

İNTRAVENÖZ İLAÇ UYGULAMASININ FARMASÖTİK YÖNLERİ

Aşağıda sıralanan nedenlerden dolayı acil bakıma ihtiyacı olan hastalara ilaç vermenin en önemli yöntemi intravenöz uygulamadır:

- Billincini yitirmiş olan hastalar ilaçları oral yoldan alamaz
- Alimenter sistem yoluyla verilen ilaçlar kötü bir biçimde absorbe edildiğinden etkileri düzensiz olabilir
- Terapatik gerekliliklere hızlı ve dikkatli bir biçimde verilmesi gereken cevaplar sadece bolus ya da sürekli intravenöz ile sağlanabilir

Birçok hasta multibl ve kompleks intravenöz ilaç rejimlerine gereksinim duyar. Bu uygulamalar sınırlı sayıda intravenöz giriş noktaları aracılığıyla yerine getirilir. Dolayısıyla iki ya da daha fazla ilacın aynı noktadan eş zamanlı uygulanması çok sık rastlanan bir zorunluluktur.

Intravenöz ilaç uygulaması ilaçların birbirleri ya da ilaç ile onu vücuda dağıtan sistem arasındaki kimyasal ve fizyokimyasal uyumsuzlukların neden olduğu birçok riski barındırır. Bu riskleri ilacın aktive olmadan hızlı bir biçimde uygulanması, acele uygulamadan dolayı büyük ilaç parçacıklarının infüzyonu ve farmakolojik aktivitenin kaybı olarak sıralayabiliriz. Eczacılar farmasötik etkileşimlere neden olan mekanizmaları göz önünde bulundurarak daha güvenli ve etkili terapatik sonuçlara ulaşabilirler. Bu bölümün temel amacı intravenöz ilaç uygulamasında ortaya çıkan farmasötik uyumsuzlukların farklı nedenlerini açıklamak ve bunları engelleyecek stratejiler sunmaktır. Intravenöz ilaç uygulamasını ele almaya başlamadan önce eczacıların infüzyon ekipmanının

hakkında bilgi edinmeleri önemlidir:

Intravenöz İlaç Uygulaması Ekipmanı

Intravenöz ilaç uygulamasını mümkün olduğu kadar uygun ve güvenli bir biçimde yerine getirebilmek için hayli geniş bir ekipman kullanılır.

Bu ekipmanın parçaları asıl olarak plastikten yapılır fakat başka materyallerin kullanımı da mümkündür:

