



KLİNİK FARMAKOKİNETİK



Anthony J. Smith ve Sri Suryawati

- Giriş • Farmakokinetik: Bir İlacın İlerleyişini Ölçümleme • İlaç Kinetiğini Değiştiren Faktörler
- Klinik Farmakokinetik, Hastaların Tedavisinde Bize Nasıl Yardım Eder?

I. GİRİŞ

Öğrenciler genellikle farmakokinetiğin zor olduğunu düşünürler. Konunun olduğundan daha zor görünmesine yol açan nedenlerden ikisi formal dil ve çok fazla denklem olmasıdır. Bu bölümde biz kasıtlı olarak formal olmayan bir dil benimsedik ve temel kavramları olabildiğince basit tutmayı amaçladık. Başarılı olduğumuzu ve iyi reçete hazırlayıcıları (prescribers) olmaya hazırlanırken bu bölümün size yardımcı olacağını umuyoruz.

Niçin amoksisilin günde dört kez, ampisilin günde üç kez, kottimokazol iki kez ve fenobarbiton günlük tek doz verilir. Neden yavaş salımlı teofilin preparatı geliştirildi ve neden günde yalnızca bir kez alınmalıdır? Niçin genelde analjezikleri tek bir doz, fakat antibiyotikleri gün içinde birbirini takip eden düzenli dozlar olarak veririz?

Eğer siz tasarlamış olsaydınız, 'ideal' bir ilaç nasıl olurdu? Bu herhalde ne için kullanıldığına bağlı olurdu. Eğer yüksek tansiyon gibi kronik bir sağlık sorununun tedavisi içinse alması kolay olmalı, enjeksiyon gerektirmemesi ve kan basıncını normal düzeye indirip yan etkilere neden olmadan orada tutması gerekir. Eğer vücutta güçlük metabolize edilseydi ya da vücuttan zor atılsaydı, bir şekilde tek bir doz verilmesi ve etkisini çok uzun süre —haftalar

ya da hatta aylar boyunca- koruyabilmesi gerekirdi ki bu hasta için evet ama çok ilaç satmak isteyen üreticiler için çok iyi olmazdı!

Baş ağrısı için bir ilaca ne dersiniz? Onun da kolay alınabilir olması, hızlı etkinlik göstermesi gerekirdi ama baş ağrısı bir kez dindirildikten sonra vücutta uzun süre kalmasına gerek olmazdı. Eğer ilaç istenmeyen ya da ters etkiler üretiyorsa vücutta kalması kesinlikle bir dezavantaj olabilirdi. Dolayısıyla bu ilaçların, ideal olarak etkisini uzun süre korumasına ihtiyaç duyulan hipertansiyon ilaçlarından farklı karakteristiklerinin olması gerekirdi.

Geçmişte klinik farmakokinetik ('ilaçların hareketi' tam olarak ilaçların içeri ve dışarı ve ayrıca vücudun bölümlerindeki hareket değerinin ölçülmesi demektir) 1970lerde kurulmadan önce dozajlara çoğunlukla deneme yanılma ile karar verildi: ilacın tepkisinin ortaya çıktığını, terapötik etkinin ölçülmesinden ve çok fazla ilaç de toksik etkilerin ortaya çıkmasından anlardınız. Vücut sıvılarında ilaç konsantrasyonlarını ölçme kabiliyeti, hasta açısından en iyi sonuçları almak için ne yolla ve ne sıklıkta ilaç verilmesi gerektiğine karar vermek üzere daha kesin bir yol ortaya çıkmasını sağladı.

Bu bölümde bir ilacın etkisinin başlangıç, süre ve boyut değerlerindeki ve ayrıca geri çekilme —ya da

vücuttan atılma- oranındaki farklılıklardan sorumlu olan faktörleri anlatacağız.

I.a. İç Ortamın Devamlılığının Korunması

Sabah uyanan ve sıcak bir kayanın üzerinde sıcaklığı içine alıp vücut ısısını hareket edebilmesi için gereken ideal dereceye yükseltmek için gerinen bir kertenkele hayal edin. Günün ilerleyen saatlerinde, kertenkele gibi sabah kendini ısıtmış, başarıyla avlanmış ve şu anda hareket etmektен ve yediklerini sindirmekten ötürü aşırı sıcaklık üreten bir yılanı gözlemleyin. Serinlemek için kendisine suyun içinde ya da yakınında serin bir yer bulmak zorundadır.

Yılan ve kertenkele gibi sürüngenler vücut ısılarını düzenleyemezler ve çevrelerinin ısısını kabul ederler (poikilotermik); bu nedenle de vücut hücrelerini ve özellikle enzim sistemlerini riske atan aşırı durumlarda yaşayamazlar. Tam tersine bizler öz ısımızı yükseltmek için titreyebilir ya da düşürmek için terleyebiliriz ve bu nedenle biz insanlar sürüngenlere göre daha geniş bir ısı aralığında etkili biçimde hareket edebiliriz.

Bunun ilaçlarla ve alınan diğer kimyasallarla ne ilgisi var ki? Tıpkı memelilerin çevresel ısıdan göreceli olarak bağımsız olmak üzere evrimleşmesi gibi biz de bu sayede yediklerimizden ve başka kaynaklardan bize geçen kimyasal maddeleri perdeleme ve filtreleme sistemi geliştirmiş bulunuyoruz.

Bitkisel ürünlere (eski ilaçların ve bugün kullanımda olan bitkisel kodeksin çoğu yabancı bitki özleridir) maruz kalıyoruz ki bunların bazılarının potansiyel olarak toksiktir ya da hayvan türünün yiyeceğidir. Tıbbi ilaçlar, vücut tarafından kendini 'yabancı' kimyasalların saldırından korumak için geliştirilen savunma mekanizmasının menziline giren kimyasallar dizisinden sadece biridir.

I.b. Hapların Riskleri

I.b.1. Midede

Tablet olarak formüle edilen ve yutulan bir ilaç düştüğünün. Onu etkileyecek ilk süreç gastrik asit (ya da diğer durumlarda bağırsaktaki yüksek pH değeri) etkisi altında tabletin çözülmesi olacaktır. Bu ilaç moleküllerini serbest bırakır ve ayrıca gastrik asit ve enzimlerin saldırısına maruz bırakır. Bazı ilaçlar gastrik asit tarafından etkisiz hale gelir ya da kimyasal değişime uğrar ve bu nedenle ağızdan alındığında göreceli olarak daha az etkilidirler. Bu da bizim savunma mekanizmamız için bir zaferken terapötik kötüleşme demektir!

Bunun en iyi bilinen örneklerinden biri benzilpenisilin (penisilin G) örneğidir. Bu penisilin ailesinin orijinal üyelerinden biridir ve çok değerli bir antibiyotik olma özelliğini korur. Ağızdan verildiğinde gastrik su tarafından hızla yok edilir. Bunun sonucu olarak, ortalama benzilpenisilin üçte biri ya da daha azı sistemik sirkülasyona geçer ve plazmada ve dokularda yüksek ve etkili konsantrasyonlar elde etmek için mideden geçmeyen bir yolla, normal olarak kas ya da damar içine enjeksiyonla verilmelidir. Penisilin G'nin kimyasal zincirinde yapılan küçük bir değişiklik onu gastrik asit hareketlerine dirençli olan penisilin V'ye (fenoksimetil-penisilin) dönüştürür ve böylece ağızdan etkili şekilde verilebilir.

Tablet midede parçalandıktan sonra ilaç molekülleri kısmen sindirilmiş yemekle ya da yemek olmaksızın gastrik suda dağılır ve normalde sadece küçük bir oranda gastrik mukozanın içine işleyerek kan dolaşımına girer; çünkü mide emilim için küçük bir alandır. İlaçlar mukozal yüzeylerde emilirler ama belirli yerlerde ne kadar ve ne hızla emildiklerini belirleyen faktörler vardır. İlk faktör grubu ilaç molekülünün kendisiyle ilgilidir.

- **Boyut.** Çoğunlukla kullanılan ilaçlar 1000 daltondan daha az moleküler ağırlığa sahiptirler ve kompleks lipidlerle ve özellikle hücre duvarındaki proteinlerle kıyaslandığında ilaçların moleküler boyutları daha küçüktür. Dolayısıyla hücre duvarını aşmada boyutları küçük bir engel oluşturur. Orta karar proteinler kadar büyük moleküller (30.000 dalton ve üzeri) duvarı aşmada daha çok güçlüklerle karşılaşır ve normalde doğrudan kan dolaşımına uygulanırlar (örn. gen transferi ve immunoglobulinler).
- **Lipitte çözünebilirlik.** Hücre duvarları esas olarak lipitleri ihtiva ettiği için, lipit içinde eriyebilen ilaçlar hücrenin içine girmekte avantaj sahibi olacaklardır. Tam tersine suda çözünmez bileşimler lipit bariyerini aşmakta çok zorlanabilirler. Lipit hücre membranında sulu gözenekler vardır ve suda çözünmeyen moleküllerin bir bölümü bu yolla karşıya geçebilir.
- **Elektik yüklenme (iyonlaştırma).** Pek çok ilaç zayıf asitler (örn. steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar) ya da bazlardır (örn. β -reseptör bloke edici ilaçlar); bu sebepten hem yüksüz hem yüklü formda bulunurlar. İlacın yüklü ya da yüksüz formdaki değeri içinde bulunduğu çevrenin pH değerine bağlıdır. Çoğu insanın midesindeki pH değeri düşüktür (2 civarındadır, yani hidrojen iyon konsantrasyonu yüksektir) ve bu durum zayıf asitlerin değil ama zayıf bazların lehinedir. Onikiparmak bağırsağında ve pankreatik bikarbonat tarafından gastrik asidin nötrleştirilmesinin ardından pH değerinin yüksek olduğu üst ince bağırsakta tam tersi durum ortaya çıkar.

Bunun önemi şudur: **yüksüz** moleküller genelde lipitlerce daha emilebilir türlerdir ve hücrenin içine girebilirler. Oysa iyonlaşmış moleküller onları 'dikenli tel' gibi kaplayan yükleri tarafından engelle-

nirler, hücre zarındaki megamoleküllerin, özellikle proteinlerin, üzerindeki yüklerle 'dügümlenirler' ve böylece geçişleri sınırlanır.

Zayıf bazik ilaçlar daha az iyonlaşacak ve bu nedenle ince bağırsakta daha kolay emilirlerken, zayıf asidik ilaçlar midede daha az iyonlaşacak ve bu nedenle midedeki zarlara daha kolayca işleyeceklerdir.

İkinci gruptaki faktörler ilacın içinde bulunduğu ortamla ilgilidir. Zar bariyerini aşmak zaman alır. Eğer hastada hızlı bağırsak hareketleriyle birlikte diyare sorunu varsa, sindirim sisteminde daha az ilaç emilebilir (genelde bu durumda oral ilaçlar tam olarak parçalanmadığı ve içeriklerini serbest bırakmadıkları için gaitada tablet parçaları görülebilir).

İb.2. İnce Bağırsakta

Pilor (mide kapısı) yoluyla onikiparmak bağırsağına gastrik boşaltma sıradaki diğer önemli olaydır. Bu midede ne olduğuna bağlı olarak hızla ya da 1-2 saat içinde gerçekleşebilir. Böylece yemekten önce veya yemekle birlikte alınmasına göre oral ilacın etkisi gecikebilir ya da hızlanabilir.

Bir kere alkalın ortamıyla birlikte ilaç onikiparmak bağırsağında yeni engellerle karşılaşır. Eğer ilaç küçük protein ya da peptid ise sindirim enzimlerinin etkilerine maruz kalabilir; örneğin enzimler peptidazlar onu etkisini yitirecek kadar küçük parçalara ayırabilirler.

Pankreas β -hücreleri tarafından üretilen doğal bir hormon olan insülin buna örnek gösterilebilir. Disülfür bağlarla birleşmiş iki peptid zincirinden oluşur. Moleküler ağırlığı 5800 dalton civarında büyük bir moleküldür. Ağızdan alınırsa (ki böylesi ona bağımlı olan diyabet hastaları için enjeksiyona nazaran daha iyi bir alternatif olurdu) gastrik asidin saldırısında zarar görmezdi ama ince bağırsakta bir

çeşit peptit olarak görüneceğinden sindirim enzimlerinin hedefi olurdu. İnsülini enzim saldırısından 'korumak' için, ('lipozomlar' elde etmek için) yağ moleküllerine sarmak ve burun içinden vermek de dahil olmak üzere her türlü girişimde bulunuldu. Şu ana kadar bu stratejilerle çok az başarı elde edilebildi ve bağırsak savunma mekanizması galibiyetini korudu.

Eğer ilacımız geniş emici yüzeyi olan ince bağırsağa ulaşırsa emilmek için iyi bir şans yakalamış olur -tabii iletken bağırsak hücrelerinin mukozal yüzeyinden geçebilirse. Yukarıda gördüğümüz gibi küçük moleküller ağırlıktaysa ve yağ içinde kolay çözülebiliyorsa, ilaç molekülleri bağırsak bariyerini kolayca geçebilir: örneğin steroid hormonlar ve prednizalon gibi onun sentetik analogları. Yine de eğer suda çözülebilirse ve özellikle bağırsağın lumenlerinde yüklü molekül olarak bulunursa geçişi çok zor olabilir.

Gentamisin, tobramisin ve neomisini de içine alan ve aminoglikosidler olarak adlandırılan antibiyotik ailesi burada iyi bir örnek olur. Bunların ilk ikisi Gram-negatif bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Tüm bu ilaç molekülleri oldukça karmaşık bir kimyasal yapıya sahiptirler ve 'polikasyonlar' olarak bilinirler; yani molekülde bölünmenin büyük ve elektrik yüklü kalıntılar bırakarak gerçekleşeceği çeşitli alanlar vardır. Ek olarak, bunların hepsi suda çözünebilir yapıdadır ve bunların bağırsağın mukozal hücrelerini geçmekte ve plazmada yeterli konsantrasyonlar oluşturmakta zorlanmalarını bekleriz. Bu nedenle gentamisin ve tobramisin etkili olması için parenteral (sindirim sisteminden ayrı) olarak, damar yoluyla verilmelidir. Bir kez daha kimyasalları köşeye sıkıştıran savunma mekanizması başarılı oldu.

Yine de bu durum tersine ve lehimize çevrilebilir. Örneğin, eğer bir aminoglikosit antibiyotikin sindirim sisteminde emilimi yetersizse, oral dozun büyük bölümü orada kalır ve sindirim sistemi enfeksiyonlarında kullanılabilir.

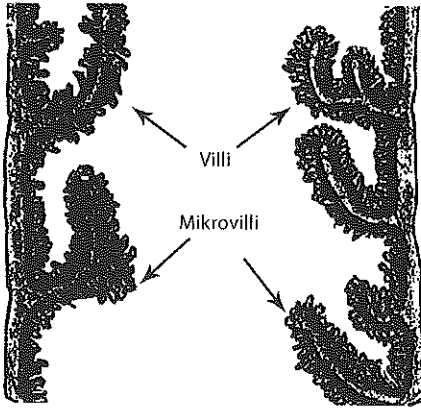
En az emilen aminoglikositlerden biri ve karaciğer bozukluklarının tedavisinde kullanılan oral bir ilaç olan neomisin (çünkü lokal hareket eder ve kalın bağırsaktaki bakteri yükünü azaltır) iyi bir örnektir. Sindirim sistemindeki patolojiyi yok etmek için kullanılan, yaygın kullanılan bir antihelmintik olan pirantel pamoate bir ilacın yetersiz emilmesinden yararlanma konusunda başka bir örnektir. Bu durumda ilaç yuvarlak kurt, kancalı kurt ve kul kurdu gibi bağırsak parazitlerini yok eder.

Yetersiz lipitte çözünürlüğüne sahip moleküllerin ince bağırsak mukozasından geçmesine yardım edebilecek fizyolojik mekanizmalardan biri de aktif nakil yöntemidir: moleküller genelde iletken moleküllerin üzerine 'binerek' ve hücre sel enerjinin harcanması sayesinde hareket ederek zarın diğer tarafına geçerler.

