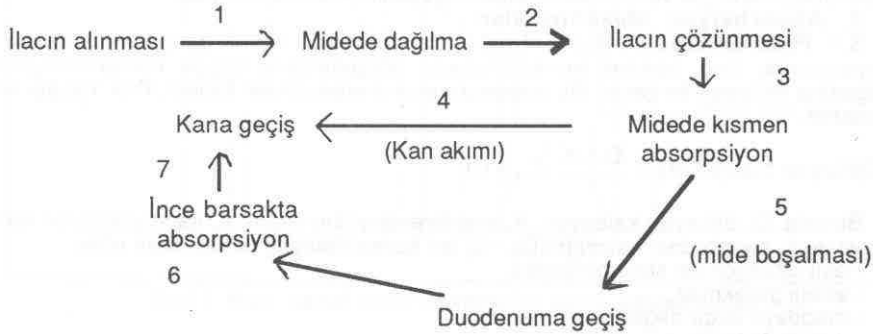
3.4. Diğer Mekanizmalar:

- Filtrasyon mekanizmasında ilaç membranın porlarından geçerek absorbe olur.
- Pinositoz, ilacın hücre sitoplazması ile bütünleşerek absorplanmasıdır.

4. Absorpsiyonu Sınırlayan Faktörler :

Bir ilacın absorpsiyonu dinamik bir süreçtir. İlacın alınması ile kana geçişi arasında aşağıdaki aşamalar görülür.

Yukarıdaki şemadan da görüldüğü gibi, absorpsiyonu sınırlayan ilk faktör ilacın çözünmesidir. Örneğin, asetil salisilik asitin (pKa 3) midede absorplanması beklenir, ancak, madde asidik ortamda az çözündüğü için, ince barsaktan absorpsiyonu daha fazladır.



İkinci sınırlayıcı faktör mide boşalmasıdır. Midenin boşalması, vücutta salgılanan hormonlara, santral sinir sistemine, mide içeriğinin pH sı, viskozitesi, sıcaklığı, bileşimi ve hacmine, alınan besinlere, egzersiz ve vücut pozisyonuna bağlı olarak değişir.

Örneğin, penisilin midede parçalanır. Mide boşalması geciktirilirse, absorpsiyonu daha da azalır. Mide boşalması hızlı olursa, absorpsiyonu daha da azalır. Mide boşalması hızlı olursa, digoksin tamamen çözünme fırsatı bulamaz ve az absorplanır.

Kan akımı da bir başka sınırlayıcı faktördür. Bazı lipofilik maddeler, mide - barsak kanalından kana hızlı geçerler. Eğer ilacın bulunduğu bölgedeki kan akımı

azalır, ilacın uzaklaşması da yavaşlar. Damar genişletici veya damar büzücü ilaçlar ile kan akımı değiştirilerek bazı ilaçların absorpsiyonu da değiştirilebilir.

5. Absorpsiyonu Değiştiren Faktörler:

5.1. Endojen Maddeler :

- **Kimyasal parçalanma** : Midenin kuvvetli asidik ortamı, penisilin, eritromisin gibi ilaçların parçalanmasına yol açar.

- **Metabolik parçalanma** : Enzimler ve bakteriler, bazı ilaçları parçalayarak, absorpsiyonlarını değiştirir.

5.2. Ekzojen Maddeler :

- **Besinler** : Yiyecek alınması ile, dalak kan akımı artar, mide boşalması gecikir ve safra salgısı uyarılır.

- **İlaç etkileşimleri ve Kompleks Oluşumu** : Bunun en iyi örneği, tetrasiklinlerin alüminyum, kalsiyum gibi metal iyonları ile kompleks yapmasıdır. Sonuçta, ilacın terapötik etkinliği azalır. Adsorpsiyon şeklindeki etkileşimler de (antasitler ile aktif karbon) absorpsiyonu azaltabilir.

- **Hastalıklar** : Ülser, diyare gibi bazı hastalıklar mide boşalmasını değiştirmektedir. Bu durumda mide - barsak kanalının mukoza yapısı bozulur ve alınan ilacın absorpsiyonunda farklılıklar görülür.

İLK GEÇİŞ ETKİSİ

1. Tanımlar :

Karaciğer İlk Geçiş Etkisi : Oral olarak absorplanan ilaçların, sistemik dolaşıma geçmeden önce, karaciğerden geçişleri sırasında uğradıkları metabolizma ya da bir çeşit eliminasyon sürecidir.

Klerens : Organizmanın, bir maddeyi, genel dolaşıma ulaştıktan sonra elimine etme kapasitesidir.