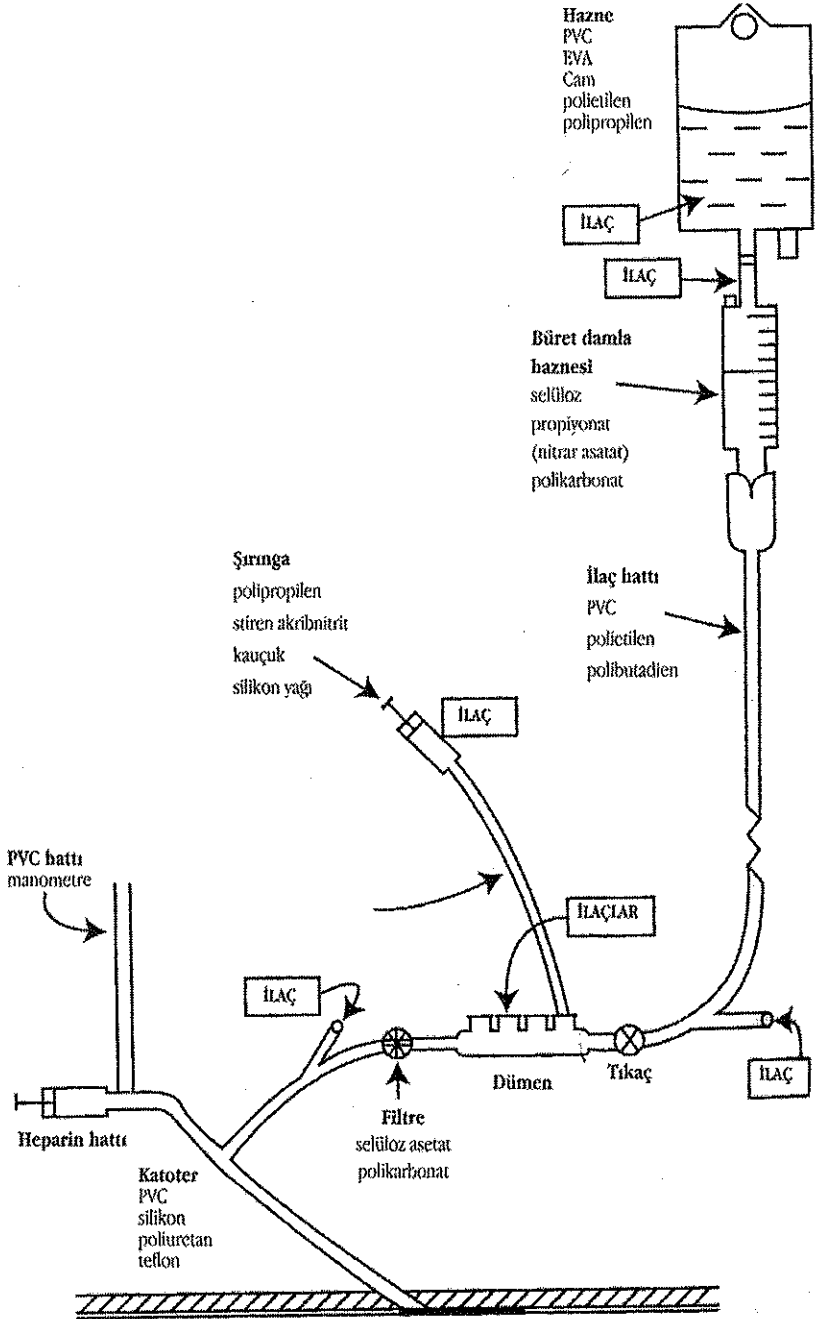
Düzenli bir uygulama için ilaçlar iki şekilde infüze edilebilir:

- Intravenöz infüzyonları ilacın katlanabilir plastik poşette veya cam şişede korunan yüksek hacimli intravenöz solüsyonuna (% 5 glukoz veya % 0.9 sodyum klorid gibi) veya büret bölmesinde tutulan infüzyon solüsyonuna eklenmesiyle hazırlanır. Uygulama infüzyon borusu aracılığıyla yapılır.
- Şırıngada tutulan konsantre solüsyon ya bolus enjeksiyon ya da şırınga pompası kullanılarak infüzyon yapılır. Bolus enjeksiyon portu, iç tıpanın Y-bölgesi konektörü veya rampa aleti kullanılarak giriş noktaları seçilir ve uygulama devam ettirilir.

Bolus enjeksiyon statik veya hareketli intravenöz solüsyona intravenöz sistem içerisindeki birçok giriş noktasından uygulanabilir.

Kullanılan ekipman intravenöz ilaç uygulamasının güvenliğini etkileyebilir. Birkaç önemli noktayı şöyle özetleyebiliriz:

- Herhangi bir çoklu ilaç karışımının koşulları infüzyon sisteminin fiziksel uzunluğu ile infüzyon sıvısı ve her bir bolus enjeksiyonunun akış



Şekil 19.1 İntravenöz ilaç uygulama cihazı. "İlaç" enjeksiyon noktalarını göstermektedir.

hızı tarafından belirlenir. Bu iki faktör hem seyrelme ve karışım hem de enjeksiyonlar arasındaki temas zamanı açısından etkilidir.

- Uygulama esnasında kimyasal reaksiyon veya ışığa maruz kalmaktan dolayı niteliği değişen ilaçlar
- Plastiklere bağlanan bazı ilaçlar: İlaç bağlanması çoğunlukla polivinil klorid (PVC) bileşenleriyle birlikte ortaya çıkar (Şekil 19.1). Bu da kan dolaşımından önce aktif ilaç kaybına neden olur.

İntravenöz Uygulamada İlaç İnstabilitesi

Uygulama esnasında ortaya çıkabilecek ilaç instabilitesinin nedenleri arasında farmakolojik aktivite kaybına yol açan kimyasal degradasyon ve/veya presipitasyona neden olan fiziksel uyumsuzluk vardır.