Levodopa bir anlamda gerçek bir ilaç değildir, çünkü dopamin, noradrenalin ve adrenalin gibi biyolojik olarak aktif katekolaminlerin öncüsü olarak normalde vücutta bulunan bir amino asittir. Yine de yeterli miktarda büyük dozlar olarak verildiğinde (hareket bozukluğu olan Parkinson hastalarında görülmeye değer, yararlı etkileri olan) dopamine dönüşmek ve dopamin konsantrasyonunu arttırmak için beyne nüfuz eder. Levodopa bir amino asittir ve ince bağırsakta bulunan amino asitler için aktif nakil sistemini kullanır. Pek lipitte çözünebilirliği olmasa da bu yolla kan plazmasında etkili konsantrasyonlar oluşturur. Yine de bu aktif nakil sistemini kullanabilme yeteneği aynı zamanda sindirilen yemeklerin

içindeki aminoasitlerle yarışmak zorunda kalabileceği anlamına gelir. Levodopayı yemeklerle birlikte vermek emilimini %30 kadar azaltabilir.

İnce bağırsağın iç yüzeyi pürüzsüz ve düz değil, bağırsak boşluğuna doğru uzanan vilüs denilen çok sayıda parmaklı çıkıntılar nedeniyle buruşuktur. Mikroskop altına vilüslere baktığımızda (Bkz. Şekil 10.1) görürüz ki onların üzerinde de küçük parmaklı çıkıntılar vardır ve bunlara mikrovilüsler denir. Bunun sonucunda (uzunluğu normalde sadece 300 cm, ölüm sonrası gevşemiş durumdaysa 6-7 m olan) ince bağırsağın yüzeyinin 250 m²'lik bir alana sahip olduğu tahmin edilir. Öncelikle besinleri emmek için tasarlandığı çok açıktır ki aynı zamanda ağızdan alınan pek çok ilacın da emildiği yer burasıdır.



Şekil 10.1 Bağırsaktan boylanmasına kesit. Bağırsağın yüzeyinde çıkıntı yapan vilüsler ve mikrovilüsler.

Ayrıca bu emilim sürecinde geniş bir güvenlik marjı vardır. Cerrahi operasyonla ince bağırsaklarının önemli bir bölümü alınmış olan hastalar genelde yemeklerin ve oral ilaçların yeterli miktarının emilimini sağlayabilirler. Aslında yemek (ya da ilaç) emiliminde dikkate değer bir etkisi olması için ince bağırsağın %50'sinin kaybedilmiş olması gerektiği tahmin edilir.

Şimdi bir an için, potansiyel olarak toksik bir madde kazayla ya da kasıtlı olarak yüksek dozda alındığında ne olacağını düşünün. Olması beklenen ilk şey hastanın kusması ve bu yolla maddenin büyük bölümünü atmasıdır. Eğer bu kendiliğinden olmazsa, pek çok durumun tedavisinde bir mide tüpü yardımıyla midenin boşaltılması iyi bir yaklaşım olur. Aslında gastrik boşaltma genelde dakikalar içinde gerçekleşmezse tedavi edici ekibe ilacın bir kısmını mideden çıkarmak için çok az zaman kalır. (Aynı sebeple, eğer yüksek doz, diyelim ki, 5 saat önce alındıysa mide tüpüyle müdahale etmek pek anlamlı olmaz, çünkü midedekiler genelde ince bağırsağa boşaltılmış ve tüpün ulaşamayacağı bir yerde olur). Eğer ilacın bir kısmı ya da çoğu zaten piloru (mide kapısı) aşmış ve ince bağırsağa geçmişse, ilaçların büyük kısmının emilmiş olacağını ve müdahalenin anlamsız olacağını düşünmeliyiz. Karşı önlem almak kesinlikle daha mantıklıdır. Tek doz ya da çok doz olarak ağızdan alınan 50 g. aktif kömür geniş yüzey alanıyla birlikte milyonlarca kömür partikülü sağlar; çok sayıda ilacı yüzeye çeker ve böylece sistemik dolaşıma geçecek ilaç miktarını sınırlamak üzere ince bağırsakla 'yarışır'.

İnce bağırsakta ilacı etkileyebilecek bir tehlike daha vardır. Karaciğerde ilacı metabolize eden enzimler olmasına rağmen, bu enzimler ince bağırsak hücreleri de dahil olmak üzere vücuttaki pek çok hücrede bulunurlar. Anjini tedavisinde kullanılan nitratlar gibi bazı ilaçlar esasen kan damarlarında hedef alanlardaki aktif ilacın miktarını azaltan sindirim duvarında metabolize edilirler.

Tıbbi ilacımıza ve onun vücut savunmasını geçmek için ilerleyişine dönelim. İlacın ince bağırsağa başarıyla geçtiğini ve böylece iki zorlu yoldan birini alabileceğini varsayalım. Eğer vilüslerin lenfatik damarları yoluyla lenfatik sisteme girerse, karaciğere

gitmekten kaçınabilir ve kendini önce göğüs kanında ve sonuçta toplardamar dolaşımında bulabilir. İnsanda bu sürecin uzunluğunu ölçmek çok zordur ama hayvan deneyleri ilaçların küçük bölümünün bağırsakta emildiğini göstermiştir. Emilen ilacın büyük bölümü bağırsağı boşaltan damarlara, hepatic portal sistemi oluşturmak için bir araya gelen mezenterik sisteme ve sonunda hepatic portal damara geçer.

1.b.3. Karaciğer

İlacımız için son tehlike ve sistemik dolaşıma ulaşmadan ve hedef alanlara dağıtılmadan önceki tek engel karaciğerdir. Karaciğer bir nöbetçi gibidir ve dolaşıma ulaşma çabasında olan herhangi bir kimyasal molekül için zorlu bir tehdit oluşturur. Besinleri ve ilaçları portal toplar damarındaki kandan özümsemek için karaciğer çok etken bir mekanizmaya sahiptir. Bitkisel ve hayvansal proteinlerin sindiriminden türeyen amino asitleri uzaklaştırır ve onları bizim kendi insan proteinlerimizde yeniden inşa eder. Ayrıca bizim tedavide kullandığımız ilaçların çoğunu kabul eder ve bunu kişiye göre değişen pek çok yolla yapabilir.

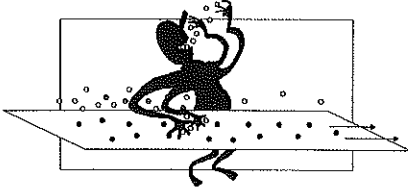
Örneğin en eski β -engelleyici ilaç olan ve halen yaygın olarak kullanılan propranolol, 'ilk geçiş' sırasında karaciğer tarafından değişken olarak emilebilir. Bazı insanların karaciğeri portal toplardamar kanında sunulan ilacın sadece %10'unu uzaklaştırabilirken, bazılarında bu oran %90'ı bulur ve aynı plazma konsantrasyonunu sağlamak için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulur. Dışardan hasta kliniğinde oturup aldıkları dozları karşılaştıran ve daha fazla oral doz alanın hastalığının daha ciddi olduğu sonucuna vatan hastalar duymuştuk. Sonuçta birinin daha az, diğerrinin daha çok hepatic emilimi olduğunu ve her iki durumda da ilacın konsantrasyonunun hemen hemen aynı olduğunu açıklamak zordur. Burada karaciğerin farklı ilaçları nasıl uzaklaştırdı-

ğını belirleyen iki önemli faktör ortaya çıkar. Eğer ilaç yeterli yüksek oranda sunulursa, göreceli olarak kolaylıkla emdirilebileceği bir kimyasal yöntemle pek çoğu kabul edilir. Bu durumda temizleme oranını belirleyen karaciğerin ilacı portal toplardamar kanından temizleme kapasitesidir. Eğer bu kapasite aşırı düzeyde ise fazladan ilaç kabul edilmez ve ilaç karaciğerden geçerek sistemik dolaşıma değişme-den aktarılır.

Bazı durumlarda karaciğerin ilacı temizleme kapasitesi öyle yüksektir ki alınacak miktarı belirleyen portal kanda karaciğere sunulan ilaç miktarıdır. Eğer akış azaltılmışsa daha az ilaç uzaklaştırılır ve eğer akış yüksekse daha çoğu dışarı atılır. Bu durumda belirleyici faktör kapasite değil, karaciğere kan akışıdır.

Bunu basit bir yolla örnekmek için pinpon topları taşıyan bir taşıyıcı bant hayal edin! Ayrıca topları taşıyıcıdan kapıp uzaklaştıran bir mekanizma düşünün; örneğin bir robot olabilir (Bkz. Şekil 10.2). Hareket eden taşıyıcı bantı karaciğere kan akışı olarak düşünün, robotun kollarını da karaciğerin alım mekanizması olarak düşünün. Robotun kolları sahip olduğu maksimum hızı aşamaz ve bu nedenle toplar onun iki katı hızla gelirse ancak topların yarısı uzaklaştırılabilir (%50 çıkarma). Eğer bantın hızı dörtte birine indirilirse kollar bütün topları temizleyecek zamanı bulur (%100 çıkarma). Eğer kollar bant ne kadar hızlı giderse gitsin bütün topları temizleyebilecek kadar yeterliyse, o zaman kaç tane topun uzaklaştırıldığını belirleyen bant hızıdır (kan akımı).

Terapötik ilaçları düşünürsek bazılarının hepatic temizliğini belirleyen bu organın iç kapasitesiyken, bazıları karaciğere olan kan akımına daha bağlıdır. Bu sadece teorik bir fikir midir yoksa uygulamada yeri var mıdır?

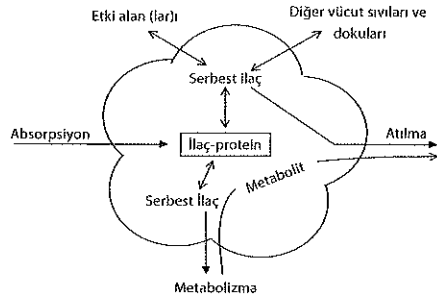


Şekil 10.2 Karaciğerin ilaçları plazmadan temizleme yeteneğini belirleyen molekülleri alımı kapasitesi ve taşıma oranıdır (taşıyıcı bantın hızı)

Kalp rahatsızlığı olan bir hastada ciddi ve olağan dışı kalp ritmi, yani ventriküler taşikardi ortaya çıktı ve bunun damar içine lignokain (lidokain olarak da bilinir) verilerek tedavi edilmesine karar verildi. Hastaya plazma konsantrasyonunu 2mg/l yükseltmesi tasarlanarak yükü bir doz verildi ve sonra bu konsantrasyonu korumak amacıyla sabit oranda damar içi enjeksiyon yapıldı. Yaklaşık bir saat içinde hastada titreme ve ardından kısa süreli genel kasılma gözlemlendi (epilepsi nöbeti). Plazmadaki lignokain konsantrasyonunun 8mg/l (arzu edilen tedavi aralığı 1-5 mg/l) olduğu bulundu. Lignokainin karaciğer tarafından temizlenmesinde akımın rolü yoktur. Kalp rahatsızlığı durumunda kalp verimi çok düşük olabilir ve bu nedenle hem karaciğer lobu hem de portal toplardamar yoluyla hepatik kan akımı da düşüktür. Bu da ilacın kandan daha az atılması ve lignokainin yüksek plazma konsantrasyonu merkezi sinir sisteminde zehirlenmeye yol açacak kadar birikmesi anlamına gelir.

Şimdiye kadar ilaç molekülümüz farkli olaylardan zarar görmüş olabilir. Eğer tablet midede ya da bağırsakta çözülmediyse, halen diğer moleküller ve yardımcı maddeler ile bağlı olabilir ve sonuçta değişikliğe uğramamış, belki biraz aşınmış halde gaitada çıkabilir. Eğer tablet eridiyse ama bir sebepten mide boşalmadıysa, molekül gastrik su havuzunda oturmuş pilorun gevşemesini bekliyor olabilir. Piloru

geçtiyse sindirim sistemindeki enzimlerin saldırısına uğramış, bağırsak duvarında metabolize edilmiş ya da nakil sisteminde bir yer bulabilmek için başarısızca yarışıyor olabilir. Eğer emildiyse karaciğer hücrelerine alınmış ve metabolite dönüştürülmüş (ki farmakolojik olarak aktif ya da durgun ya da belki toksik hale gelmiş olabilir) ve bağırsaklara geri dönüş için safrada ya da idrarla atılmak için böbreklerde olabilir (Bkz. Şekil 10.3). Dolayısıyla pek çok ilaçta bir oral doz ancak belli bir oranda dolaşıma ulaşabilir ve etkisini ortaya çıkarmayı becerebilir.



Şekil 10.3 İlaçların kan dolaşımında emilimi, dağılımı ve eliminasyonu

Biz bu orana ilacın oral biyoyararlanımı deriz ve normalde alınan oral dozun yüzdesi olarak ifade ederiz. Biyoyararlanım ilaç molekülünün fizikokimyasal özelliklerine ve ilacı alan kişinin karakteristik özelliklerine göre değişir. Yine de standart koşullarda bir grup insan üzerinde ölçüldüğünde verilen ilacın genel biyoyararlanımı tanımlanabilir ve ölçülebilir ve sonuçta grup için ortalama rakam olarak biyoyararlanım yüzdesi açıklanabilir. Klinik farmakolojiyle ilgili pek çok ders kitabında bulunan 'Oral Biyoyararlanım Tablosu'nu bu yolla elde ederiz. Biyoyararlanım sonuçta ölçüldüğü koşullara göre değişecektir ama gene de Bölüm II'de tartışacağımız pratik sonuçları olan yararlı bir kavramdır.

Oral biyoyararlanım derecesine örnek olarak, antikoagülant feniton ya da steroid alerji ilaçları gibi lipitte kolay çözünürlüğe sahip bir ilaç normalde %90'dan daha fazla oral biyoyararlanıma sahipken, antibiyotik niomisin gibi lipitte çözünürlüğü olmayan bir ilacın oral biyoyararlanım oranı %1'den daha düşüktür.

1.b.4. Kan Dolaşımında

Karaciğerden bir kez geçtikten sonra ilaç kan plazmasına taşınır. Çeşitli miktarlarda kandaki diğer hücrelere idrak eder.

Antimalaryal ilaç klorokin plazmada konsantrasyon oluşturana kadar kırmızı hücrelere 200 kereye kadar sunulabilir. Dolaşan plazmodyum parazitleri kırmızı hücrelere büyük oranda yerleşirken, ilacı etkili bir antimalaryal yapan faktörlerden biridir bu.

Bir çok ilaçta onları plazmadaki proteinlere bağlayan bazı bağlayıcılar vardır. Asidik tipte olan ilaçlar (örneğin, antikoagülant feniton, antikoagülant varfarin, steroid alerji ilaçları gibi) plazmadaki albumine bağlanırken bazı temel ilaçlar (β -reseptör engelleyici ilaçlar, lokal anestezi ilaçları) α -1 asit glikoproteinlere bağlanırlar. Ayrıca lipoproteinler de bazı ilaçların önemli miktarlarını bağlarlar. Büyük moleküllere bağlanmanın önemi şudur ki yüksek oranda bağlı bir ilacın özgür konsantrasyonu plazmadaki total miktarla kıyaslandığında çok küçük olabilir. Örneğin varfarin normalde plazmadaki albümine %99 bağlıdır ve sadece %1'i bağlanmamış olur. Farmakolojik açıdan ilaç-reseptörü konumunda aktif olan da bağlanmamış kısımdır.

Dolaşımdaki protein konsantrasyonlarının çok düşük olduğu ciddi beslenme bozukluğu, üremi ve gebelik durumlarında, bağlı ve özgür formlar arasında ilacın dağıtımını değiştirir ve tedavi sürecini

izlerken ilacın özgür konsantrasyonunu laboratuvar ortamında ölçmek gerekebilir. Oysa bunun yapılması ancak uzmanlaşmış merkezlerde, hatta gelişmiş ülkelerde mümkün olabilir, genellikle başka yerlerde mümkün değildir.

İlaç molekülünün –kalbe, beyne, bronşlara vs.- hedef organa ulaştığını, farmakolojik etkisini üretmek üzere reseptörüne bağlandığını, (muhtemelen endojen ligant tarafından yeri değiştirilerek –örneğin, β -reseptör ilacın noradrenalin/adrenalin tarafından yerinin değiştirilmesi gibi) reseptörden ayrıldığını ve bir kez daha plazmaya geri döndüğünü varsayalım.