Eğri Altında Kalan Alan (AUC) : Zamana karşı çizilen kan veya plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alandır. Belirli bir zaman aralığı için elde edilebildiği gibi, sonsuza ekstrapole edilebilir. AUC_{∞} ile, absorplanan ve genel dolaşıma geçen ilaç miktarı ölçülür.

Biyotransformasyon : Bir ilacın biyokimyasal (ya da kimyasal) reaksiyon ile metabolitlerine dönüşmesidir.

- **Ekstraksiyon Oranı** : İlacın kan dolaşımı ile organdan her geçişinde, organın genel dolaşımdan kazandığı ilaç miktarıdır.

2. Genel özellikler :

2.1. İlk Geçiş Etkisi ve Uygulama Yolu :

2.1.1. İntraarteriyel (i.a.) Uygulama : İlaç bu yolla anında genel dolaşıma geçer. Hiçbir organa gitmez ve biyotransformasyona uğramaz. Bu nedenle de, biyoyararlılık çalışmalarında referans yol olarak seçilebilir.

2.1.2. İntravenöz (i.v.) Uygulama : i.v. olarak uygulanan bir ilaç, yalnız akciğerlerden geçerek genel dolaşıma ulaşır. Akciğerler de enzim aktivitesine sahip organlardır ve burada ilacın metabolize olması mümkündür. Bu durumda, **akciğer ilk geçiş etkisi**'nden söz edilir. i.v. uygulama yolu, pratikte referans yol olarak kullanılmaktadır.

2.1.3. Oral Uygulama : Bir ilaç oral olarak uygulandıktan sonra, 4 farklı fizyolojik bölgeden geçerek genel dolaşıma ulaşır. Bu bölgeler, ince barsak kanalı, ince barsak mukozası, karaciğer ve akciğerlerdir.

İlaç, mide - barsak ortamındaki enzimlerle metabolize olabilir, buna **mide - barsak ilk geçiş etkisi** adı verilir. Buradan absorplanan ilaç portal dolaşım yoluyla karaciğere geçer ve **karaciğer ilk geçiş etkisi**'ne uğrar. Pratikte, ilk geçiş etkisi denince, karaciğerdeki ilk geçiş etkisi anlaşılır.

2.1.4. Rektal Uygulama : Rektal uygulama sonucunda, eğer ilaç rektumun alt bölgelerinde bulunuyorsa, karaciğer ilk geçiş etkisine uğramadan genel dolaşıma ulaşır. Öte yandan, rektumun üst bölgelerine yerleşen ilaç ilk geçiş etkisine uğrayabilir.

2.1.5. Perkütan Uygulama : Son yıllarda, deriye ilaç uygulaması, sistemik etki elde etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu şekilde, oral alındığında çok fazla ilk geçiş etkisine uğrayan ilaçların biyoyararlanımı artırabilmektedir. Ancak, derinin de enzimatik metabolizma etkisi vardır ve bazı ilaçlar (nitrogliserin), deri yoluyla uygulanabilir. Ancak metabolize olurlar. Ancak metabolizma derecesi, diğer ilk geçiş etkileriyle kıyaslandığında çok düşüktür.

2.1.6. Diğer Uygulama Yolları : s.c. ve i.m. yollar i.v. enjeksiyon ile karşılaştırılabilir. İnhalasyon yolu ile lokal etki amaçlandığından, ilk geçiş etkisi riski söz konusu değildir.

2.2. Örnekler :

- Bir ilaç birkaç tip ilk geçiş etkisine uğrayabilir. Örneğin, pentazokin, hem mide - barsak hem de karaciğer ilk geçiş etkisi sonucu metabolize olur.
- İlk geçiş etkisi ile bazan bir ilaç aktif metabolitine dönüşür. Örneğin, imipramin.
- Aynı kimyasal yapıdaki ilaçların ilk geçiş etkileri aynı olmayabilir. Örneğin, propranolol, atenololden çok daha fazla metabolize olur.

2.3. İlk Geçiş Etkisini Değiştiren Faktörler :

- **Akciğerler :** Sigara içen kişilerde akciğer ilk geçiş etkisi artar.
- **İnce barsak :** Besinler, motilite, ilacın kalış süresi ve antibiyotik benzeri ilaçlar, absorpsiyon hızını değiştirmektedir.

- Karaciğer :

- * Besin : Propranolol yemekten sonra alınırsa, ilk geçiş etkisi azalır, absorpsiyon artar.

* İlaçlar : damar genişletici hidralazin, propranololün ilk geçiş etkisini azaltır.

* Yaş : Yeni doğanda ve yaşlılarda karaciğer metabolik aktivitesi sınırlıdır.

* Egzersiz : Karaciğer kan akımını azaltarak ilk geçiş etkisini azaltır.

* Genetik faktörler.

* Hastalık durumları.