Kimyasal Degradasyon

Tavsiye edilen seyrelticilerin kullanılması ve bazı ilaçları fotodegradasyondan koruyacak önlemlerin alınması halinde intravenöz ilaç uygulamasında ortaya çıkan kimyasal degradasyon görece önemsiz hale gelir.

İlaç molekülünün kimyasal bozulmaya uğramasının en sık görülen nedeni hidrolisistir. Dolayısıyla su ile reaksiyona girmeye başlayan ilaçlar genel olarak yüksek vakumda dondurulup kurutularak (freze-dried) elde edilir ve rekonstitüsyon gerekir. Eğer reaksiyon pH duyarlı ise seyreltici önemli olabilir. Sadece rekonstitüsyon veya seyrelmeden hemen sonra uygulanması tavsiye edilen ampisilin ve ko-amoksiklav gibi ilaçlar hidrolis riski altındadır. Birçok ülkede uygulaması ticari olarak imkansız olsa da rekonstitüsyon sonrası tamponlama bazı ilaçların dayanıklılığını artırabilir. Bunun en iyi örneği ise benzilpenisilindir.

Fiziksel Uyumsuzluk

Yanlış intravenöz ilaç uygulamasının muhtemelen en riskli sonuçlarından bir tanesi kimyasal

presipitasyondur. İlaç çökeldikçe kabul edilemez hale gelir ve ölüml tehlikesine neden olabilecek ilaç parçacıkları vasküler sisteme infüze edilir. Çözünebilir halde olmayan herhangi bir ilaç biyolojik olarak kabul edilebilir olmadığı için presipitasyon sonucu farmakolojik aktivite kaybı ortaya çıkar.

İlaç-ilaç etkileşimi, pH, seyrelme etkileri ve tuz oluşumu gibi presipitasyonuna neden olan birçok mekanizma mevcuttur.

İlaç-İlaç Ko-presipitasyonu

Farklı bileşimdeki sahip ilaçları (baz ile asidi) karıştırmak çözünemez iyon-çifti oluşumuna neden olabilir. Her iki bileşimde iyonize halde olmalıdır ve bu da karışımın final pH'ine bağlıdır. Farklı bileşimlere sahip ilaçlardan oluşan birçok karışım uyumlu haldedir. Çözünemez iyon-çiftlerine örnek olarak gentamisin ve diğer aminoglikozidler ile sefalosporinler ve gentamisin ile heparin verilebilir. Bu tip çözünemez iyon-çiftlerinin oluşumu her iki ilacın görece konsantrasyonlarına bağlıdır ve seyrelme solüsyonlarında daha az görülür. Genel bir kural olarak bu ilaçların muhtemel karışımları uygulama esnasında çözünemez iyon-çiftleri oluşturur. Dolayısıyla aynı borudan verilmemeleri gerekir.

pH Değişimi Nedeniyle Presipitasyon

İlaçların çoğu güçsüz asitler veya bazlardır. Molekülleri göreceli olarak suda çözünebilir ve tuzları enjeksiyonlar ile sağlanır. Asid ilaçlar (penisilin, barbiturat, fentoin vb.) metal tuzlardır (genel olarak sodyum veya potasyum), bazlar ise asid tuzlardır (sülfat, hidroklorid ve nitrat).

Güçsüz asid veya bazlar olmaları itibariyle sudan teşekkül solüsyonlardaki çözünürlük bileşenin iyonize halde olmasına bağlıdır. Bunu sağlamak için gerekli pH genişliği molekülün pK değerine bağlıdır. Asid bileşenlerinde eğer pH değeri pK değerinden en az 1 birim fazlaysa iyonizasyon garantidir. Bazık ilaçlarda ise pH, pK değerinin 1 birim altında olmalıdır. Birçok asid veya baz ilacının pK değerleri 4 ile 8 arasındadır. Enjeksiyon

formülasyonları solüsyondaki ilaç için gerekli pH'ı temin edebilmek pH-düzenleyici ajan (örn. hidroklorik asid veya sodyum hidroksid) veya tampon (örn. fosfat veya sitrat) içerebilir. Formülasyonun pH değeri genellikle ürün bilgisi olarak belirtilmiştir. pH bileşenin pK değerlerinin altına ya da üstüne çıkması durumunda serbest asid veya baz presipitasyonu ortaya çıkabilir. Bu durum ya ilacın tuz formunu muhafaza eden pH uyumsuz bir enjeksiyonla karışımından dolayı ortaya çıkar ya da rekonstitüsyon veya seyrelme pH değişikliğine yol açar.