1.b.5. Son Adımlar

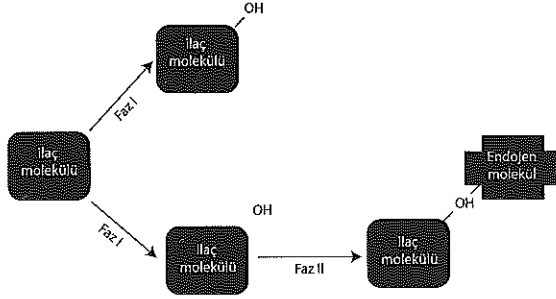
Bu yolculuktaki son adımlar nelerdir? Bir çok ilaç için iki yol seçeneği vardır. Eğer ilaç molekülü suda kolayca çözünebiliyorsa ilk etapta vücuda girmekte zorlanabilir ve bir şekilde emilimini kolaylaştırabilir. Ama böbrekler yoluyla dışarı çıkmak daha kolay bir süreçtir. Bir kere glomerül içinde suda çözünebilir bir ilaç büyük güçlüklerle karşılaşmaz. Suyu benzeyen idrarın içinde eriyen ilaç nefronun lümenlerini kaplayan hücrelerin lipit membranları içinde geri dağılıma eğiliminde olmaz.

Yukarıda gördüğümüz üzere, antibiyotik gentamisin oral yoldan vücuda girmesi öyle zordur ki enjeksiyonla verilmesi gerekir. Bu zorluk kısmen onun suda çözünebilirliğinden ileri gelir. Diğer yandan normal böbrekten kolayca geçer ve renal tübülün hücreleri tarafından fiilen değişikliğe uğramaz; ne gizlenir ne de tekrar emilir. Aslında gentamisinin renal temizliğini ölçmek glomerül fonksiyonun göstergesi (glomerül filtrasyon değeri) olarak daha geleneksel olan göstergelerden inülin kadar iyidir. Oysa yaygın olarak kullanılan pek çok ilaç ki özellikle (çok yağlı!) beynimizde etkili olan antipsikotik,

sedatif ve hipnotik ilaçlar lipitte çok kolay çözünürlürl. Bir kere hedef bölgelerinden uzaklaşınca tekrar hücre içinden geri dönmek eğilimindedirler ve suda ya da idrarda erime olasılığı pek yoktur. Aslında glomerül tarafından filtre edilirse ve edildiklerinde nefronun hücrelerine geri yayılmaları ve dolaşıma katılmaları daha olasıdır. Bir bakıma davranış olarak bu bölümün başında sözünü ettiğimiz bir kez verildikten sonra tekrarlanmasına gerek olmayan efsanevi ilaçlara daha yakındırlar.

Açıkça aslında dolaşıp durmayı sürdürmezler ve etkiyi sürdürmek için dozları tekrar etmemiz gerekir. Peki nasıl temizlenirler? Yine normalde vücudumuza alınan ya da vücudumuzda üretilen lipitte çözünebilir molekülleri ele alan kimyasal mekanizmalara 'binerler' bu moleküller. Bu sistemler farmasötik endüstriyi ya da onun 20. yüzyılın başlarındaki ürünlerini beklemek için tasarlanmamışlardır; fakat daha önce gördüğümüz gibi kimyasal homeostazı sürdüren ve vücudumuzun iç ortamını kimyasal zararlardan koruyan temel koruyucu yollardır. Bu enzimatik sistemin en büyük konsantrasyonu kimyasal gözcü olan karaciğerde bulunur, fakat katalize ettikleri metabolik yöntem böbrek, akciğer ve plasmanta gibi diğer pek çok organda da bulunur.

Basitleştirecek olursak düzgün endoplazmik retikulumun mikrozomlarında ya da karaciğer hücrelerinin sitozolunda ilaçları metabolize eden iki tür enzimatik süreç ortaya çıkar. 'Faz I' denilen ilk reaksiyonlar genelde oksidasyon yoluyla ilaç molekülünün küçük bir bölümünü ekleyebilir ya da düşürebilir. Bu kendiliğinde suda daha kolay çözünür bir ürün yapabilir ama daha yaygın olarak glukuronid



Şekil 10.4 Faz I ilaç molekülüne küçük bir reaktif bölüm ekler ve Faz II Faz I'de oluşan metaboliti karaciğer hücrelerinde zaten var olan endojen molekülle birleştirir.

ve sülfat gibi tuzları oluşturmak için değiştirilmiş ilacın karaciğer hücrelerinde zaten var olan bileşenlerle eşleştirildiği (birleştirildiği ya da 'evlendirildiği') ikinci adım yani 'Faz II' süreci gereklidir (Bkz. Şekil 10.4).

Suda çözünür olarak birleştirilmiş ürünler safra ve gaita ya da böbrekler yoluyla vücuttan çok daha kolay kaybolurlar. Böbrekler tarafından hemen hemen hiç değiştirilmeden suda çözünür gentamisin ve penisilin ile şizofreninin yönetiminde kullanılan ilk etkili antipsikotik ilaçlardan biri olan lipitte çözünür klorpromizini karşılaştırm. Klorpromizini en az on tane metabolik ürüne sahiptir ve bunların bir kaç ana molekülün oksitleyici formlarının glukuronid bileşikleridir.

İlacın 'ilerleyişinin' öyküsü Şekil 10.5'te özetlenir ama tıbbi ilaçlar her zaman ağızdan verilmezler. Eğer ilaç aşağıdaki yollardan verilseydi Şekil 10.5'te nasıl değişiklikler yapmak gerekirdi siz düşünün:

- Lokal olarak, örneğin göz damlası;
- Deri altına ya da kas içine enjekte edilerek;
- Transdermal yama olarak (bu yolla ilaç deriden emilir);

- Dil altı uygulama olarak (ağzın içindeki mukoz membran yoluyla emilecek şekilde tasarlanmış preparatın içinde);
- Damar içi enjeksiyon olarak;
- Vajinal ya da rektal fitil olarak;
- İnhalasyon yoluyla, örneğin astımda kullanılan salbutamol.

Vücudun kimyasal savunmaları farklı yollardan verilen ilaçlara nasıl tepki verirler acaba? Acaba bu yollardan herhangi biri yukarıda söz ettiğimiz kimyasal savunmalardan bazılarını ya da hepsini aşabilir mi? İlaç nasıl yolculuk ederdi? Bu yollardan her birinin nasıl avantajları ve dezavantajları vardır? (Bu bölümde daha sonra bu düşüncelerden bazılarına geri döneceğiz)

Şimdiki bölüm size oral bir ilacın etki alanına ulaşırken bazı vücut fonksiyonlarından nasıl etkilendiğine

ve sonuçta vücuttan nasıl temizlendiğine dair kısa ve genel bir açıklama yaptı. Bu kavramların çoğuna ileride daha detaylı bakacağız.

Farmakokinetik basit olarak bu süreçlerin değerlerinin incelenmesidir ve ilaçlarımızdan en iyi etkiyi almak için ne kadar, ne sıklıkta ve ne yolla ilaç vereceğimize karar vermek için gereken esasları oluşturur. Ayrıca dozlama kararlarını değiştirebilecek yaş, cinsiyet, hastalık ve diğer faktörleri de göz önünde tutar.

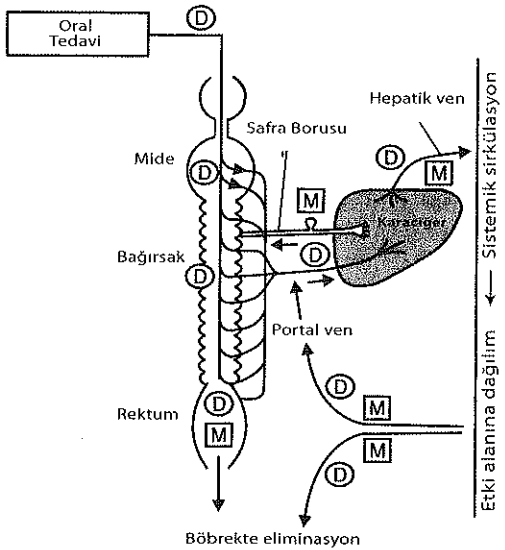
II. FARMAKOKİNETİK:

BİR İLACIN ÖLÇÜLENMESİ

Şu ana karşılaştığımız, ilacın vücuda alındığı yolu etkileyen tüm mekanizmalar bir büyük nedenden ötürü önemliler: belli bir zamanda vücudun ilaç tarafından etkilenecek noktasına (ilacın etki alanı)

ne kadar ilaç verileceğini belirlemek üzere bu mekanizmaların hepsi birlikte çalışırlar. Yaygın olarak bu mekanizma belirli hücrelerdeki ve organlardaki reseptör alanındadır ve buradaki konsantrasyon genelde kan plazmasındaki konsantrasyon oranıyla yakından ilişkili olacaktır.

Yıllar önce beyin ameliyatına giren epilepsi hastalarında yapılan deneylerde küçük beyine biyopsi yapıldı. Hem beyin dokusunda hem de eş zamanlı olarak toplardamardan çekilen kandaki antikonvülzan ilaç konsantrasyonu ölçüldü. Fenobarbiton ve fenotoin adlı ilaçların plazmadaki ve beyindeki konsantrasyonları arasında doğrusal bir



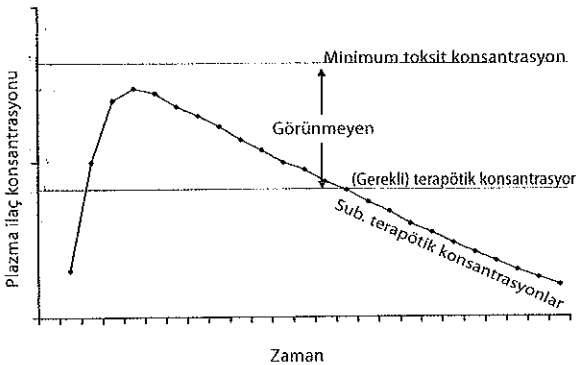
Şekil 10.5 Oral yoldan alınan ilacın emilimi (D, ilaç; M, metabolite)

korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu antikonvülzanların plazma konsantrasyonlarının beyindeki konsantrasyonlarını ve dolayısıyla muhtemelen beyindeki reseptör alandaki konsantrasyonlarını da yansıtabileceğini ortaya çıkardı.

Etkin alandaki ilacın çok azı terapötik iyileşme doğurmaz, fazlasıyla toksik etkilerin ortaya çıkmasına sebep olabilir. Bu nedenle genelde toksisite yaratmadan istenen etkinin elde edildiği bir plazma konsantrasyonu genişliği vardır. Buna genelde 'terapötik pencere' ya da terapötik genişlik denir (Bkz. Şekil 10.6).

Eğer yukarıda bahsettiğimiz tüm mekanizmalar aynı anda çalışıyor olsaydı, bunları nasıl ölçtük ve bize gerekli olan plazma konsantrasyonunu verecek dozaj planını nasıl tasarladık ve gerekliyse eğer bir süre daha nasıl korurduk?

Temel merkezi düşünce şudur ki herhangi bir maddenin, bir ilacın veya glikoz, kolesterol gibi endojen bileşiklerin plazma konsantrasyonları belirleyen sadece üç faktör vardır:



Şekil 10.6 Plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi terapötik pencereyi gösterir

- plazmaya *girdi* değeri;
- plazmadan *kayıp* değeri;
- dağıtıldığı *bacım*.

Eğer girdi artarsa, kayıp azalır veya dağıtıldığı hacim küçülürse, bunu takiben her maddenin plazma konsantrasyonunda *artış* olacaktır. Tam tersi eğer girdi azalır, kayıp artarsa ve maddenin dağıtıldığı hacim genişlerse plazma konsantrasyonunda *düşme* ortaya çıkacaktır. Bu değişkenleri herhangi bir kişi ve ilaç için nasıl ölçebiliriz?

1. bölümde bu süreçleri etkileyebilecek mekanizmalara baktık ama onları bu şekilde gruplandırmadık. Gruplandırsak oral bir ilacın *plazmaya girme değerinin* şunlara bağlı olduğunu görürüz:

- formülasyonun (tablet/kapsül) gastrik ya da duodenum su içinde çözünme hızı;
- gastrik boşaltma hızı;
- bağırsak duvarından portal toplardamar sistemine alım hızı;
- ilaçların karaciğerden sistemik dolaşıma geçiş hızı.

Bunlar ölçülebilir mi? Tablet erimesi laboratuvar-

da 37°C'de gastrik suya veya bağırsak suyuna benzeyen bir solüsyonun içinde bırakılarak ölçülebilir. Bir ilaç preparatının midede veya bağırsakta aktif ilacı özgür bırakmak üzere çözüleceğinden emin olmak için farmasötik endüstri bu yöntemi kullanır.

X-ray görüntüleme yoluyla ya da radyoaktif gösterge maddenin mideden dışarı radyo-

aktif sayımı (sintigrafi) kullanarak geçişle gastrik boşaltma ölçülebilir ama bu teknikleri sadece araştırma araçları olarak yararlıdır. İnsan bağırsağından ya da karaciğerden ilaç transferinin ölçümü çok daha zordur ama imkansız değildir.

Açıkça rutin klinik uygulamada oral ya da parenteral ilaç verilmesinden sonra ilacın plazmaya ne hızda girdiğini ölçmek için bu tür teknikleri kullanamayız. İlaç kaybını ölçmede de benzer argümanlar uygulanır: eğer sadece böbrek yoluyla ise nispeten kolaydır ama eğer biliyer sistem yoluyla gerçekleşen kaybın da ölçülmesi gerekiyorsa çok zordur. Gaitadaki ilaç kaybını ölçmek de 2-3 günlük gaitanın birleştirilmesi ve harmanlanmasını, içindeki ilacın çözücülerle ya da ilaç radyoaktif olarak etiketlenmişse yakılarak ayrılmasını ve böylece ölçülmesini içeren tatsız bir süreçtir. Pek çok ilaç için geliştirilme sürecinde birileri bu görevi üstlenmek zorundadır. İlaç geliştirilmede çalışan adı bilinmeyen kahramanlar vardır!

Öyleyse ilaçların vücut tarafından ne şekilde ele alındığıyla ilgili teorik anlayıştan, uygun ve etkili dozaj çizelgesi hazırlamamıza, tedaviyi izlememize ve ilaç toksisitesinden kaçınmamıza olanak verecek pratik tekniklere nasıl geçeceğiz?

II.a. İlaç Kinetiğinin Ölçülmesi

Uygun dozaj planını tasarlamak için göreceli olarak basit birkaç teknikle ihtiyaç duyulan tüm bilgiyi elde etmek mümkündür. Biz bunların sadece klinik uygulamada günlük pratik önemi olan en basitlerine bakacağız. Bunların hepsi ve geriye kalan

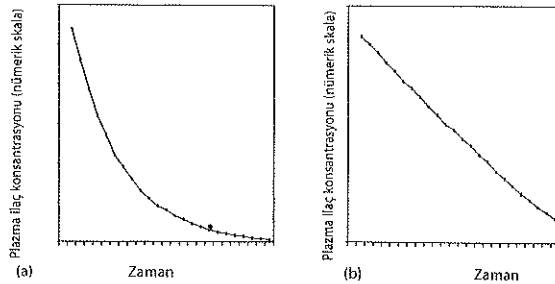
birkaç tanesi ilaç geliştirme sürecinde uygulanır ve ilacın kullanıma sunulmak üzere tescillenmesinden önce denetim otoritelerine sunulmaları zorunludur.

II.a.1. Tek Doz İntravenöz

İlacın damar içine bir doz verilmesi, vasküler kompartımana yapılan *girdinin* bilindiği ve kontrol edildiği anlamına gelir. Bu sayede enjeksiyondan sonra olanlar bize diğer iki değişken –*kayıp* ve *dağılım* hakkında bilgi verir.

Damar içine (ilaç %100 oranda vasküler kompartımana girer) bir ilacın verilmesini takiben birkaç saatlik periyotlarla alınan kan örneklerindeki plazmada oluşan konsantrasyonun ölçümlendiğini düşünün. Eğer bu konsantrasyon-zaman profili milimetrik kağıt üzerine çizilirse Şekil 10.7'deki gibi görünür.