MUTLAK BİYÖYARARLILIK (BİYÖYARARLILIK)

1. Tanımlar :

Mutlak Biyoyararlılık : Bir ilacın, uygulandıktan sonra, genel dolaşıma ulaşma yüzdesi veya etken maddenin, genel dolaşıma ulaşan (absorplanan) miktarı ve ulaşma hızıdır.

Biyofaz : Reseptörlerin bulunduğu vücut kompartmanı (etki bölgesi) dir.

Enterohepatik Siklus : Safra yoluyla elimine olan bir ilacın, duodenumdan tekrar absorplanarak dolaşıma geçmesidir.

2. Genel Özellikler :

Bir ilacın mutlak biyoyararlanımı, ulaşılan maksimum plazma konsantrasyonları (C max) ve bu konsantrasyonlara ulaşmak için geçen süreleri (t max) ile belirlenir. İlacı, referans (i.v.) ve diğer uygulama yolları (oral, i.m. v.b.) ile verilmesinden sonra elde edilen kan, plazma veya idrar verilerinin karşılaştırılmasıyla değerlendirilir. İlacın terapötik etkinliği ile kan veya plazma düzeyleri arasında bir ilişki bulunduğu için, etkinin görülmediği bir terapötik eşik düzeyi (minimum etkin konsantrasyon) ile istenmeyen (toksik) etkilerin ortaya çıktığı bir toksik eşik düzeyinden söz etmek mümkün olur.

Şekil 3 incelendiğinde, 1 numaralı eğriye ait uygulamada, terapötik düzeye ulaşamadığı görülür. 2 numaralı eğri ideal örnek olmaktadır. Burada terapötik eşik hızla aşılmakta, buna karşılık toksik düzeye hiçbir zaman çıkılmamaktadır. Sonuçta, plazma konsantrasyonu yeterli süre terapötik aralık sınırları içinde kalmaktadır. 3 numaralı eğride ise çok hızlı absorpsiyon sonucu, kan konsantrasyonunun toksik düzeyi aştığı görülmektedir.

Mutlak biyoyararlılık iki faktöre bağlıdır. Bunlar, ilacın absorplanan miktarı ve ilk geçiş etkisiyle elimine olan miktarıdır. Oral olarak alınan bir ilacın tümü dolaşıma ulaşamaz, çünkü, daha önce de açıklandığı gibi, absorpsiyon bazı nedenlerle sınırlı olabilir ve ilk geçiş etkisiyle bir kısmı metabolize olur.

Mutlak biyoyararlılığı aşağıdaki eşitlikle ifade edebiliriz.

$$F = f \cdot F' \quad F = 1 - E$$

Burada, F, mutlak biyoyararlılık; f, absorpsiyon katsayısı; F', metabolize olmayan miktar; E ise elimine olan miktardır.

F değeri, 0 ile 1 arasında değişir. Bunu bir örnekle açıklayacak olursak, bir X ilacı % 90 absorbe olmuşsa f = 0.9 dur. Absorplanan miktarın % 40 ının da değişmeden kaldığı bulunmuşsa, F = 0.4 dür. Bu durumda, F = 0.9 x 0.4 = 0.36 olur. Yani oral uygulanan X ilacının genel dolaşıma ulaşan miktarı toplam dozun % 36 sıdır.

3. Mutlak Biyoyararlılık Tayin Yöntemleri :

3.1. AUC Değerlerinin Karşılaştırılması :

3.1. Kan Verilerinden

$$F = \frac{AUC (oral)}{AUC (i.a. veya i.v.)}$$

Eğer, oral ve referans uygulama dozları eşit değilse,

$$F = \frac{AUC \text{ (oral)}}{AUC \text{ (i.a. veya i.v.)}} \frac{\text{i.a. veya i.v. doz}}{\text{oral doz}}$$

eşitliği ile biyoyararlılık hesaplanabilir.

3.1.2. İdrar Verilerinden

Kan verilerine benzer şekilde,

$$AUF = \frac{Ae_{\infty} \text{ (oral)}}{Ae_{\infty} \text{ (i.a. veya i.v.)}} \frac{\text{i.a. veya i.v. doz}}{\text{oral doz}}$$

eşitliği ile hesaplanır.