Pratik olarak pH değerleri 4'ün altında veya 9'un üstünde olan ilaçlarda yanlış pH değişiminden dolayı presipitasyon görülür. Örnek halinde seyrelse dahi fentoin, barbituratlar ve folik asid verilebilir.

Seyrelme Nedeniyle Presipitasyon

Az çözünürlüğe sahip ve tuza dönüştürülemeyen bazı ilaçlarda çözünürlük kosolvent kullanılan

enjeksiyonlar vasıtasıyla gerçekleştirilir. Bu kosolventler arasında propilin glükol, etanol ve kremoforlar bulunur. Kosolvent kullanılan enjeksiyonların listesi Tablo 19.1'de özetlenmiştir. Bu kosolventler solüsyondaki ilacı muhafaza ettiği ve bu ilaçların çoğu suda az çözünür olduğu için seyrelme esnasında kosolvent dilüle olur ve infüzyon esnasında ilacı muhafaza etme kapasitesi azalır. Eğer ilaç sudaki maksimum çözünürlüğünün altında bir konsantrasyon derecesinde dilüle olursa bileşen solüsyonda kalır. Kosolventin konsantrasyonu uygun olduğu için oluşan seyrelme penceresi seviyesi üzerinde ilaç solüsyonda kalır. Bu seviyenin altında ilaç suda çözünür. Zayıf çözünürlüğü olan ilaçlar dilüle edilirken presipitasyonu engellemek için çok dikkatli olunmalıdır. Klinik uygulamada çökelen ilaçlar arasında diazepam, trimetoprim, digoksin ve amfoterisin B vardır.

Tablo 19.1 Kosolvent içeren enjeksiyon örnekleri

İlaç	Kosolvent				
	Glikoz	Etanol	Kremoforlar	Polisorbatlar	Diğer
Amiodaron	*				*
Amfoterisin B	*	*		*	
Amsakrin					*
Diazepam	*	*			
Digoksin	*	*			
Etomidat	*			*	
Etoposid	*	*			*
Fenobarbiton	*	*			
Fentoin	*	*			
Fitomenadion				*	
Gliseril Trinitrat	*	*			
Hidralazin	*				
İzozorbit Dinitrat	*	*			
Klordiazepoksid	*				
Kotrimoksazol	*	*			
Lorazepam	*	*			
Mikonazol				*	
Multibionta					*
Nimopidin	*	*			
Paklitaksil		*		*	
Siklosporin		*		*	

Çözünemez Metal Tuz Oluşumu

Asid ilaçlar genel olarak monovalent metal tuzuna dönüşür; kalsiyum gibi divalent tuzlar genel olarak daha az çözünürlüğe sahiptir. Dolayısıyla sefalosporin veya penisilin gibi asid ilaçların Hartmann solüsyonu gibi divalent katyon içeren infüzyonlara eklenmesi kalsiyum ve magnezyum tuzu presipitasyonuna neden olur.