Şunu belirtmek gerekir ki ölçümlenen en yüksek konsantrasyonlar ilaç verildikten sonra alınan ilk kan örneklerinde görülür ve sonrasında plazma konsantrasyonları başta dimdik, sonra yavaş yavaş düşer. Öyleyse bu ilacın vasküler kompartımandan *kaybını* gösteren bir örnektir: başta daha fazla

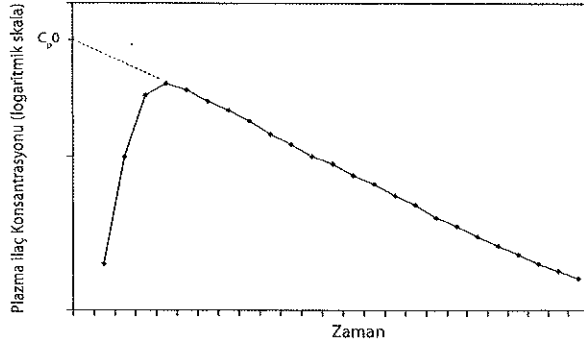


Şekil 10.7 Damar içine ilaç verilmesinden sonra takdit plazma konsantrasyonunun zaman eğrisi. (a) sayısal skalada dikey eksen (b) logaritmik skalada dikey eksen

kayıp vardır, zaman geçtikçe kayıp azalır. Azalan plazma konsantrasyonlarını gösteren örneklerin neredeyse tümü üstel eğriyle devam eder. Basitleştirirsek plazmadan ilacın *kati* miktarlardaki kaybı her geçen saat azalsa da, vücutta kaybolan total miktarın oranı aynı kalır. Örneğin 100 mg başlangıç ya da 'yükleme' dozunun her geçen saat %10'u kayboluyorsa demek ki ilk saat 10 mg kaybolur, 90 mg kalır; ikinci saat 9 mg kaybolur, 81 mg kalır; üçüncü saat 81 miligramın %10'u (8.1 mg) kaybolur, (81-8.1 mg) = 72.9 mg kalır ve böyle devam eder.

Tekrar belirtelim ki her geçen saat daha küçük bir *kati* miktar kaybolur ama bu vücuda yüklenen sabit oranı temsil eder.

Eğer bu kez yine aynı veri noktalarını çizersek ama bu kez plazma konsantrasyonunun logaritmasını alırsak Şekil 10.7a'daki eğri çizgi, düz bir çizgiye dönüşür (Şekil 10.7b) ve biz de ondan yararlı bilgiler üretmeye başlayabiliriz. Hepsinden önce vücudu büyük ve tek bir kompartıman olarak düşünelim. Bu kompartımanın *hacmi* ne kadar olurdu? Eğer damar içine enjekte ettiğimiz 100 mg ilaç, sadece vasküler kompartıman yoluyla değil, girebileceği diğer tüm doku kompartımanlarına da anında dağılırdı. Bu biraz ilacı iyi çalkalanan bir kaba koyup hazır karışım elde etmeye benzerdi. Bu durumda ilacın sıfır zamanda (0) plazmadaki teorik konsantrasyonu (C_p) kompartımanın boyutunu yansıtır. Eğer C_p çizgisinin geri sıfırda olduğunu varsayarsak (Şekil 10.8'deki noktalı çizgi), 0 zamanda ilacın plazma konsantrasyonunu tahmin edebiliriz. Argümanı



Şekil 10.8 Takdit plazma ilaç konsantrasyonu (logaritmik skala) zaman eğrisine karşı

açıklayabilmek için bunu 10mg/l olarak belirleyelim ve C_p0 diye adlandıralım. Öyleyse eğer 100 mg/lık bir doz enjekte edersek ve grafikten ölçülen C_p0 10 mg ise içinde *sanal* dağılım hacmi (genelde V_d şeklinde kısaltılır) şöyle bulunur:

$$V_d = \frac{\text{Doz}}{\text{Konsantrasyon } (C_p0)} = \frac{100 \text{ mg}}{10 \text{ mg/l}} = 10 \text{ l}$$

Böylelikle ilacımızın *sanal* dağılım hacmini –yani ilacın plazma konsantrasyonunu belirleyen üç değişkenden birini (girdi, kayıp, hacim)–basitçe hesaplamış olduk. (İlacın sadece bu hacimde dağıldığı *sanal*; doğrudan bir hacmi ölçümlemedik, dozu basitçe maksimum konsantrasyona böldük yani V_d matematiksel olarak sabittir.)

Sanal dağılım hacmi eğer aynı kişide aynı ilaçla tekrar tekrar ölçülürse büyük ölçüde tutarlı ama damar içine verilen dozdan bağımsız olur. Tahmin edebileceğiniz gibi ağırlık kaybı ve düşük ya da yüksek hidrasyona göre *sanal* dağılım hacmi değişebilir. Ders kitaplarında bir ilaç çeşidi için verilen değerleri gösteren tablolar bulunur ve bunlar genellikle sağlıklı insanlardan, seyrek olarak da hasta insanlardan elde edilirler (*Sanal V_d 'yi* sağlıklı insanlarda ölçmek çok daha kolaydır!).

Farklı ilaçların sanal dağılım hacimlerine bakarsanız bazılarının dikkat çekici şekilde yüksek olduğunu görüp bunun nasıl olduğunu anlamakta güçlük çekebilirsiniz. Şunu tekrar hatırlamakta yarar var ki sanal Vd ölçülen gerçek hacim değildir, sadece matematiksel bir ifadedir.

Bunu örneklemek için farklı bir ilaca, genelde yüksek ventriküler hızla birlikte atriyal fibrilasyonu tedavi etmekte kullanılan digoksin bakalım. Bu ilaç seyrek olarak damar yoluyla verilir çünkü dolaşımdan tekrar dokulara dağıtılması 6 saat sürer ve hasta digoksin preparatını yutabilecek ya da emebilecekse ilacı damar yoluyla vermenin neredeyse hiç avantajı olmaz. Bunu örneklemek için atriyal fibrilasyonu ve hızlı ventriküler tepkisi olan bir hastaya oral yoldan 6 saat arayla iki kez 0.5 mg digoksin verildiğini varsayalım.

Laboratuardan birinci dozdan 12 saat sonra plazma digoksin konsantrasyonunu ölçmesini isteyelim ve 1 mcg/l olduğunu görelim. Dağıtımın görünen hacmine dair bir fikir elde edebilir miyiz?

12 saatte mümkün olan maksimum digoksin miktarı vücutta mevcuttur, eğer tümüyle emilirse ve hiç kaybolmazsa $(0.5 + 0.5) = 1\text{mg}$ olur. Digoksinin normal bireylerde yarılanma ömrü 36 saat civarındadır ve bu nedenle ilk dozdan 12 saat sonra 1mg'dan daha azının kalmasını bekleriz –eğer digoksin %70 oranında emildiyse yaklaşık 0.6 mg. Vd'yi kabaca şöyle hesaplarız:

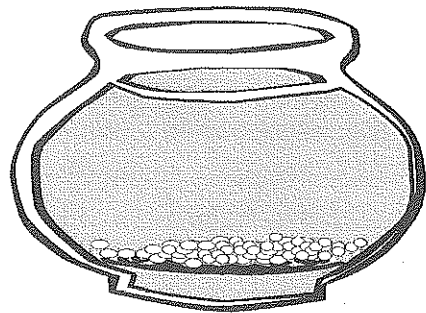
$$Vd = \frac{\text{Doz}}{Cp} = \frac{0.6 \text{ mg}}{1 \text{ mcg/l}} = 600 \text{ mcg.l} = 600 \text{ l}$$

Hasta sadece 62 kilo ve dolayısıyla da total vücut suyu muhtevası 40 l civarında olacağı için bu durum biraz şaşırtıcıdır. Sanal dağılım hacmi nasıl olur da fizyolojik hacimden bu kadar büyük olur?

Bu sanal saçmalığı anlamak için benzer bir örneğe bakalım. İlaç ve kanı su ve karınca yumurtasıyla değiştirelim!

Şekil 10.9'da kavanoz şeklinde bir akvaryum var –hani şu süs balıkları için olanlardan. Kavanozun kapasitesi 1 l. Sadece sizin bildiğiniz bir nedenden ötürü karıncaların yumurtalarının suya konunca ne ölçüde seyreltiğine bakarak kavanozun hacmini teyit etmeye karar veriyorsunuz. 500 karınca yumurtası koyup kavanozu iyice karıştırıyorsunuz. Karıştırma işlemi bitince 20 ml'lik örnek alıyorsunuz ve yumurtaları sayıyorsunuz. Hacimleri ölçmekten biraz anladığınız için şöyle hesaplıyorsunuz:

Kavanoza 500 yumurta koydum. Karıştırdıktan sonra 20 ml'de 10 yumurta saydım, yani 0.5 yumurta/ml konsantrasyonu. Kavanoza 500 yumurta girdiğine göre $(500/0.5) \text{ ml} = 1000 \text{ ml}$ ya da 1 litrelik bir hacme dağıldılar.



Şekil 10.9 İçinde 500 yumurta bulunan 1 l suyla doldurulmuş balık kavanozu

(Başlarken kavanozun hacmini bildiğiniz için bu deney sizi pek ileri götürmedi ama olsun güven tazelediniz!)

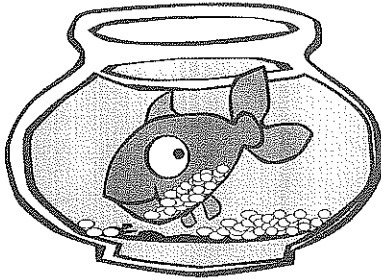
Şimdi daha karmaşık hale getirelim (Bkz. Şekil 10.10). Kırmızı balık 500 yumurtanın 250'sini yuttu ama siz bunu bilmiyorsunuz. Şimdi kavanozdaki suda dağılmış sadece 250 yumurta var. Kırmızı balıkta akut baş dönmesine neden olarak yeterince karıştığından emin olup sudan 20 ml örnek alıyorsunuz. Bu kez sadece beş yumurta ya da başka bir deyişle 0.25 yumurta/ml bulursunuz.

Aynı formülü uygularsak:

$$\frac{\text{Ekleneu yumurta (doz)}}{\text{Yumurta konsantrasyonu}} = \frac{500}{0.25}$$

Sanal dağılım hacmini $500/0.25 = 2000$ ml yani 2 l olarak bulursunuz. Ama gerçek hacmin sadece 1 l olduğunu biliyorsunuz. Bu durumda gerçek hacmin iki katını bulmuş gibi görünüyorsunuz ve bu balığın içinde yüksek yumurta konsantrasyonu olmasından ileri gelir.

İlaçlara geri dönersek, eğer verdiğimiz bir ilaç belirli dokulara (balık) alınır ve konsantrasyon oluşturursa bunu ölçmek kolay değildir. Dokular plazma kompartımanında kalan ilaç miktarını azaltır (kırmızı balığın kavanozundaki 'su'), ama biz ilaç konsantrasyonunu ölçmek için örneğimizi oradan alırız ve hesap yaparız. Bu nedenle gerçek fizyolojik hacimden daha büyük bir sanal dağılım hacmi bulmamız bize aslında bir tek şey anlatır: ilaç plazma kompartımanı dışındaki dokulara alındı ve konsantre oldu.



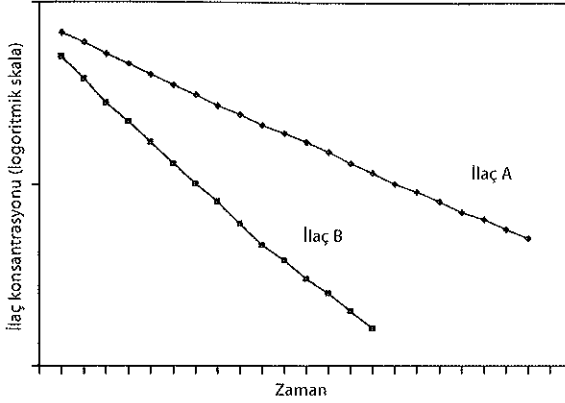
Şekil 10.10 1 l suyla ve 500 yumurtayla dolu bir balık kavanozu ama yumurtaların 250'si balığın midesinde

Digoksin örneğinde ne olduğunu gözümüzün önüne getirebiliriz. Digoksinin etkinlik alanı ve dokuya bağlanma alanı $\text{Na} + \text{K} + \text{ATPaz}$ 'dır. Bu enzim dokulara ve özellikle uyarılmadan sonra sodyum-potasyum dengesini rahatlatıcı düzeylere çekmek için ona ihtiyacı olan uyarılabilir dokularda çok geniş oranda yayılmıştır. Bu nedenle digoksin bu dokulara ayrıcalıklı olarak dağılır ve bizim örnek aldığımız plazma kompartımanında oransız küçük bir bileşen kalır.

Bir şeyin sanal hacmiyle uzlaşmaya varmamız güçtür. Unutmayın ki bu önemli ve yararlı bir kavramdır ve gerçek hacim değildir. Bu bölümde daha sonra da (4. Bölüm) çok acil durumlarda verilen ilaçların dozlarını hesaplamada bunun nasıl kullanıldığını göstereceğiz.

Yine de damar içine ilaç bolusu ile yaptığımız deney bize sanal dağılım hacminden daha fazla bilgi verebilir. İlacı doğrudan vasküler kompartımana uygulayarak *girdi* konusundaki belirsizliği tümden ortadan kaldırdığımız için, eğri bize ayrıca ilacın *kayı* ve bunun hangi hızla gerçekleştiğine dair de bilgi verecektir.

Şekil 10.11, 100 mg'lık iki farklı ilacın damar içi bolusu enjeksiyonundan sonra aynı kişiden elde edilen iki eğriyi karşılaştırır. Dikkat edin eğrinin geri sıfırda olduğunu varsayarsak her ikisi de yatay ekseni aynı noktada keser, yani ikisinin sanal dağılım hacmi aynıdır. Fakat iki eğrinin eğimleri açıkça farklıdır. İlaç B plazma kompartımanından İlaç A'ya göre çok daha çabuk kaybolmaktadır ve İlaç A'ya göre İlaç B'de kayıp oranı ya da daha kesin ifadeyle her geçen saat vücuttan kaybolan ilaç oranı daha büyüktür.



Şekil 10.11 Aynı kişiye iki farklı ilacın damar yoluyla verilmesinden sonraki ilaç konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi

Bu bize ilacın klirens oranı hakkında çok bilgi verir ama nerden (böbrekler, karaciğer, deri, akciğerler) kaybolduğuna dair bilgi vermez. Eğer birden fazla bölgeden yok olduğunu düşünürseniz, o zaman eğri bu bölgelerin hepsinde gerçekleşen toplam klirens oranını gösterir, yani ilacın vücuttaki total klirens oranını gösterir.

Çizginin eğimi sabit eliminasyon oranının değerini gösterir -genelde Kel şeklinde kısaltılır. Bu değer üniterlerde saatte bir ya da çok hızlı elimine olan ilaçlar için dakikada bir ölçülür. Pratik bakış açısından bu şu anlama gelir: Kel her bir birimde belli bir sürede elimine edilen vücutun tamamındaki ilaç yüklemesinin sabit oranıdır (yani 0.1 h^{-1} Kel saatte vücuttaki ilaç yüklemesinin %10'unun (0.1 'in yüzde olarak ifadesi) elimine edildiğini gösterir; 0.05 h^{-1} Kel saatte sabit %5 kayıp olduğunu gösterir).

Bir ilacın sanal dağılım hacmi ve sabit eliminasyon oranı düşüncelerini birleştirirsek, Kel 0.1 h^{-1} ise ilacın saatte %10'luk hacminin temizlendiğini görebilirsiniz.

Bu nedenle bir ilacın total klirensi $Vd (l) \times Kel (h^{-1}) = (Vd \times Kel) 1/h$ şeklinde verilir ve örneğin glomerüler filtrasyon değeri, bir saatlik periyotta hacmin birimleri olarak ifade edilir. Bu bölümde daha sonra ve 4. bölümdeki klinik uygulamalarda klirensi ölçümleme kavramını kullanacağız. Kinetik verileri listeleyen ders kitaplarında ilaç klirens tabloları genelde sanal dağılım hacmi tablolarının yanında bulunur.