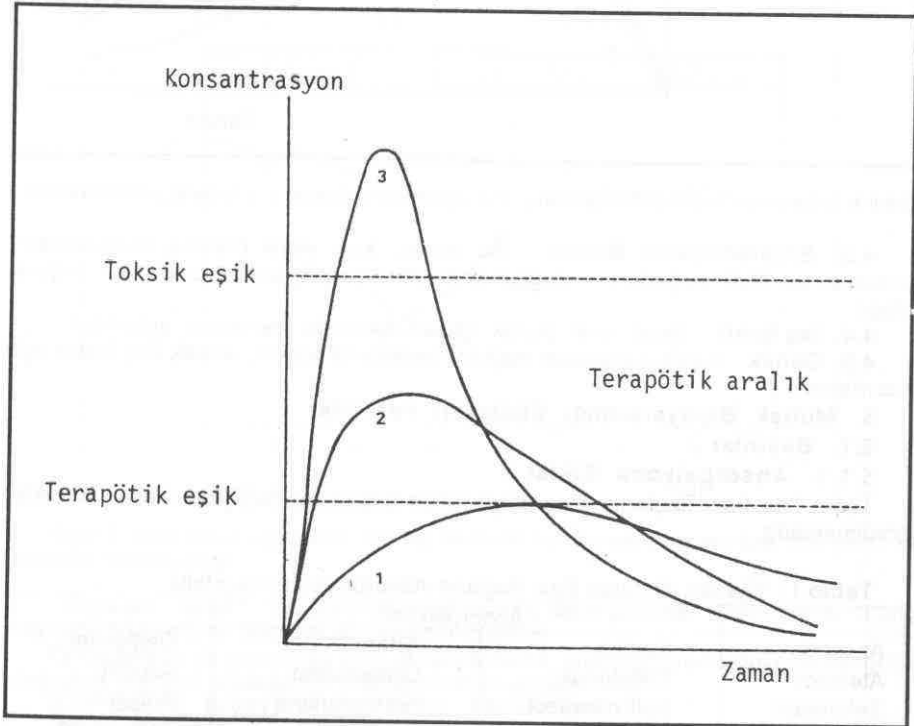
3.2. F ve f Değerlerinin Hesaplanması :

Radioaktif işaretli moleküllerin yardımıyla ana ilaç ve metabolitlerinin kan veya idrardaki konsantrasyonları saptanır.

$$f = \frac{AUC R^* \text{ (Oral)}}{AUC R^* \text{ (i.a. veya i.v.)}}$$

$$f = \frac{Ae_{\infty} R^* \text{ (Oral)}}{Ae_{\infty} R^* \text{ (i.a. veya i.v.)}}$$

Eşitliklerde, $AUC R^*$, kandaki toplam radyoaktivite eğrisi altında kalan alan; $Ae_{\infty} R^*$ ise, idrardaki toplam radyoaktivite eğrisi altında kalan alandır.



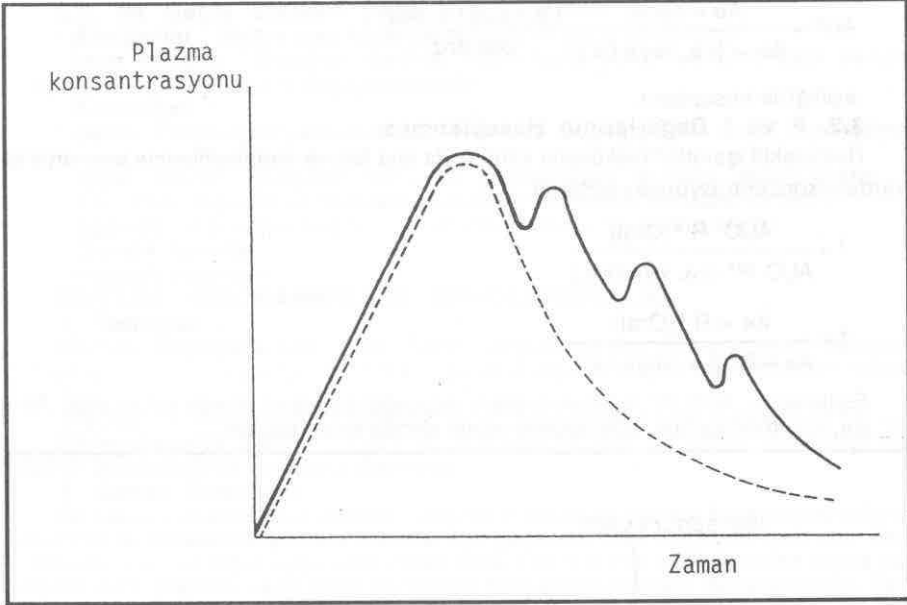
Şekil 3 : Bir ilacın absorbmasyon hızı ve miktarına bağlı olarak plazma verilerindeki değişme.