Presipitasyonun Diğer Nedenleri

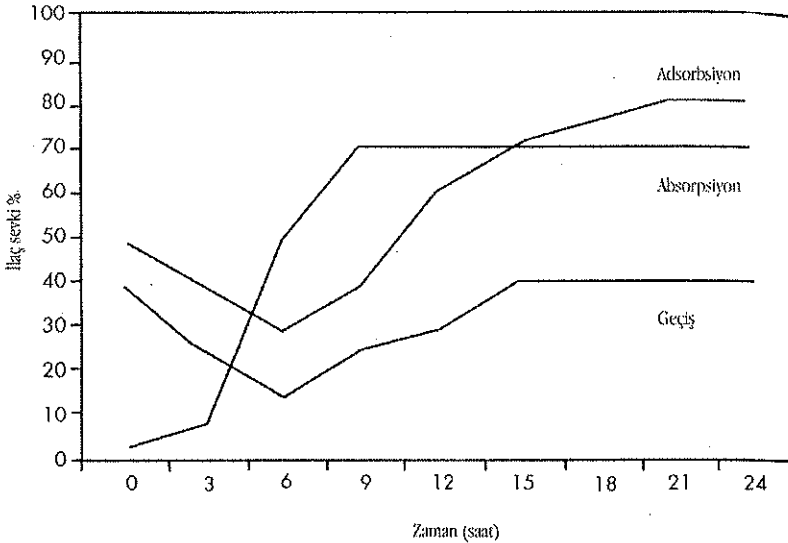
Total parenteral nutrisyon (TPN) karışımlarında kalsiyum fosfat presipitatlarının oluşumu iyi bilinen bir risktir. Ortaya çıkmasını sağlayan faktörler hayli karmaşık olmakla birlikte bazı kalsiyum fosfat tuzlarının az çözünürlüğe sahip olmasından kaynaklanır. Herhangi bir total parenteral nutrisyon (TPN) karışımına kalsiyum ve fosfat eklenmesi eczacı denetiminde yapılmalıdır. Presipitasyon oluşumunun nedeni özellikle neonatal tedavide yükselen vücut ısısının kalsiyum ve fosfat arasındaki kimyasal dengeyi etkilemesi ve infüzyonun ısınmasıdır. Özellikle pediatrik ve neonatal total parenteral nutrisyon rejimlerinde boruda presipitat oluşumu da yaygındır.

Presipitat Oluşumu

Herhangi bir kimyasal reaksiyon gibi tarif edilen mekanizmalar aracılığıyla presipitat oluşumu konsantrasyon ve zaman-bağımlıdır. Bazı presipitaller 2-3 dakika gibi kısa bir sürede aniden ortaya çıksa da çoğunun gözle görünür hale gelmesi saatler alır. Elimizde bir kurallar manzumesi bulunmasa da olası bir presipitasyon söz konusu olduğunda ilk uygulama seansı içinde infüzyonların ve uygulama borularının düzenli olarak denetlenmesi gerekir. Uygulama esnasında problem yaşandığına dair ilk işaret özellikle sonda ve eğer takılmışsa iç filtrede meydana gelen blokajdır. Bu blokaj genel olarak sonda ağzında trombus oluşumu olarak değerlendirilir fakat ilaç nedeniyle oluşan presipitasyon hızlı bir biçimde sonda lümenini de bloke edecektir.

İnfüzyon Konteynerleri ve Uygulama Sistemleri ile İlaç Etkileşimleri

Intravenöz uygulamanın yaygın problemlerinden biri plastik konteynerlere ilaç bağlanmasıdır. İnfüzyon konteynerlerinin ve uygulama sistemlerinin



Şekil 19.2 İntravenöz İlaç Uygulamasında İlaç Sorpsiyon Modelleri

üretildiği materyallerin çeşitliliği ve karmaşıklığı giderek artmaktadır. İntravenöz ilaçların konteynerlere ve uygulama sistemlerine bağlanmasına ilişkin üç mekanizma bulunmaktadır. Bağlanma mekanizmasının doğası ilacın hastaya verilme oranını ve şeklini bütün olarak etkiler.

Adsorpsiyon

Katı materyal üzerindeki yüzey bağlanma yerleri bileşen için elverişlidir ve bu yerlerin satürasyonuna yol açar. Bağlanma oranı ve satürasyon derecesi ilaç konsantrasyonuna, alete ve toplam yüzey alanına bağlıdır. İntravenöz uygulama sırasında ilaç adsorpsiyonu ilk temas periyodunda hızlı ve ciddi miktarlarda kayıplarla açığa çıkar. Bu durum bağlanma yerlerinin satürasyonunu artırır; kayıplar ise şiddeti azalarak devam eder. Daha sonra infüzyon sırasında verilen doz aniden artar.

Adsorpsiyon bir dizi katı alanlarda ortaya çıkar ve genel olarak katı fazdan ziyade ilacın bir özelliğidir. Örneğin insülin cam ve muhtemelen bütün plastiklere bağlanır. Adsorpsiyon kayıplarını azaltmak ya da engellemek için yüzey alanının hacme oranı düşürülür veya ilaç konsantrasyonu artırılarak bağlanma yerlerinin satürasyonu için gerekli miktar ilk konsantrasyonun daha küçük bir yüzdesi haline getirilir. Ayrıca uygulamanın aynı boru aracılığıyla tekrar edilmesi veya borunun ilaçla önceden satüre olması adsorpsiyonu azaltır.