Şekil 10.8'deki tek bir doz deneyini geride bırakmadan önce yapılması gereken bir şey daha var. İlaç klirensi her zaman biriminde ilaçların sabit oranlarının atılmasıyla devam eder. En azından teorik olarak bir ilaç asla tamamen temizlenmez. Bu klinik uygulama açısından yararlı bir kavram değilse de, bir ilacın çok yüksek ya da belki toksik plazma konsantrasyonunun ne kadar sürede terapötik sınıra ineceğini tahmin edebilmek için bir yola ihtiyacımız vardır. Bu değişkeni ayrı ayrı ilaçlar için *yarılanma ömrü* ya da C_p 'nin %50'ye düşmesine kadar geçen zamanı açıklayan $T_{1/2}$ (bazen $T/2$ diye yazılır) olarak tanımlama alışkanlığı vardır. Bu açıkça eliminasyon oranı sabitesıyla ilişkilidir: eğim ne kadar dikse, plazma konsantrasyonu o kadar kısa zamanda %50'ye düşer ve tam tersine eğim ne kadar sığ ise (Kel ne kadar düşükse) plazma konsantrasyonunun %50'ye düşmesi o kadar uzun zaman alır. Bunun sonucunda Kel ile $T_{1/2}$ arasında tersine ilişki vardır ve birinden diğeri hesaplanabilir:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{Kel} \text{ veya } Kel = \frac{0.693}{T_{1/2}}$$

Damar yoluna verdiğimiz ilaç bolusu ile yaptığımız tek bir deneyden sanal dağılım hacmi, toplam klirens, eliminasyon hızı sabitesi ve plazma yarılanma ömrüne dair tahminler elde edebildik. Ama (kastılı olarak damar yolunu seçmiş olmamızdan ötürü) *girdi* (ilacın çözülmesi, emilim ve karaciğerden geçiş) kısmıyla ilgili hiçbir şey öğrenmedik; bunu ancak test ilacını oral yoldan vererek yapabiliriz.

H.a.2. Oral Tek Doz

Bu deneyi de aynı konuda yapacağız ve 100 mg ilacı damar yoluyla vermek yerine oral yoldan vereceğiz –yemeğin gastrik karışım ve boşaltım üzerine etkilerinden kaçınmak için tercihen boş mideye vereceğiz (eğer gastrik boşaltım ve yemek arasındaki etkileşim hakkında bilgiye ihtiyacımız olursa deneyi başka bir gün yemekten sonra tekrar edebiliriz).

Dozu verdikten sonra yine damardan kan örnekleri alacağız ve sonuçları çizgisel grafikte göstereceğiz (Bkz. Şekil 10.12). Not alınacak görünen ilk şey plazma konsantrasyonunun yaklaşık bir saatte maksimum seviyeye ulaşmasıdır ki elbette ilacın damar içine verilmesinden sonra alınan plazma konsantrasyonları daha yüksektir. Oral bir dozdan sonra doruk plazma konsantrasyonuna ulaşmak için geçen zaman T_{max} ve konsantrasyonun kendisi C_{max}

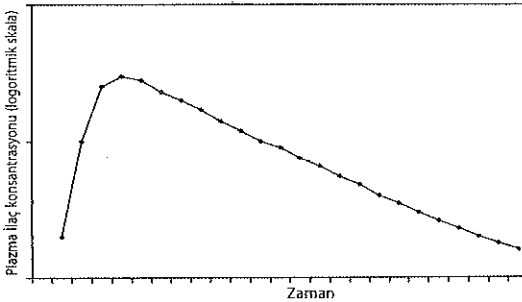
(dozdan sonra gerçekleşen maksimum konsantrasyon) olarak kısıtlıdır.

Ayrıca şuna da dikkat edin ki aynı insanda aynı dağılım hacmini ve klirens hızını beklememize rağmen, C_{max} damar yoluyla gerçekleşenden daha azdır. Bu da mideye giren ilacın gastrointestinal alanda tamamının emilmediğini ya da bir kısmının dışarı taşınmış ve karaciğerde kaybolmuş olabileceğini gösterir.

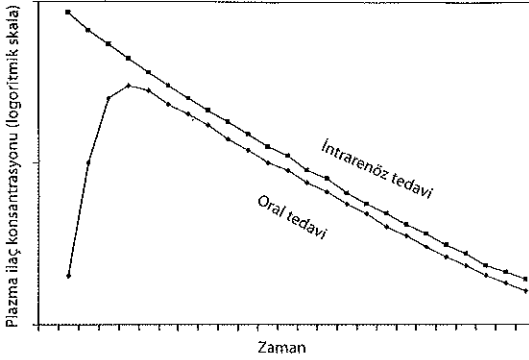
Eğer 100 mg'lık başlangıç dozunun ne oranda emildiğini hesaplamak istersek şu anda bunu yapacak veriye sahibiz. Şekil 10.13'te hem oral hem de damar yolundan verilen test dozlarının konsantrasyon-zaman eğrileri çizilmiştir. Bu damar yoluyla verilen ve oral doz arasındaki C_{max} farkını hemen ortaya çıkarır. Bu arada her iki eğrinin sonraki noktalarındaki benzerliğine dikkat edin. Bu aşamada ilk baştaki emilim süreci tümüyle ilaç klirensi tarafından idare edilen plazma konsantrasyonunu belirlemede küçük bir rol oynar. Eğer Kel ölçümleri (logaritmik olarak çizilmiş) her iki eğriden yapılacak olsaydı ikisi aynı bulunurdu.

İki eğri arasındaki büyük fark oral doz deneyinde ilacın emilimine dayandırılabilir. Bu farkın büyüklüğü her iki eğrinin altındaki alan karşılaştırılarak ölçülebilir (bunu yapmanın birkaç matematiksel yolu vardır; bu konuyla ilgileniyorsanız farmakokinetikle ilgili ders kitaplarında bunları bulabilirsiniz).

İntravenöz eğri tam anlamıyla, ilaç bütün olarak damara verildiği için %100 biyoyararlanım demektir. Oral eğrinin altında intravenöz eğrinin %75'i kadar bir alan vardır ve bu oral dozun %25'inin dolaşıma girmeyi başarama-



Şekil 10.12 Oral dozun verilmesinden sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi



Şekil 10.13 Oral ve intravenöz dozlardan sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi

düğünü gösterir. İlacın oral biyoyararlanımı vasküler kompartımana giren kısımdır ve eğer aynı konu için aynı dozda bir intravenöz doz eğrisi mevcutsa ölçümlenebilir. Bu örnekte F (biyoyaralanıma açık fraksiyon) 0.75'tir. Bazı steroidler için 1.0'a kadar yükselebilir ya da çok az emilen aminoglikositlerde 0.1'e (%10) kadar düşebilir.

İlaç girdisine geri dönersek, şimdi onu C_{max} ve T_{max} değerlerini ölçerek ve kapsamını da oral biyoyararlanımını hesaplayarak nitelendirebiliriz.

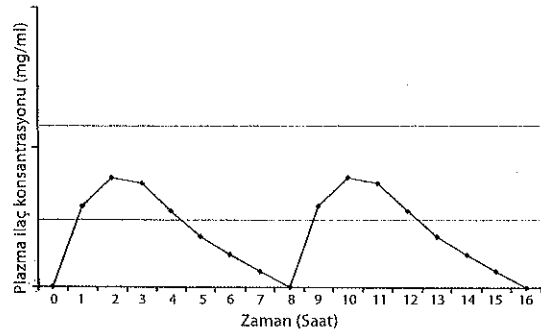
II.a.3 Uzun Zamanda Kandaki Plazma Konsantrasyonu Ölçümleri ile Tekrarlanan Oral Doz

Klinik uygulamada ilaçlar enjeksiyondan kaçınmak için mümkün olduğunca oral yoldan verilir, fakat günde bir mi, iki mi, üç kez mi yani kaç kez vereceğimize nasıl karar veririz? (Bu bölümün en başındaki soru buydu). Şekil 10.12'deki deneyi tekrarladığımızı ama bu kez ilacı 8 saatte bir tekrar edilen oral doz-

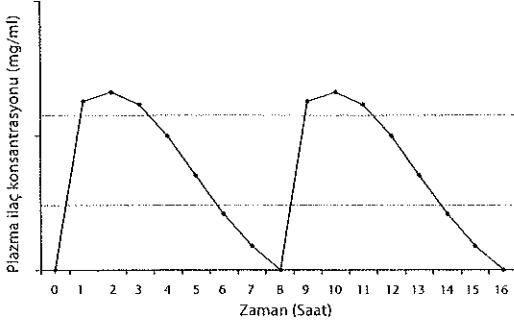
lar şeklinde verdiğimizizi düşünün. Konsantrasyon-zaman profili olasılıkla şekil 10.14'teki gibi görünür. Plazma konsantrasyonunun modeli ilacın hareketini nasıl etkiler? Eğer ilacın etkisinin -antiaritmik ve anti-convülzan ilaçlarda olduğu gibi- sürekli ve kesintisiz olması gerekiyorsa, ilacı 8 saatte bir vermek plazma konsantrasyonunu 16 saatin sadece 8 saatinde teröpatik düzeyde tutar. Aynı şekilde, verilen dozlar plazma konsantrasyonunu toksik düzeye

hiçbir şekilde taşımaz. Diğer yandan bu, bakterilerin geçici doruk plazma konsantrasyonu sayesinde öldürülebildiği ve bir sonraki doruktan sonra hızlı bir düşüşün gözlemlendiği antibiyotik için tamamen uygun bir rejimdir.

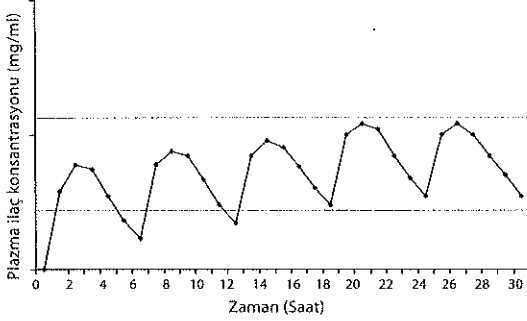
Aralığı 8 saat tutarak konuyu genişletmek üzere her bir dozu artıralım. Şekil 10.15'teki profil elde edilir. Şimdi ilk 16 saatin 12 saati boyunca plazma konsantrasyonu terapötik düzeyde kalır ama bu aynı zamanda bu zamanın 4 saatinde toksik düzeyde olması demektir. Böylece dozu artırmak etkiyi uzatır ama toksisite riskini de artırır. Eğer eski doza geri dönüp onu daha sık (6 saat arayla) verirsek



Şekil 10.14 8 saat arayla çoklu oral dozların verilmesinden sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşı zaman eğrisi



Şekil 10.15 8 saat aralıyla daha büyük çoklu dozların verilmesinden sonraki plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşılık zaman eğrisi



Şekil 10.16 6 saat aralıklarla orijinal dozun verilmesinden sonraki plazmadaki ilaç konsantrasyonuna karşılık zaman eğrisi

Şekil 10.15'de ki profili elde edebiliriz. Bu kez her başarılı dozla birlikte doruk plazma konsantrasyonu yükselir (çünkü her yeni doz verildiğinde plazmada fazladan ilaç vardır), ama beş dozdan sonra plazma konsantrasyonu sabit yapıya kavuşur; her dozdan sonraki aralıkta dalgalanır ama terapötik düzeyde kalır. 'Sabit duruma' gelmesine kadar geçen zamanın başlıca belirleyeni ilacın plazmadaki yarılanma ömrüdür. Oral dozajda bu genelde ilacın yarılanma ömrüne yakın aralıklarla verildiğinde beş kez yarılanma ömrünü tamamlamasıyla elde edilir.

Sabit durumdayken, toplam ilaç klirensi ya da kaybı ilaç girdisine eşittir ve plazma konsantrasyonu ortalama değer civarında dalgalanır. Yine de dozajda problem yaratabilecek iki durum ortaya çıkabilir.

Önce yarılanma ömrü kısa olan ($1\frac{1}{2}$ saat diyelim), etkisi kritik olarak plazma konsantrasyonuna bağlı olan ve ağızdan vermek istediğiniz bir ilaç düşünelim. Hastadan bileşimi her $1\frac{1}{2}$ saatte bir unutmadan almasını istemek pek uygulanabilir değildir.

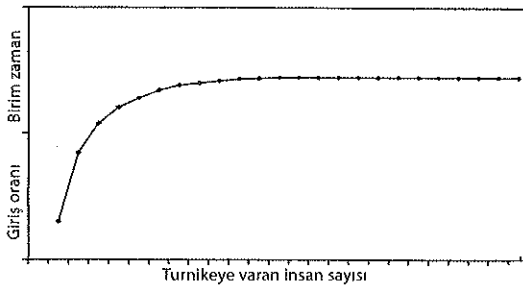
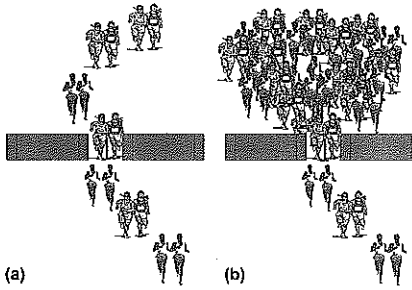
Son yıllarda 'yavaş salımlı' preparatların geliştirilmesi bu soruna çözüm olmuştur. İlacın formülasyonu yavaşça dışarı süzülüp uzun saatler süren periyotlarla intestinal emilimine izin veren bir matris içerisindedir. Bu preparatların T_{max} 'ı alındıktan sonra 10-12 saate kadar çıkabilir.

Her yeni gelişmenin bir de öbür yüzü vardır. Teofilinin yavaş salımlı olması toksikolojiler açısından yeni sorunlar yaratmıştır. Aşırı dozda teofilin potansiyel olarak öldürücüdür. Zehirlenmiş bir hasta hastaneye geldiğinde plazma konsantrasyonu ölçülür ve pek

çok ilaç için emilim aşamasının tamamlanmak üzere olduğu tahmin edilir (veya gastrik aspirasyon yoluyla da aktif kömür verilerek kısaltılabilir). Gastrik hortumun erişemeyeceği yerde bulunan ve ince bağırsakta aktif kömür tarafından kısmen adsorbe edilen ve satır boyunca yeni ilacı emilime sunan yavaş salımlı preparatlar için böyle bir rahatlık sözü konusu değildir. Bu sorunun üstesinden gelmek için tüm bağırsak lavajı (yani sindirim sistemine hızlı su verilmesi) tekniği sunulmuştur.

İkinci problem de plazma konsantrasyonlarında eliminasyon mekanizmalarını *dozurabilen*, terapötik alandaki ilaçlarda ortaya çıkar. Bu ilaçlara en önemli örnek antikonvülzan fenitoin'dir.

Doğgunluk kavramını anlamak için bir atletizm stadyumunun girişinde dar bir geçit düşünün (Şekil 10.17a). Maraton yarışının sonunda atletler gelmeye başladıklarında sahaya girerken çok küçük bir engelle karşılaşılır. Sayıları arttıkça, sayılarıyla orantılı bir hızda dar geçitten içeri girebilirler. Ama atletlerin çoğunluğu geldiğinde sayıları dar geçidin kapasitesinin çok üzerinde olur. Geçidin kapasitesi aşılmıştır ve bir zaman biriminde sadece sabit sayıda atlet içeri girebilir (Şekil 10.17b). Eğer dar geçitten geçmeye çalışan çok sayıda atlete karşı stadyuma giriş hızını çizersek Şekil 18'deki gibi görünür. Özetle, stadyuma giriş hızı geçide gelen atlet sayısı ile orantılıdır; ta ki kapasite *doğgunlaşana* kadar. Giriş hızı sabitleştikten sonra kaç tanesinin geçitten geçmeye çalıştığına bir önemi kalmaz.