4. Mutlak Biyoyararlılık Tayininde Karşılaşılan Sorunlar :

4.1. Referans Uygulama : i.v. enjeksiyon ile akciğer geçiş etkisi görülebileceği unutulmamalıdır.

4.2. Metabolizma ile İlaç Kaybı:

- Yalnız ana ilaç aktif olabilir.
- Ana ilaç yanında, bir veya birkaç metabolit aktif olabilir (propranolol).
- Ana ilaç inaktif, metaboliti aktiftir (imipramin). O halde, mutlak biyoyararlılık saptanırken tüm aktif şekillerin hesaba katılması gerekir



Şekil 4. Enterohepatik dolaşıma uğrayan (--) ve uğramayan uğrayan (...) ilaçların plazma verileri.

4.3. Enterohepatik Siklus : Bu süreç, kan veya plazma konsantrasyonunun ve AUC değerlerinin değişmesine yol açar, F, birden büyük bir değere ulaşır.

4.4. İlaç Şekli : İlacın oral olarak çözelti şeklinde verilmesi uygundur.

4.5. Denek : Klinik çalışmalar sağlıklı deneklerle yapılır, ancak ilaç hasta için hazırlanır.

5. Mutlak Biyoyararlılığı Etkileyen Faktörler :

5.1. Besinler :

5.1.1. Absorpsiyona Etkisi :

Tablo I'de bazı ilaçların absorpsiyonunun besinlerle değişmesine ait örnekler görülmektedir.

Tablo I : Yiyecek Alımının Bazı İlaçların Absorpsiyonlarına Etkisi

Absorpsiyon			
Azalırlar	Gecikir	Artar	Değişmez
Atenolol	Diklofenak	Griseofulvin	Aspirin
Sefaleksim	Sülfizoksazol	Nitrofurantoin	Antipirin
Levodopa	Teofilin	Propranolol	Tolbutamid

5.1.2. İlk Geçiş Etkisine Etkisi :

- Mide boşalması gecikirse, midede parçalanma artar.
- Besin alımıyla karaciğer kanlanması artar, ilk geçiş etkisi azalır.

5.2. Fizyolojik ve Patolojik Durumlar:

Yaş, hastalık, başka ilaçların alınması biyoyararlanımı değiştirebilir.

GÖRELİ (KARŞILAŞTIRMALI) BİYOYARARLILIK

1. Tanımlar :

Görelî Biyoyararlılık : İki veya daha fazla farmasötik şeklin, aynı kişiye uygulanarak karşılaştırılmasında, uygulamadan sonra ilacın dolaşıma geçme (absorplanma) miktarı ve geçiş hızıdır.

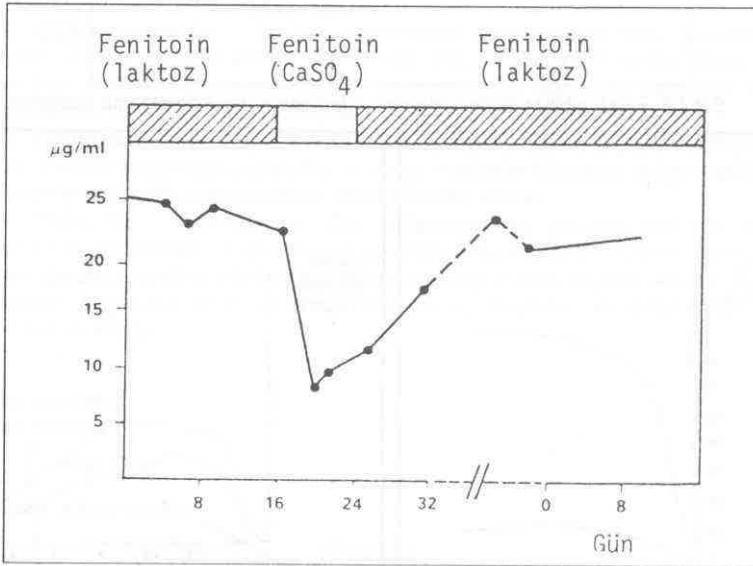
Biyolajik Eşdeğerlik : Benzer dozlarda ve benzer deney koşullarında tedavi amacıyla kullanıldıklarında, benzer biyoyararlılık gösteren, kimyasal olarak benzer ilaçların eşdeğerliğidir.

Farmasötik Eşdeğerlik : Aynı etken maddeyi, aynı ilaç şeklinde, eşit miktarda içeren, farklı üreticilerden kaynaklanan ilaç şekillerinin eşdeğerliğidir.

Klinik Eşdeğerlik : Aynı kişiye, aynı dozda ve aynı deney koşullarında uygulandığında, benzer etki gösteren farmasötik şekillerin eşdeğerliğidir.

2. Genel özellikler :

Aynı etken maddeyi içeren farklı ilaç şekilleri, uygulandıklarında farklı etki gösterirler. Kalsiyum sülfat yerine laktoz kullanılarak hazırlanan fenitoin tabletlerinde absorpsiyonun arttığı hatta toksik belirtilerinin ortaya çıktığı gözlenmiştir. (Şekil 5).