Absorpsiyon

İlaç materyale nüfuz ettikten sonra ilaç solüsyonu ile katı faz arasında bir denge oluşur. Satürasyon oranı ve derecesi ilaç konsantrasyonu ve temas zamanına bağlı olmakla birlikte yüzey alanı ve katı fazın uzunluğuyla da ilişkilidir. Adsorpsiyona kıyasla ilaç kaybı çok daha yavaş olur ve satürasyon koşullarının gerçekleşmesi saatler alır. Hasta tarafından alınan doz öncelikle az olmakla birlikte kayıplar sona erene kadar yavaşça artar. Klinik uygulamada intravenöz ilaçları absorbe etmesi için kullanılan tek plastik PVC'dir. Dolayısıyla kayıpları azaltmaya yönelik stratejiler uygulama sistemlerinde PVC kullanılmamasına dönüktür.

Permeasyon

Bazı ilaçlar sadece plastik tarafından absorbe edilmez fakat plastiğin matrisinden sızar ve atmosfere karışır. Dolayısıyla kayıplar ciddi boyutlarda olabilir ve katı fazın satürasyonu tamamlanmadığı için uygulama boyunca devam edebilir. Bu süreçte % 90'a varan kayıplar gözlemlenmiştir. Burada da kullanılan tek plastik PVC'dir ve kayıpları engellemenin tek yolu PVC bileşenleri içeren ekipman kullanılmamaktır.

Klinik uygulamada tek tek kullanılan ilaç kayıplarının ne kadar olduğunu belirlemek zordur. Fakat kayıp oranları (I) ilaç, kısmen konsantrasyon ve muhtemelen araca; (II) konteyner ve uygulama sistemine (kompozisyon, hacim-yüzey alanı oranı, uygulamanın yapıldığı boru takımının uzunluğu); (iii) temas zamanına (infüzyon konteynerinde depolanma süresi ve uygulama hızı) ve (iv) ısıya bağlıdır.

Sonuç olarak mümkün olduğu sürece engellemek tercih edilmesi gereken yönelim olmalıdır. Uygulama sistemleriyle etkileşimden dolayı kayıpların gözlemlendiği ilaçların listesi kayıpları azaltma ya da engelleme stratejileriyle birlikte **Tablo 19.2'**de özetlenmiştir.

Plastikleştiricilerin Uygulama Sistemlerinden Süzülmesi

PVC'nin doğru esnekliğe ulaşabilmesi için plastikleştiricilerin biraraya getirilmesi gerekir. Kullanılan plastikleştiriciler zaman zaman toplam ağırlığın % 40'ına varabilen phthalate tuzları içerir (genellikle DEHP / Dietil Heksil Phthalate). Potansiyel olarak toksik olan phthalateler PVC çantalarından ve intravenöz ilaç formülasyonları için bazı yağlar ve sürfaktantlarla hazırlanan uygulama setlerinden ekstre edilebilir. Ekstraksiyon oranı konsantrasyona bağlı olmakla birlikte kremofor ve polisorbata gibi yüksek sürfaktant oranlarına sahip enjeksiyonlar phthalatele ekstraksiyonuna neden olur (bkz. Tablo 19.1).

Tablo 19.2 Düzenli infüzyon esnasında plastik bağlama sonucu ortaya çıkan ilaç kaybını azaltma yaklaşımları