Şekil 10.18 Turnikeye dakikada varan insan sayısı. Kısıtlı kapasiteye bağlı olarak giriş hızı doğgunluğu

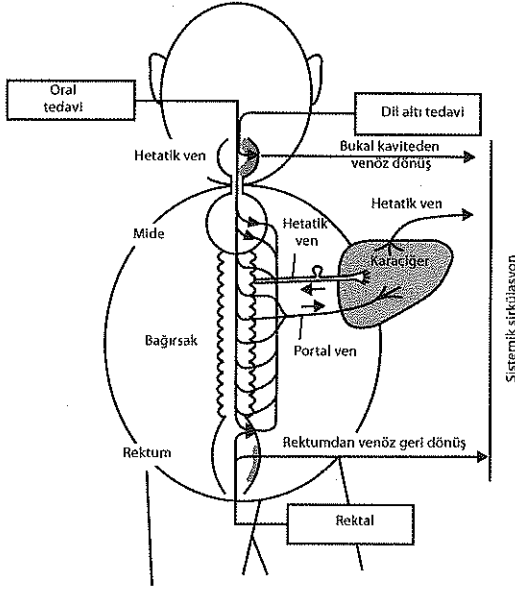
Giriş hızı/birim zaman
Geçide ulaşan atlet sayısı

Eğer bu doğgunluk kavramını ilaç eliminasyonuna uygularsak benzer bir resim elde ederiz. Antikonvülzan fenitoin eliminasyon için bir enzim reaksiyonuna kritik olarak bağımlıdır (p-hidroksifenil metabolitini üretmek için) ve bu, turnike örneğindeki gibi, ilacı metabolize etmek için onun kapasitesini aşabilir. Bu durumda fenitoin her zaman biriminde sabit miktarda (sabit oranda değil) elimine edilir. Öyleyse eğer *girdi* bu eliminasyon kapasitesini aşarsa (ve dağılım hacmi değişmezse) plazma konsantrasyonu hızla toksik aralığa yükselir.

Klinik uygulamada fenitoinin dozunu doğgunluk noktasına yaklaştığımızı düşündüğümüzde çok dikkatli arttırız ve üreticiler 100 mg'lık standart kapsülün yanında doğgunluk noktasına nazikçe yaklaşılabilmemiz için 30 mg'lık kapsüller de üreterek bu problemi çözmüşlerdir.

Doğgunluk fenomeni ilk metabolik enzimini hızla doyuran alkol, alkol dehidrojenazda da görülür ve sonrasında sabit hızda elimine edilir: yaklaşık 10 ml/h'dir ve pek çok ders kitabında bu sayıyı bulursunuz. Yine de C_p azaldığı için doğgun konsantrasyonun altına düşer ve diğer ilaçlarda olduğu gibi sabit oranda (yani katlanarak) düşmeye başlar.

Buradan doğgunluk kinetiğinin ilaç konsantrasyonu toksik aralığa yükseldiğinde başvurduğu genel bir ilke doğar (Bu ayrıca enzimlerimizin küçük miktarlarda olmadığı sürece alkol gibi ilaçlarla başa çıkmak için tasarlanmadığını da belli eder!) Doğgunluk ortaya çıktığında eğrinin bütünüyle düz olmasından (yani



Şekil 10.19 İlacın farklı yollardan verilmesinden doğan emilim süreçleri

hiçbir şekilde yükselmemesinden) kaynaklı tek bir üst (yükselen ama tutarlı eğim) ile ifade edilen geleneksel üstel eğri 'birinci derece' olarak anılan kinetiğin aksine bu biçimdeki kinetiğe 'sıfırıncı derece' kinetik denir. 'Sıfırıncı derece' kinetik çoğunlukla plazma konsantrasyonu toksik aralıkta ise işler.

II.b. İlaçların Farklı Yollardan Verilmesinin Sonuçları

Başlarda, 1. Bölümde, ilaçların verilebileceği farklı yollardan bazılarına değindik ama ilacın emilim hızı ve genişliği açısından sonuçlarına değinmedik. Şekil 10.19 bu yollardan bazılarını gösterir.

II.b.1 Dilaltı

Glisericil trinitrat baskıya bağlı kalp ağrısının –kalp spazmının- rahatlatılmasında kullanılan vazodilatör bir ilaçtır. Yutulursa sindirim sisteminde ve karaci-

ğerde geniş metabolizmaya uğrar ve kabul edilemez bir gecikmeyle ancak küçük bir bölümü sistemik dolaşıma ulaşabilir. İlaç dil altına vermek formülasyonun çözülmesine izin verir ve aktif ilaç yanak içi mukozası tarafından kolayca emilir. İlaç molekülleri doğrudan toplardamar sistemine geçer ve hızla superior vena kavaya ve böylece vaskülatöre girer. Dilaltı gliseril trinitrat tepki hızlıdır ve ağrıyı rahatlatmanın etkili bir yoldur. İlaç hedef dokularda etkisini gösterene kadar bu yolla ilaç metabolize eden enzimlerin etkisinden kurtulur.

II.b.2 Transdermal

Deri yoluyla salınan ilaçlar, artan sayıda ilaç formüle edilmektedir.

Derinin az geçirgen bir tabaka olduğunu düşünürüz fakat ilaçları oldukça hızlı geçirebilir. Birkaç saatlik ya da daha uzun bir periyotta yavaş salımlı bir formülasyondan dışarı süzülen ilaçları vermek için uygun bir yoldur.

Organofosfat insektisitlerin toksik tehlikelerinden biri deriden geçebilme yeteneklerinden ileri gelir ve hem hasta hem de ona eşlik eden personelin ya zehirden iyice anındırılması gerekir ya da deriyi korumak için sonrasında emilimi bir şekilde önlemek gerekir.

Deri emilim için çok geniş bir yüzeydir ve bu yolla ilaç vermek enjeksiyon içermez. Bu yolla verilen ilaçlar arasında gliseril trinitrat yavaş salımlı bir preparattır ve genelde ilacın 12-24 saatlik sürede yavaşça emildiği bir flaster olarak göğüse uygulanır. Flasterin göğse uygulanmasına dair hastanın acıyı hissettiği yerin orası olması dışında iyi bir neden

yoktur. İlaç göğsün ön tarafına koyulabildiği gibi arkasına da koyulabilir.

İlaç nasıl yolculuk eder? Anatomi bilgilerinizi ve derinin venöz drenajını hatırlarsanız ilacın karaciğerden geçmeden sistemik dolaşıma girdiğini anlarsınız. Böylece bir kez daha portal dolaşımdan geçmenin getirdiği metabolik etki engellenir.

Bu yolla verilen diğer ilaçlar da menopoza ait semptomların rahatlatması için verilen östrojen, sigarayı bırakan hastalarda yoksunluk semptomlarını iyileştirilmesi için kullanılan nikotin ve taşıt tutmasını engellemek için hiyosin içerir (Bir nedenden ötürü bazı ülkelerde bant kulak arkasına yapıştırılır. Tahminen bu ya orada görünmediği için ya da biri semisirküler kanallara -dengeyle ilgili organlara- yakın olması gerektiğine karar verdiği için böyle yapılır. İlaç venöz sistemden superiyor vena kavaya geçerek yolunu bulacaktır ve vücudun üst kısmında nereye yerleştirildiği fark etmez).

II.b.3. Cilt altı ve İntromusküler

İlacın oral olmayan yoldan verilmesi gerektiğinde bunlar yaygın kullanılan yollardır. İnsülin buna iyi bir örnektir ve daha önce gördüğümüz gibi ağızdan verilmesi olanaklı değildir ve tüm insülin bağımlısı diyabet hastaları kendilerine –genelde karın duvarı içine- cilt altı enjeksiyon yapmayı öğrenirler. Yine bu bölgenin anatomisini düşünürseniz ilacın venöz sisteme emildiğini ve karaciğerden geçmeksizin inferior vena kavaya ulaştığını ve böylece ilk geçiş hepatik metabolizmasının atlandığını anlarsınız.

İntromusküler yol normalde büyük ve potansiyel olarak acı veren sıvı hacmini kabul edecek kas yağının olduğu yerlerde kullanılır –oral yolun muhtemelen hasta kustuğu için kullanılmadığı tekrarlanan antibiyotik dozlarında olduğu gibi.

İlacın kastan nakli çok hızlı olabilir ama bu kasın damarlılığına ve ilaç formülasyonunun niteliğine bağlıdır. Protaminezink-insülin formülasyonu gibi büyük bir nakil molekülüne ‘bağlı’ ve enjeksiyonla verilen ilaçlar bir depo görevi görebilir ve ilacın ancak çok uzun bir zaman periyodunda salınmasına izin verir. Antipsikotik ilaçların depo preparatları şizofreninin tedavisinde kullanılabilir ve yine yavaş salımlı bir preparat olan benzatin penisilin romatizmal ateş geçirmiş olan genç hastalarda tekrar eden streptokokal enfeksiyona karşı profilaksis sağlamak için kullanılır.

II.b.4. Rektal Yol

Rektumdan verilen ilaçlar genelde yavaş teslim eden bir matrikse sarılıdır ve böylece yavaşça emilirler. Oral veya hatta parenteral yoldan da oluşturulabilecek kadar yüksek plazma konsantrasyonu oluşturması için rektumdan da verilebilecek olan antimikrobiyal metronidazol bir istisnadır.

Tekrar emici yolun anatomisini düşünün. Anal marjinden ayrı olarak rektum portal venöz sisteme doğrudan venöz akışa sahiptir ve rektumda emilen ilaç sistemik dolaşıma ulaşmadan önce ekstraksiyona ve/ya metabolizmaya bağlıdır. Bu nedenle de yüksek ilk geçiş klirensi ile bir ilacı bu yoldan vermenin belirli bir avantajı yoktur.

Süpozituarlar da (vajinaya ya da rektuma verilen ilaç preparatlarının adı) bir ilacın gece boyunca yavaş salınmasını sağlamak için kullanılabilirler. Romatoid artritdeki eklem ağrısını, eklemlerde sabah görülen sertliği rahatlatmak için kullanılan steroid olmayan antiinflatuvar ilaç indometazin ve uyularını bölen gece hırıltılarından muzdarip astım hastalarında kullanılan bronkodilatör ilaç teofilin de örnekler arasındadır.

II.b.5. İnhalasyon Yoluyla

Astım hastalığının rahatlatılmasında ve yönetiminde birkaç inhalasyonla alınan ilaç kullanılır. İnce partiküller halinde bir solüsyonun içine formüle edilen ilaç bir inhaler aygıtıyla içe çekilir ve 6 yaş üzeri çoğu hasta bronşiyal ağaca (bronchial tree) etkili bir doz çekmek üzere eğitilebilir. Peki ilaç ne kadar ileri gidebilir? Çalışmalar göstermiştir ki inhalasyon ilacı (kortikosteroid ya da beta 2 agonist) bronşiyal ağacın ikinci dalından öteye gidemez ama bu düzeyde tam bir teröpatik yarar sağlayabilir.

İnhalasyon ilacının bir dereceye kadar emilmeyeceğine inanmak naïfik olur. Herhangi bir astım hastasına bir inhalelerden iki kez salbutamol çektikten sonra hissettikleri etkileri sorduğunuzda çoğu hissettikleri hoş tremor (bazen onları yazmaktan bir süre alıyacak kadar kötüdür) size anlatacaklardır. Bu bronşiyal mukozada gerçekleşen sistemik emilimi yansıtır ve pek çok ilacın çoğu vücut mukozasından geçebileceğini vurgular.

II. c. Daha Karmaşık İlaç Kinetiği

Yukarıda vurgulandığı gibi bu bölümde tartıştığımız vücut 'modelleri' fazlasıyla basitleştirilmiştir. Gerçekte vücut tek bir büyük kompartıman gibi davranmaz ve ilaçlar vücudu her zaman tek bir düz yoldan terk etmezler (logaritmik olarak çizildiği zaman) ama bazen bulgular her biri kendi dağılım hacmine ve eliminasyon sabitesine sahip iki kompartımandan gerçekleşen kaybin kombinasyonu ile matematiksel olarak daha iyi 'açıkları'. Farmakokinetistler zamanlarını belli ilaçlar ve tıbbi koşullar için 'modelleri' rafine etmeye ayırmaktan hoşlanırlar. Yine de normal medikal uygulama dünyasında koşullar nadiren bizim böyle hesaplamalar yapmamıza olanak verecek şekilde iyi kontrol edilir. Genelde hastalarımız ilaçlarını ideale yakın şekilde aldıklarında şanslıyızdır (hipertansif hastaların sadece

%50 kadarının ilaçlarını düzgün kullandığı tahmin edilir), bir çoğu doz atlar ve hemen hemen tümü ilaçlarını önerilen zamanda almaz. Deneyimlerimize göre daha kompleks modeller klinikte yararlı değildir, sadece nadiren yatan hastalarda işe yarar.

Bunun yanında farmakokinetikte yeni önemli bir gelişme vardır. Tek bir intravenöz veya oral doz için konsantrasyon-zaman eğrisinin ölçümlerinden söz ederken, 'gönüllünün' ne yapmak zorunda olduğunu düşündünüz mü? O büyük olasılıkla hiçbir şey yemeden, düzenli aralıklarla kan örneği alınabilmesi için kolundaki damarlardan birinde kanül takılı halde dozdan sonra 24 saat ya da daha fazla laboratuarda kalmak zorundadır. Major medikal bir sorunu olan çocuk ya da çok yaşlı bir hastada bunu yapmanın mümkün olmayacağını anlayabilirsiniz. Peki bu durumda aynı kişiden tekrar tekrar örnek alamıyorsak onlar için doğru dozu ve doz aralıklarını belirlemeye yarayacak kinetik veriyi nasıl elde ederiz?

Bunun cevabı popülasyon kinetiği denilen tekniktir. Bu teknikte gözlemlenecek büyüklükte bir grup içinde zaman önceki doza göre iyi ayarlanarak birkaç kere örnekler alınır. Kan örnekleri dozdan sonra yaygın olarak farklı zamanlarda alınırlar ve hepsi ilaç konsantrasyonu için analiz edilirler. Sonraki aşama tüm hastaların tek bir büyük popülasyona ait oldukları varsayımını doğuran sonuçların istatistiksel olarak hesaplanmasıdır. Doz aralıklarının veri noktalarının dağılımı elde edilir ve devasa bir konsantrasyon-zaman 'eğrisi' yaratılır. Eğer grup yeterince kalabalıksa matematik verileri genel yapıya uymayan kişileri giderir ve sözünü ettiğimiz kinetik parametreler bu 'eğri'den çıkarılabilir.

Bir örnek olarak, Parkinson hastalığındaki hareket bozukluğu için yeni bir ilacın kinetiği üzerine yeni

bir inceleme yapıldı. Üretici firma ilacın 275 Parkinson hastasına verildiği bir çalışma organize etti. Değişen dozlar kullanıldı (bu ilacın geliştirilmesinin erken aşamalarında yapılan bir doz tespiti çalışmasıydı) ve her bir hastadan 5 ila 8 arasında kan örneği alındı ve toplamda 1400'ün üzerinde analiz edilecek kan örneği ortaya çıktı. Tüm verilerin analizinden klirens, sanal dağılım hacmi vb. gibi normal kinetik parametreleri hesaplayabildiler. Özellikle ilginç olan bu unsurların bu yolla hesaplanan değerlerinin, daha kontrollü yapılan, yukarıda değindiğimiz, tek ve çoklu doz çalışmalarından elde edilen değerlere çok yakın olmasıdır.

Bir sonraki bölümde ilaç kinetiğini etkileyebilen bazı faktörlere bakacağız. Pek çok faktör vardır ama genel deneyim özel koşulu olan tüm hastaların %80'inin 'standart' tedavi rejimiyle tatmin edici şekilde iyileştiğini gösterir. Değişkenlerin çoğunluğu geriye kalan %20'lik bölümde bulunuyormuş gibi görünüyor.

Popülasyon kinetiği bu benzerliklerden yararlanır ve çok fazla sayıda örnek kullanarak var olan farklılıklardan bazılarını ortadan kaldırır. Bu tekniğin gelişmesi reçete hazırlarken bizi yönlendirecek veriye sahip olmamızı sağlamıştır ki aynı veriyi daha sınırlı sayıda insanla yapılan ayrıntılı incelemeden elde etmek etik olmazdı ya da sadece mümkün olmazdı.

III. İLAÇ KİNETİĞİNİ DEĞİŞTİREN

FAKTÖRLER

Şu ana kadar ilaç kinetiğini incelediğimiz insanların sağlıklı ve fiziksel olarak benzer olduklarını varsaymıştık. Gerçekte her şekilde ve ölçüde –genç, yaşlı, sağlıklı veya hasta- insanlar gelir ve hepsinde ilaç kinetiğinin aynı olacağını ummak anlamsız olur. Aslında gerçek şudur ki klinik uygulamada

ilaç dozlarını genellikle hastanın cevabına göre ayarlanır. Eski deyişle 'istenen etkiyi kabul edilmez yan etkiler olmaksızın üretmek için gereken doğru dozda ilaç' işe yaradığı sürece doğrudur ve insanlar arasında ya farklı ilaç kinetiklerinden ya da aynı plazma konsantrasyonuna verilen farklı yanıtlardan ileri gelen majör farklılıklar olduğunu ifade eder. Buna rağmen ilaçları işleyişleri ve verdikleri cevaplar açısından herhangi bir toplumdaki çoğu insan arasındaki yakın benzerlikleri ifade eden Ulusal Temel İlaç Listeleri'ni ve Standart Tedavi Kılavuzlarını hazırlayan kişiler ilaç listelerinin ve dozaj kılavuzlarının nüfusun en az %80'lik bölümünün ihtiyaçlarını kapsadığını fark edeceklerdir. Farklı cevap verenler %20 oranındadır ve büyük ölçüde farklılıkları açıklayan faktörleri bulmaya çalışacağız.