Şekil 5. Oral olarak uygulanan 400 mg fenitoinin kan konsantrasyonu üzerinde laktoz ve kalsiyum sülfatın etkisi.

Digoksin tablet uygulanmasından sonra, ilacın plazma düzeylerinin, üretici kaynağa bağlı olarak değiştiği görülmüştür (Şekil 6).

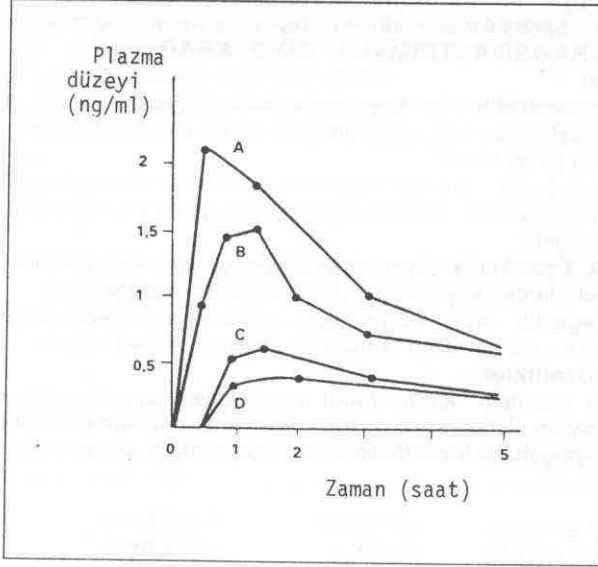
Örneklerden de görüldüğü gibi, eksipiyantlarda, üretim yöntemindeki herhangi bir değişiklik biyolojik eşdeğerliği ortadan kaldırmaktadır.

2.3. Görelî Biyoyararlılık Tayin Yöntemleri :

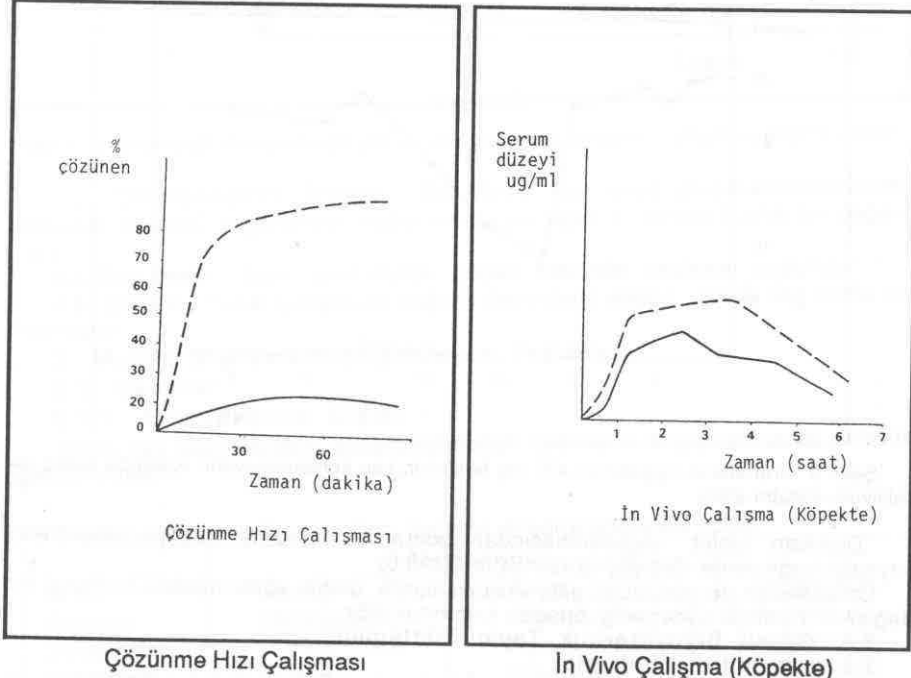
2.3.1. İn Vitro Yöntemler :

Bu testler, etken maddenin ilaç şeklinden belirli bir ortama salım hızını ve çözünme süresini belirlemek için yapılan çözünme hızı testleridir. Ancak in vitro test-

lerle in vivo testler arasında her zaman bir uyum elde etmek mümkün olmayabilir (Şekil 7). Bu nedenle, çözünme hızı testleri, ilacın biyoyararlılığının değişmeden kalıp kalmadığını (tekrarlanabilirliği) belirlemek açısından değerlidir.



Şekil 6. Farklı tablet tiplerinin alınmasından sonra digoksin plazma düzeyleri



Şekil 7. İki farklı kapsül formülasyonunun çözünmesi hızı ve görel biyoyararlılık verileri.