İlaç	Bağlandığı plastik	Belliğliliği	Engelleme biçimi
Adsorpsiyon			
İnsülin	Herhangi (ayrıca cam)	+++	İnfüzyona eklenmemesine şırınga pompasıyla 1 birim/ 1 ml üzerinde verilmelidir
Sekretin			
İnterferonlar		+	Sadece bolus enjeksiyonu olarak verilmelidir
Absorpsiyon			
Diazepam	PVC	++	PVC çantaları ve setleri kullanılmamalıdır. Politilen uzatma takımları ve şırınga pompası kullanılmamalıdır (şırınga ile en az kayıp her 12 ile 24 saat içinde şırınga değiştirilmelidir)
Lignosain	PVC	+	Bağlama pH bağımlıdır ve normal klinik kullanımlarda oluşmaz.
Vارفarin, klorpromazin	PVC	+	Seyreltili olarak %5 glikoz kullanılmamalıdır (pH bağımlıdır)
Nimodipin	PVC	+++	Politilen uzatma takımları ve şırınga pompası kullanılmamalıdır
Karmustin	PVC	++	Eğer hazırlandıktan sonra hemen kullanılırsa kayıplar göreceli az olur
Permeasyon			
Nitratlar GTN, ISDN	PVC, naylon	+++	PVC çantaları ve setleri kullanılmamalıdır. Politilen uzatma takımları ve şırınga kullanılmamalıdır. Politilen ve diğer absorbe etmeyen uzatma boruları şırınga pompası ile kullanılmamalıdır.
Klormetiazol	PVC, naylon	+++	Nitratlarla aynı yöntem uygulanır

Kan ve Kan Ürünleri

İlaç gibi kan ürünlerinin de uygulaması gerekli olabilir. Kan ve kan ürünlerinin ilaçlar ve infüzyonlarla aynı borudan uygulanması çok riskli olabilir. Sondaya girmeden kan veya herhangi bir kan ürünü ile ilacın birbirine karışma ihtimalinin minimum olmasına dikkat edilmelidir. Bolus enjeksiyon portları ve birleşme yerleri mümkün olduğu kadar giriş noktalarına yakın olmalıdır. İlaçlar ve kanın karışmasının güvenli olduğuna dair çok az bulgu olmakla beraber anekdotal deneyim frusemid gibi bazı ilaçların bolus uygulamasına uyumlu olduğunu göstermektedir. pH veya tonisite ile yapılan herhangi bir enjeksiyon kan plazmasında oldukça farklı olup kan ile birlikte uygulanmamalıdır. Ayrıca kosolvent içeren ürünlerin birlikte enjektörde edilmesinden de kaçınılmalıdır.

Yağ Emülsiyonlarının Destabilizasyonu

Yağ emülsiyonları suda düşük çözünürlüğe sahip propofol ve diazepam gibi ilaçlar için kullanılır. Yağ emülsiyon formülasyonu genel olarak intravenöz nutrisyon için kullanılan ile aynıdır. Dolayısıyla emülsiyon divalent kationların kombinasyonu yüksek moleküler ağırlıklı heparin ile beraber stabilize edilebilir. Düşük moleküler ağırlıklı olanlar emülsiyonları stabilize etmezler. Emülsiyon formüllü ilaçların diğer enjeksiyonlarla karıştırılması

engellenmelidir. Ayrıca herhangi bir ilacın varlığı emülsiyonun fiziksel dayanıklılık profilini değiştirebilir. Örneğin diazepamın normal salın ile temas ettiği zaman stabilize olur. Dolayısıyla yağ emülsiyonları diğer ilaçlarla ortak borulardan uygulandığı zaman çok dikkatli olunmalıdır.

Özet

Sonuç olarak intravenöz uygulama son derece karmaşık bir konudur. Güvenli bir şekilde yapılabilmesi ve ilaçların etkili bir biçimde dağılması için farmakolojik verilere ihtiyaç vardır.

İlaçlar seyreltilmedikleri zaman dahi düzenli infüzyonlar olarak yüksek konsantrasyonla uygulanır. Bu durum genel olarak üreticilerin tavsiyelerinin aksi bir durumdur (örn. dopamin, potasyum, sodyum fusidat). İlacın uygunluğunu test etmek için öncelikle pH değerlerini kontrol etmek gerekir. Eğer kuşku uyandıran bir durum söz konusuysa kombinasyonları in vitro test etmek ve boruları düzenli olarak gözlemlemek gerekir. Ayrıca uyumsuzlukların referans olarak kullanılmak üzere eczacılara rapor edilmesi de önemlidir.

Sağlık ekibinin intravenöz ilaç uygulaması konusunda bilgi ve eğitime sahip tek üyesi eczacıdır. Bu bölümün amacı klinik uygulamanın bu önemli alanı hakkında eczacılara tavsiyeler sunmak ve onları doğru biçimde yönlendirmektir.