Farmakokinetiği değiştiren her bir faktörü okurken, bu faktörler tarafından etkilenen ilaçların ilaç *girdisinde*, *dağılımında* ve *kaybında* ve dolayısıyla plazma konsantrasyonlarında neler olduğunu kendiniz çözebilirsiniz.

III.a. Yaşla ilgili Faktörler

III.a.1. Bebeklik

Giderek daha çok bebek prematüre olarak doğmaktadır (gebeliğe bağlı hipertansiyon, diyabet, çeşitli nedenlerden ötürü fetal distress için Sezaryan bölümleri). Neonatal üniteleri bu –genelde 10-12 hafta prematüre olan- zayıf yaratıkları idare etmek için yüksek uzmanlık gerektirmektedir. Prematüre bebeklerin çok sayıdaki çok özel problemlerinden bir kısmı da ilaç verilmesi ve eliminasyonu ile ilgili olanlardır.

Bazı oksidatif (Faz I) ilaç metabolize edici enzimler gebeliğin başlangıcından 12 hafta sonra bile bulunur. Fetal yaş ilerledikçe, şimdye kadar glukuron-

dasyona (glukuronik asit moleküllerini ilaca ya da onun oksidatif metabolit (ler) ine ekleme işlemidir ve ürünü suda daha kolay çözünebilir hale getirir) aracılık eden Faz II bağlayıcı enzimlerine rastlamak mümkün olmamasına rağmen diğerleri sırasıyla ortaya çıkar. Bu, neonata verilen bir ilacın yetersiz şekilde metabolize edileceği ya da bir yetişkininkine alternatif bir yolla metabolize edilebileceği anlamına gelebilir.

Analjezik parasetamol yetişkinlerin idrarında glukuronid olarak büyük ölçüde boşaltılır, sadece %30 kadarı sülfat olarak ortaya çıkar. İnsan fetal karaciğer hücreleri parasetamol ile karşılaştığında sülfat bağlayıcı üretirler ama glukuronid üretmezler.

Yine yetişkin idrarında oksidatif metabolitler olarak boşaltılan teofilin premature bebeklerin idrarlarında neredeyse tamamen hiç değişmemiş ilaç olarak atılır.

Hem prematüre hem de gelişimini tamamlamış bebeklerde ilaç metabolize eden enzimler halen olgunlaşmamışlardır. Bu nedenle, daha büyük çocuklarda mükemmel şekilde kabul edilen ve güvenli olan (kilogram başına) dozlardan sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonu çok daha yüksek olabilir.

Hem prematüre hem de süresini tamamlamış bebeklerde ayrıca renal gelişim de tam olgunluğa ulaşmamıştır. Doğumda yetişkin değerlerine göre tüm renal fonksiyon yaklaşık %20 oranındadır ama yaklaşık bir yaşında bir yetişkininkine aynı düzeye hızla gelir (vücut ölçülerine oranla). Özellikle glomerüler filtrasyon hızı yaşamın ilk haftasında dört kat artabilir. Neonatta renal kan akışı, glomerüler filtrasyon hızı ve ilaçların tübül sekresyonunun tümü düşük olduğu için böbrekler tarafından temizlenen ilacın

düşük dozda verilmesi gerekir –özellikle ilacın ‘teröpatik penceresi’ darsa ve Cp aşırı yükseldiğinde toksisite üretme potansiyeli varsa.

III.a.2. Çocukluk

5 ve 12 yaşları arasında böbrek fonksiyonları en başarılı şekilde olgunlaşır ve glomerüler filtrasyon hızı vücut yüzeyine uygun hale geldiğinde yetişkin değerlerini aşabilir. Erken çocukluk döneminde ilaç metabolize eden enzimler de bütünüyle ortaya çıkarlar ve bu dönemde bazı ilaçların metabolik olarak daha hızlı temizlendiği görülür, örneğin sülfonamidler asetilemeyle metabolize olurlar. Yine de çocuklarda ilaç klirens değerleriyle ilgili sonuçların bazıları ilacın değişken plazma T1/2 değerine dayanılarak elde edilmiştir. Bölüm II’den de hatırlayacağınız gibi klirens eşittir $Vd \times Kel$ ya da $Vd \times 0.693/T1/2$ (çünkü $Kel = 0.693/T1/2$ ’dir). Bu nedenle yarılanma ömründeki bir değişiklik, Vd değerinin değiştiği garanti edilmedikçe klirenste bir değişikliğin sinyali olmak zorunda değildir.

Bunun yanında, antikövilzan fenitoin gibi bazı ilaçlar için Vd’nin değişmediğine ve oksidatif klirensin yetişkin hastalardan daha fazla olduğuna dair iyi kanıtlar vardır.

III.a.3. Gebelik

Gebelik dönemi ilk trimesterin başlarında damar genişlemesi ve olasılıkla damar genişlemesine ikincil olarak kalp debisindeki artışla başlayan fizyolojik fonksiyonlarda oluşan muazzam değişiklikler aklı getirir. Bunu vücutta sıvı tutulması izler ve intravasküler hacim ikinci trimesterin sonunda %25-30 kadar artabilir. Renal kan akımı artar ve glomerüler filtrasyon değeri gebelikten önceki döneme göre %50 artış gösterir. Mucizevi bir şekilde tüm bu değişimler doğumdan sonra bir hafta içinde normale döner. İlaçlar açısından bakarsak iyi belgelenmiş bir-

kaç kesin değişiklik vardır. İlk olarak hemadilüsyon düşük plazma albümin konsantrasyonuna ve dolayısıyla plazma proteinlerine sıkıca bağlı olan ilaçlarda serbest ve bağlı ilaçlar arasında değişen partisyona neden olur. İlaç yanıtı üzerinde bunun büyük bir etkisi yokmuş gibi görünse de, bazı laboratuvarlar plazmadaki serbest ilaç konsantrasyonunu ölçebilirler ve eğer hastalar etkisi kritik olarak serbest ilaç konsantrasyonuna bağlı bir ilaç (bazı antikonvülzanlar gibi) alıyorsa bu hastayı izleme konusunda değerli bir katkı olabilir.

Metabolize eden enzim familyalarının hepsi eşit derecede etkilenmemesine rağmen hepatik ilaç metabolizması da denk olarak artar. Bir çalışma ABD'deki hamile ilaç bağımlısı kadınlarda sabit metadon muhafaza tedavisi, ilaç metabolize eden enzimlerin uyarımına bağlı olarak gebelik ilerledikçe daha düşük plazma konsantrasyonu olduğunu gösterdi. Bazıları metadon çekilme semptomlarının oral metadon dozunda artışı zorunlu kıldığını ispatladılar.

Bunun yanında farmakokinetik sonuçlardaki ana değişiklik böbrekler tarafından elimine edilen suda çözünür ilaçların renal boşaltımındaki artıştır. Penisilinler, aminoglikositler (gebelikte mümkünse kaçınılır çünkü düşük de olsa fetusta ototoksisite yaratma riski bulunur) ve digoksin gibi ilaçların tümünün renal klirensi artar. Bu dozlamanın gözden geçirilmesini getirebilir ki zaten penisilinler organizmaları yok etmek için gerekenden daha yüksek dozda verilirler ve bu nedenle dozaj ayarlaması renal klirensteki değişiklikten beklendiği kadar yüksek olmaz.

III.a.4. Yaşlılar

Bir çok ülkede olası yaşam süresi uzuyor. Dolayısıyla toplumdaki yaşlı insan sayısı da giderek artıyor.

Avustralya'da doğrudan medikasyon problemlerinin sonuçlarından ötürü her yıl hastanelere kabul edilen hasta sayısının 80000 civarında olduğu tahmin ediliyor. Bunların çoğunluğu sıkça çok hastalığı olan ve genelde çoklu tıbbi tedavi gerektiren (ilaç-ilaç etkileşimlerine bu bölümde kısaca değinilir ve 15. bölümde daha ayrıntılı anlatılır) yaşlı ve zayıf insanlardır. Oysa onların problemlerinin bazıları yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişimlerin ilaç kinetiğini nasıl etkileyeceğini anlamaktaki yetersizlikten ileri gelir.

İlaç kullanımındaki diğer pek çok faktör şunlarla ilgilidir: zayıf görme ve bu nedende etiketleri okuyamama, zihinsel karışıklık, tabletlerin alınıp alınmadığının hatırlanamamasına yol açan zayıf hafıza, şişelerin açılmasına engel olan kas-iskelet sistemi problemleri (özellikle 'çocuk kilidli' olanlar deneyimlerimize göre çocuklar tarafından kolayca açılarken yaşlılar tarafından güçlükle açılabilir!). Bunun yanında yaşlanma fizyolojisi daha az gastrointestinal emilim, bir şekilde daha az hepatik ilaç metabolizması ve yaygın olarak yağsız vücut kütlelerinin kaybı gibi durumları da içerir. Bunların hepsi doğrulansa da hiçbiri renal atılım fonksiyonunun kaybı kadar önemli değildir ki bu yaşlılıkta her zaman görülür.

Glomerüler filtrasyon hızı bebektikten başlayarak çocukluk boyunca yükselir ve otuzlu yaşlarda ya da kırklı yaşların başlarında yavaşça düşmeye başlayana dek bu düzeyde kalır. Nefronlar öldüğü ve yerine yenileri gelmediği için renal boyut küçülür. 65 yaşına kadar nefronların yaklaşık yarısı gider ve süreç altmış ve yetmiş yaşlarda da devam eder. Neden pek çok doktor yaşlı insanlara renal olarak temizlenen ilaçlar yazarken bu durumu kabul etmekte ve duruma uygun davranmakta başarısız olur? Olası

tek neden renal fonksiyonun tek yaygın göstergesi olan serum kreatinin hastanın yaşına bağlı olarak yükselmemesi olabilir.

Aynı karşılaştırmayı kandaki başka bir maddenin düzeyine (konsantrasyonuna) uygulayabilirsiniz: ilaç ya da başka bir endojen kimyasal olabilir. Değişmez plazma kreatinini, dağılım hacminin değişmediği durumda plazmadan idrara girer ve kaybin eşit olması demektir. Kreatinin bizim kaslarımız tarafından sürekli salgılanan kreatinden gelir. İleri ki yaşlarda kas kütlesi daha azdır ve kaslardan kana kreatin girdisi azalır. Bu serum kreatininde azalma ya yol açar ama genelde 'normal' sınırdadır kalır. Bu ya kreatinin için Vd değerinin azalmış olması ya da böbreklerden kreatinin klirensinin (kaybının) düşmesi anlamına gelir.

Emin olmanın tek yolu sadece böbreklerden atılan bazı dış gösterge maddeleri kullanarak glomerüller filtrasyonun ölçülmesi olabilir. Yaygın olarak bu amaç için inülin kullanılır, ama bugünlerde krom-51 etiketli etilendiamintetraasetik asit (EDTA) gibi göstergeler de vardır. EDTA intravenöz bolus yoluyla tıpkı 2. bölümdeki deneyde verilen intravenöz ilaç bolusu gibi verilebilir, düzenli aralıklarla EDTA'nın Cp değeri ölçülür, konsantrasyon-zaman profili çizilir, Vd ve Kel hesaplanır ve bunlar çarpılınca klirens bulunur. EDTA metodunda göstergenin radyoaktif olarak etiketlenmiş olması ve ölçümlemenin sadece uygun bir sayaç kullanarak her bir plazma örneğinin radyoaktivitesini ölçmekten ibaret olması büyük avantaj sağlar.

Aslında yaşlı insanlarda kreatinin klirensi düşüktür ve genelde kreatinin girdisinin azalmasıyla birlikte verilen normal serum kreatininle dengelenir. Bu klinik açıdan önemlidir; çünkü böbrekler yoluyla

temizlenen ilaçların yığılımı ve olası toksisiteyi önlemek için giderek küçülen miktarlarda verilmesi gerekir; örneğin gentamisin ve diğer parenteral aminoglikosid digoksin.

Eğer klinik çalışma yapılırsa digoksin tabletlerinin 0.25 mg (genelde beyaz) ve 0.0625 mg (ya da 62.5 mcg şeklinde genelde mavi renkte) iki farklı doz büyüklüğünde geldiğini fark edersiniz. Bir markanın adı 'Lanoxin PG'dir. PG kısaltmasının pediyatrik-geriyatrik anlamına geldiğini biliyor muydunuz? Bebeklerin olgunlaşmamış böbrekleriyle yaşlıların yetersizleşen böbreklerini ve her iki grupta da digoksin toksisitesinden kaçınmak için daha küçük dozlar verme gerekliliğini kabul eder.

Tablo 10.1 her yaş grubu için anlattığımız fizyolojik değişimleri özetler.

III.b. Genetik Faktörler

40 yıldan sora klinik farmakolojinin en sürükleyici öykülerinden biri aşama aşama çözüldü. 1930'larda çok sayıda orijinal anti-infektif ilacın -sulfonamidler- asetile olmasıyla metabolize edildiği ve reaksiyonun (Faz I reaksiyonu) ağırlıklı olarak karaciğerde ortaya çıktığı kabul edildi. İlgili enzime N-asetil-transferaz adı verildi. İzoniazidin (halen tüberküloz tedavisinde kullanılan bir ilaç) metabolizması 1960'larda incelendiğinde ki bu kısmen ilacı alan bazı hastaların karşı reaksiyon olarak periferik nöropati geliştirmelerine (doğrudan ilacın doğrudan bir sonuç olduğu açıktı) karşılık bazılarının hepatite bağlı sarılık geliştirecek kadar talihsiz olmalarına dair klinik gözleme bir açıklama getirme girişimiydi. İzoniazid (ya da sonradan verilen adla İNH) alan hastaların asetilasyon hızı karşılaştırılana kadar farklı karşı reaksiyonlara yol açacak bir neden yok gibiydi. Bu hastalarda ortaya çıkan asetilasyonun oldukça farklı hızlarda olduğu kanıtlandı.

Tablo 10.1 İlaç kinetiğini değiştirebilecek yaşa bağlı önemli fizyolojik değişimler

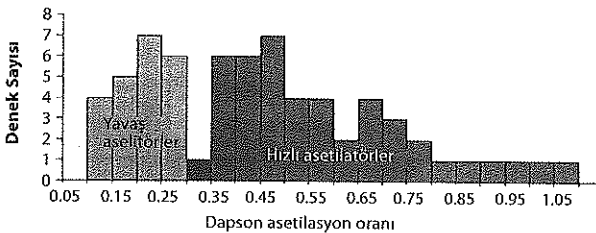
Çağ	Fizyolojik değişim	Olası kinetik problemler
Yeni doğan	Böbreklerin olgunlaşmaması İlaç metabolize eden enzimlerin olgunlaşmaması	Eğer doz ayarlanmazsa Cp değerinin yükselmesi riski
Çocukluk	Geliştirilmiş hepatik metabolizma	Ara sıra doz/kg yükseltilmesine gerek olması
Gebelik	Yüksek kan hacmi Yüksek renal kan akışı ve GFR Azalmış plazma albümini Yüksek hepatik metabolizma	Proteine bağlı ve serbest formlar arasında değişken ilaç dağılımı Renal yoldan temizlenen ilaçların daha yüksek oranda atılması Etkili Cp sağlamak için yükseltilmiş doz ihtiyacı
Yaşlılık	Azalmış emilim ?Azalmış metabolizma } Yağsız vücut kütesinin kaybı	Çok az uygulama sonucu vardır
	Azalmış renal fonksiyon	Renal yoldan boşaltılan ilaçlarda toksisite riski

GFR, glomerüler filtrasyon hızı

Bunların bazıları hızlı, yan etkiler geliştirmeye daha yatkın olan bazıları ise yavaş asetilatörlerdir. Bu farkın ve toksisitedeki farklılığın nedeninin dokularda ve özellikle karaciğerde farklı miktarlarda bulunan *N*-asetil-transferaz (NAT) enzimine bağlı olduğu kanıtlandı. İlaç metabolize etme kapasitelerine bağlı olarak toplumun iki ya da daha fazla gruba ayrılması genetik polimorfizm (*poli* çok, *morfizm* form demektir) olarak bilinir.