2.3.2. In Vivo testler :

In vivo testler hayvanlarda ve insanlarda gerçekleştirilebilir. Bu çalışmalarda, tayini yapılacak iki önemli parametre şunlardır:

- Referans ve test olacak ilaç şekillerinin, tek ve tekrarlanan dozları uygulandıktan sonra elde edilen plazma veya kan konsantrasyonları eğrilerinin altında kalan alanlar ($AUC_{0-\infty}$) arasındaki oran.

- Aynı koşullarda idrarla atılan (Ae_{∞}) miktarlar arasındaki oran.

Karşılaştırmalı biyoyararlılık çalışmaları, çapraz düzenleme (her denek kendi referansı) ile yapılmalıdır. Önce, karşılaştırma yapılacak formüllerden biri ile gereken veriler elde edilir ve standart olarak kullanılır.

Karşılaştırmalı biyoyararlılık ölçümlerinde bazı sınırlamalar ortaya çıkabilir. Bunlar

- Fizyolojik koşullar. Deneğin yaşı, ağırlığı, hastalık durumu gibi özelliklerdir.

- Deney koşulları. Deneğin beslenmesi, örnek alma zamanı v.b. idrar verileriyle çalışılıyorsa, her örnek alma sırasında, idrar kesesinin tamamen boşalamayabileceği unutulmamalıdır.

3. Göreli Biyoyararlılığı Etkileyen Faktörler :

3.1. İlaç Şeklinin Etkisi : Biyoyararlılık ilaç şekillerinde aşağıdaki sıra ile azalır.

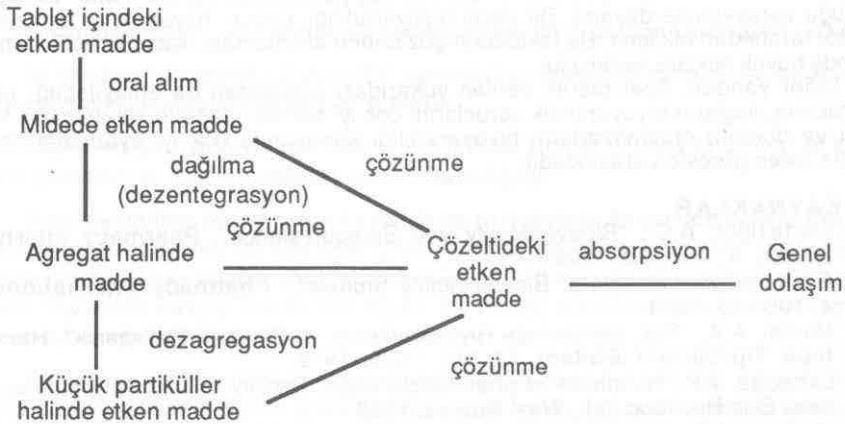
Çözeltiler > Süspansiyonlar > Kapsüller > Tabletler > Kaplanmış tabletler.

3.1.1. Çözeltiler : Mide - barsak kanalında en iyi absorplanan ilaç şekilleridir. Ancak, viskozite, kompleksleşme, misel oluşumu ve kimyasal stabilite absorpsiyonu etkiler.

3.1.2. Süspansiyonlar : Bu ilaç şekillerinde absorpsiyon hızı, çözünme hızı ile sınırlıdır. Ancak, büyük yüzey alanı, katı ilaç şekillerine kıyasla daha yüksek çözünme hızı sağlar. Süspansiyonlarda biyoyararlılığı etkileyen faktörler, partikül büyüklüğü, absorbe edilemeyen kompleks oluşumu, kristal ve viskozitedir.

3.1.3. Kapsüller : Sert kapsüllerden absorpsiyon, büyük ölçüde formülasyona bağlıdır. Partikül büyüklüğü, seyreltici ve dolgu maddelerinin cinsi, dolgu maddeleri ile etkileşme ve kristal şekli, kapsüllerden absorpsiyonu etkiler.

3.1.4. Tabletler : Tabletler, en çok kullanılan ilaç şekilleri olmakla birlikte, biyoyararlanım yönünden en çok sorun yaratan preparatlardır. Gerek formülasyon bileşenleri gerekse üretim yöntemleri biyoyararlılığı büyük ölçüde etkiler. Kompresyon basıncı, bağlayıcı cinsi ve konsantrasyonu, kaydırıcı ve dağıtıcılar, tabletin çözünme hızını etkiler.



Bir tabletin oral olarak alınmasından sonra, vücutta geçirdiği aşamalar aşağıdaki şema ile gösterilebilir.

O halde, görelî biyoyararlılık, dağılma, dezagregasyon ve çözünmeye bağlıdır. Dağılma ve dezagregasyon aşamaları, etken maddenin taşıyıcısına ve diğer yardımcı maddelere, üretim sırasında kullanılan işlemlere (karıştırma, granülasyon, kompresyon v.b.) bağlı olarak değişir.

İlacın çözünmesi ise, etken maddenin spesifik yüzey alanına, ilaç partikülleri ile temas eden çözücüdeki konsantrasyon farkına, etken maddenin kristal yapısına bağlı olarak farklılık gösterir.

Bir tablet formülasyonunda kullanılan bağlayıcılarla, fenobarbital gibi çözünmeyen maddelerin dağılma zamanı değiştirilebilir. Hidrofobik kaydırıcıların kullanılması dağılma zamanını uzatır.

Formülasyona eklenen yüzey aktif maddeler, tozların ıslanabilirliğini artırarak çözünmelerini kolaylaştırır. Örneğin, griseofulvin için sodyum lauril sülfat, spironolakton için Tween 80 kullanılarak çözünmeleri artırılmıştır.

3.1.5. Kaplanmış Tabletler : Kaplama materyali, ilaç ile biyolojik sıvı arasında ilave bir engel oluşturduğundan, preparatın dağılımı ve çözünmesini azaltıp biyoyararlılığını etkiler. Bu açıdan, film kaplı tabletler drajelerden daha fazla biyoyararlılık sağlar. Enterik tabletlerin biyoyararlılıkları ise, özellikle mide - barsak ortamından büyük ölçüde etkilenir.

3.2. Etken Maddeye Bağlı Faktörler :

3.2.1. Polimorfizm : Bir etken madde farklı kristal şekillerinde bulunabilir. Her kristal şeklin, erime derecesi, yoğunluğu, çözünürlüğü ve buna bağlı olarak da biyoyararlılığı farklı olur. Örneğin, kloramfenikolün 2 polimorfundan bir tanesi diğerine göre 10 katı fazla absorpsiyon hızına sahiptir.

3.2.2. Partikül Büyüklüğü : Bir maddenin çözünmesi, partikül büyüklüğü ile ilişkilidir. Partikül büyüklüğü arttıkça, spesifik yüzey alanı da artacağından, çözünme hızı fazlalaşır. Örneğin, mikronize toz halindeki griseofulvin, normal partikül büyüklüğündeki şekline göre, iki katı yüksek kan konsantrasyonu verir. Ancak, partikül büyüklüğünün azaltılması, her zaman absorpsiyonun artmasına yol açmaz. Ayrıca, nitrofurantoinin partikül büyüklüğü azaltılınca, toksik etkileri ortaya çıkar.

3.2.3. Çözünürlük : Az çözünen maddelerin çözünme hızları, tuz ve kompleks oluşturma, yüzey aktif madde eklenmesi gibi yöntemlerle artırılabilir.

3.3.3. Tuz Şekli : İlaçların tuz şekillerinin çözünme hızı baz veya asit şekillerine göre daha fazladır. Zayıf asidik olan novobiosinin sodyum tuzunun absorpsiyonu, serbest asit şeklinin 5 katıdır. Tolbutamidin sodyum tuzunun çözünme hızı serbest asit şeklinin 5000 katıdır.

Sonuç olarak, biyoyararlılık bir ilacın absorplanma hız ve derecesinin ölçüsüdür. Bu kavram, ilacın bazı biyolojik parametrelerinin, ilaç şeklinin klinik performansı ile ilişkili olduğu varsayımına dayanır. Bir ilacın biyoyararlılığı, birçok fizyolojik ve farmasötik faktör tarafından etkilenir. Bu faktörlerin göz önüne alınmaması, ilacın terapötik etkinliğinde büyük farklara neden olur.

Diğer yandan, özet olarak verilen yukarıdaki bilgilerden de anlaşılacağı gibi, eczacının, ilaçların biyoyararlılık sorunlarını çok iyi bilmesi, değerlendirebilmesi, hastayı ve doktoru müstahzarların biyoyararlılığı konusunda çok iyi aydınlatabilmesi başta gelen görevleri arasındadır.

KAYNAKLAR

1. Cartwright, A.C., "Bioavailability and Bioequivalence", **Pharmacy International**, 4, 196-198, 1984.
2. Grahn, A., "Design of Bioavailability Studies", **Pharmacy International**, 4, 100-103, 1984.
3. Hincal, A.A., "İlaç Şekillerinde Biyoyararlanım ve Biyolojik Eşdeğerlik", **Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni**, 12, 561 - 579, 1979.
4. Labaune, J-P., Handbook of pharmacokinetics, Toxicity Assessment of Chemicals, Ellis Horwood Ltd., West Sussex, 1989.
5. Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Publications, Inc., Illinois, 1975.