Farklılıkların daha ayrıntılı incelenmesi için ve

1980'lerde ve 1990'ların başlarında iki tür NAT (NAT I ve NAT II) enziminden birinin genetik kodlamasının çeşitli formlarda bulunabileceği ve her bir formun hızlı ya da yavaş asetilasyon özelliğini belirleyen değiştirilmiş formdaki enzimi ortaya çıkardığını keşfetmek için moleküler genetiğin gelişmesi gerekti. Çeşitli ırklardan insanlar incelendiğinde öykü daha karmaşık bir hal aldı ve bugün substratlarının hızlı, yavaş ve orta hızda asetilasyonunu belirleyen NAT II enziminin bilinen 12 varyant civarında formu vardır (Bkz. Şekil 10.20).



Şekil 10.20 67 Endonezyalı sağlıklı denek arasında asetilatör durumunun dağılımı

Asetilasyona uğrayan başka ilaçlar da incelendi. Antihipertansif ilaç hidralazinin uzun süreli kullanımından sonra nadiren cilt kaşıntısıyla birlikte lupus eritematozusa benzeyen ciddi bir sendroma, artropati ve bazen de renal bozukluğa neden olduğu bilinirdi. Hid-

ralazin asetilasyonla metabolize edilir ve ağırlıklı olarak bu sendromu geliştiren genç kadınlarda yapılan inceleme onların da bu ilacı yavaş asetile ettiklerini gösterdi. Günümüzde hidralazin çok nadiren uzun süreli tedavilerde ve çok daha az kullanılır ve fakat 1970'lerde ilaca bağlı lupus oluşumunda daha büyük risk altında olduğu fark edilen yavaş asetatör- lere hidralazin vermektenden kaçınmak için hipertansiyonu olan hastalarda asetilasyon durumunu ölçmek yaygın bir uygulamaydı.

Genetik polimorfizmi kabul etme ve anlamada bir sonraki adımı başka bir hipertansif ilaç sağladı. Klinikte açıkça aynı hipertansiyon derecelerine sahip hastaların kan basınçlarını kontrol altına almak için depreisoquine ilacının (şimdi yerine başkası geçti ve pazardan çekildi) çok değişken dozlarına ihtiyaç duyulduğu gözlemlendi. 4-hidroksi metabolitinin değişen metabolizma hızlarıyla birlikte, bazı insanların hızlı hidroksilatör ya da başka bir deyişle 'geniş metabolizer' iken bazılarının yavaş veya zayıf metabolizer olmasıyla açıklanabilecek farklılıklar bulundu.

1970'lerin ortalarında moleküler farmakoloji önceden 'karşık fonksiyonlu oksidazlar' olarak gruplanan karaciğer sitozolunun düzgün endoplazmik retikulumunun mikrozomlarında bulunan enzim ailelerini ayırıp düzenlemeye başlıyorlardı. Bu enzimlerin çoğuna o zamanlarda -daima 'CYP' ile başlayan ('CYP' ön adı önceleri tüm bu enzimlerin 'sitokrom-P450' enzimleri diye sınıflandırılmasından ileri gelir) bir ad koyma sistemi ortaya koyuldu. Debrisoekin hidroksileten enzim CYP2D6 olarak adlandırıldı ve pek çok başka ilacı da metabolize ettiği ve birkaç izoform (enzimatik fonksiyonu ayırırken başvurulan enzim yapısındaki genetik olarak belirlenmiş farklılıklar) olarak bulunduğu ortaya çıkarıldı.

Dahası aynı genin çok sayıda kopyalarına sahip insanlar (İsveçli bir ailede 12 kopyaya kadar tanımlandı) bulundu ve bu insanlarda debrisoekin gibi bir madde o kadar hızlı metabolize edilir ki hidroksi-metabolit farmakolojik olarak aktif olmadığı için neredeyse hiç teröpatik etki görülmez. Bu varyantlar kalımsaldır ve bu nedenle aileleri kalımsal ilaç metabolize eden enzimlerine ve onları kodlayan genlere göre karakterize etmek mümkündür.

İlaçlara değişik yanıtlar vermenin moleküler nedeni anlaşmadan önce, ultra hızlı metabolizerlerin ilaca 'yanıt vermeyen' kişiler oldukları düşünülürdü ya da medikasyonlarını gerektiği gibi almakta başarısız olmakla suçlanırlardı.

Anestetikler verilirken süksinilkolin -etkisini kısa sürede gösteren depolarize edici bir kas gevşetici verilmesi yaygın bir uygulamadır. Süksinilkoline karşı çok az afinite (çekim gücü) gösteren butirilkolinesteraz adlı metabolize edici enzimin bir formuna sahip hastalarda nadir bir genetik varyant bulunur. Sonuçlar gevşetici etki süresince görülür. Hastalar spontane solunuma yeniden başlamakta başarısız olurlar ve bazen gevşetici etki kaybolana kadar günlerce suni tenefüs verilmesi gerekir.

Son zamanlarda karaciğerde en çok bulunan ilaç metabolize edici enzim olan CYP3A4 incelenmeye başlandı. Kalsiyum kanal bloke edici ilaç nifedipin, antibiyotik eritromisin, organ nakli reddini tedavi etmede kullanılan immünsuprezant siklosporin ve yaygın olarak kullanılan başka birkaç ilacın başlıca metabolizeri bu enzimdir. CYP3A4 genetik olarak saptanmış olan bireyler arasında enzim aktivitesi açısından 10 kat farklılık gösterebilir.

Bunlar hepatik ilaç metabolizmasını etkileyebilecek genetik varyantlardan en iyi bilinen birkaç tanesidir. Tam tanımıyla eğer bir ilaç farmakolojik olarak başlı

başına aktif ise, bu genetik varyantlar onun plazma kompartımanından kaybını etkileyerek ilacın Cp'sini belirgin şekilde etkileyecektir.

İlaç kinetiği üzerinde genetik olarak saptanmış ilaç metabolizmasından daha büyük etkisi olan başka genetik faktör yoktur.

III.c. İnter-etnik Farklılıklar

Genetik polimorfizm kabul edildikten hemen sonra ırklar arasında ilaç işleme konusundaki belirgin farklılıklara uygulandı. Yine de inter-etnik farklılıkların hepsi değişen ilaç metabolizmalarına bağlı değildir. Yeni bir ilacın Avustralya'da ve hemen ardından Güneydoğu Asya'da piyasaya sürülmesinin üzerinden çok uzun yıllar geçmedi. Her iki bölgede de tavsiye edilen başlangıç dozu aynıydı ama Güneydoğu Asya'daki hastalar kısa bir süre sonra Avustralya'da nadiren görülen yan etkiler yaşamaya başladılar. İlk düşüncüler ilaç metabolizmasında etnik farklılıklar olduğu yönündeydi ve bunun dışında ilaç idrarla neredeyse hiç değişmemiş olarak vücuttan atılıyordu! Konunun açıklaması çok basitti. Ortalama bir Avustralyalı'nın ağırlığı 74 kg civarında iken ortalama bir Güneydoğu Asyalı'nınki 52 kg civarındadır. İlacın sanal Vd'si doğrudan vücut ağırlığıyla orantılıydı ve bu nedenle Güneydoğu Asyalılar aynı *girdi*'yi Avustralyalılar'dan daha yüksek Cp değerine neden olan esasen daha küçük bir *sanal* Vd'ye alıyorlardı.

İlaç metabolizmasındaki inter-etnik farklılıklar modaya uygun ve oldukça heyecan verici bir araştırma alanı haline gelmiştir. Sonuçlar genelde oldukça şaşırtıcıdır. Örneğin:

- Ultra hızlı debrisoekin (yukarıya bakınız) metabolizerlerine pek çok ırkta oldukça az rastla-

nırken (İsveç/Kafkas popülasyonunda %1-2), incelenen Suudi Arabistan popülasyonunda %21 ve Etiyopya popülasyonunda %29 oranındadır.

- Alkol (etanol) alkol dehidrojenaz enzimi tarafından ilk olarak asetaldehid metabolize edilir. Asetaldehid daha sonra asetaldehid dehidrojenaz tarafından metabolize edilir. Asetaldehid kümülyasyonunun kızarmalara, gastrointestinal rahatsızlığa ve olasılıkla alkol sonrası baş ağrısına aracılık ettiğine inanılır (Alkol bağımlılığı tedavisinin bir parçası olarak bu sendromu yaratması için kasıtlı olarak verilen 'antabus', disulfiram bir asetaldehid dehidrojenaz inhibitörüdür. Kafkas uyruklular asetaldehid dehidrojenaz açısından yetersizdirler ama doğulu popülasyonlar yaygın olarak yeterlidir. Bunun onlarda alkol bağımlılığı oranının düşük olmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.
- CYP2D6 fonksiyonunda da etnik farklılık çeşitliliği tanımlanmıştır. Çinli bir gruptaki idrarda debrisoekin'in 4-hidroksidebrisoekin metabolik oranı İsveçli karşılaştırma grubuna göre daha yüksektir (ortalama olarak Çinliler İsveçliler'e göre debrisoekin açısından daha zayıf metabolizerlerdir) ve normal ve zayıf metabolizerler arasında net bir ayırım yoktur; yani enzim zenginliğine bağlı olarak ayrılan iki popülasyon yokmuş gibi görünür.

Genetik olarak saptanmış ilaç metabolizmasındaki inter-etnik farklılıkların öne çıkan yapılarına birkaç örnek verdik sadece.

Farmakogenetik, farmakoloji/genetiğin bu farklılıkları inceleyen ve moleküler genetiğe dayanarak bunları açıklama arayışında olan bir branştır.

III.d. Çevresel Faktörler

Besin-ilaç ve ilaç-ilaç etkileşimleri konusunda daha ayrıntılı bilgi için 15. Bölüme bakınız.

İnsanlar ve ırklar arasındaki genetik farklılıklar önemini korurken, kişiler tarafından ilaçların işleme yollarındaki görece hızlı değişimler yaygın olarak çevredeki faktörlerin sonuçlarıdır. İlaç molekülleri için başlıca 'çevre' aldığımız besinlerdir.

III.d.1. Besin-İlaç Etkileşimleri

Şu ana kadar bu konuya ilişkin önemli kavramların birkaçına değindik, bu nedenle şimdi bunları toparlama ve başlıca prensipleri ortaya koyma zamanıdır. İlk olarak ilaç molekülleri sindirim sisteminin lümenlerinde yemek molekülleri ile açıkça etkileşebilir. Belki de bunun en iyi bilinen örneği tetrasiklinler ile kalsiyum ve demir diyeti arasındaki etkileşimlerdir. Aralarında oluşan bağlayıcılar lipit çözünürlüğü olmayan bir gelat oluşturur ve bu yüzden tetrasiklinin emilimi plazma düzeylerinin bütünüyle etkili antibiyotik konsantrasyonları oluşturmadığı bir noktaya indirgenebilir. Bu bağlayıcılığı üreten en bilinen diyet öğesi yüksek kalsiyum içeriğine sahip olan süttür. Tetrasiklin mümkün olduğunca besinlerden ayrı alınmalıdır.

Midede ilaçları ve besinleri karıştırmanın belki de en önemli etkisi yemek tarafından üretilen gastrik boşaltım süresinin uzamasıdır. İlaç moleküllerinin C_{max} gerçekleştirmeleri için geçen zamanı düşürsek gastrik boşaltımın diğerlerinin yanında bunu etkileyen başlıca unsur olduğu açıkça görülür. Yutma ancak birkaç saniye, tabletin çözülmesi birkaç dakika, bağırsaktan emilim ve karaciğerden geçiş (yavaş salımlı preparatlar hariç) birkaç dakika gibi oldukça kısa bir süre alır. Gastrik boşaltım girdi süresininin 2-3 saat kadar sürebilen tek unsurdur. Mi-

dedeki yiyeceğin doğası gastrik boşaltımı uzatabilse (özellikle yağlı yiyecekler) ya da kısaltabilse bile genelde herhangi bir kişi için bu zaman değişmez.

Yazarlardan biri (A.J.S.) öğrenci olarak farklı gıda maddelerinin gastrik boşaltımlarına ilişkin çalışmalarda denek olmak için gönüllü oldu. Kullanılan teknik çok küçük miktarda X-ray baryumu yutmak ve buna ya karbonhidrat ya yağ ya da bunların karışımını eklemektir. Bu birkaç hafta boyunca her gün bir kez tekrar edildi. Baryumun ne zaman ince bağırsağa gittiğini anlamak için mide yemeklerden sonra düzenli aralıklarla X-ray ışınlarıyla görüntülendi. Deneyin çok sonlarına doğru az bir miktar alkolün alındığı futbol klübü partisinden sonraki gece geldi. Baryum normalin (1-1½ saat) tersine 30 dakikadan daha kısa sürede mideden ince bağırsağa geçmişti. Alkolün itici etkisi vardır ve küçük dozlarda alındığında gastrik boşaltımı hızlandırır.

Tam tersine bazı ilaçlar gastrik boşaltımı büyük ölçüde yavaşlatır. Bunların çoğu antikolinerjik (yüksek motilitenin endojen araçlarından biri olan asetilkolinin etkilerinin tersine) etkilere sahiptir ve gastrik durgunluğa yol açar. Bunlar trisklik antidepresanlar ve klorpromazin gibi fenotiazinleri içerir. Eğer bir hasta yanlışlıkla ya da kasıtlı olarak bunların birinden yüksek dozda alırsa ve hastaneye birkaç saat sonra gelirse, gastrik hortum kullanıp tabletleri boşaltmak için çok geç olduğunu düşünme eğiliminde olabilirsiniz. Çoğu zaman midede artık tabletler—ya da en azından çözünmüş ilaçlar—olarak bulunurlar çünkü tamamen boşaltılmamışlardır.

İlaçları yemekle birlikte almak alımı ve plazmaya geçişi tümüyle etkileyemez ama genelde C_{max} değerini düşürür ve doruk plazma konsantrasyonuna (yani T_{max}) ulaşmak için gerekli zamanı uzatır. Eğer hızlı bir etki bekliyorsanız (örneğin bir analjezikten)

onu yemekten ya bir saat önce ya da üç saat sonra almak en iyisidir.

“Yemekler doruk plazma konsantrasyonunu azaltır ve geciktirir” kuralında ara sıra anormallikler olur. Antifungal ilaç griseofulvin yemekle alındığında emilimi çoğaltır; bu muhtemelen safra tuzları tarafından emülsiyona uğramasından ve doğrudan venöz sisteme girerek sindirim sisteminin karaciğere baskı yapan limfatik drenajına daha kolayca geçmesinden ileri gelir. İmmünoşüprezant siklosporin ve genel olarak kalsiyum tuzları yağlı bir yemekle alındıklarında emilimde benzer bir artış gösterirler.

İnce bağırsak düzeyinde bağırsak duvarındaki aktif nakil sisteminde taşıyıcılar yoluyla geçebilmek için besinlerin aminoasitleriyle yarışmak zorunda olan aminoasit L-dopa örneğini daha önce zaten ele almıştık.

Son olarak, alınan besinler ilaçları metabolize eden enzimler üzerinde de bir etkiye sahiptir. Greylfurt suyu (olası sorumlu unsur naringindir) Faz I oksidatif enzimlerin bir kaçı üzerinde bir bardaktan sonra hızlı bir inhibitör etkiye sahiptir. CYP3A4 bağırsak duvarında özellikle inhibe edilir ve normalde orada kısmen metabolize edilen ilaçların biyoyararlanımı artar (*girdi* artar). Bir deneyde, dihidropiridin sınıfında kalsiyum bloke edici ilaç felodipininin oral eğerisinin altındaki alan greylfurt suyundan sonra %200'ün üstüne yükseldi ve bunun yansımaları olarak hem kan basıncı hem de nabız hızı greylfurt suyu içilmeksizin alındıktan daha büyük ölçüde düştü. Aynı durum nifedipin veya nisoldipin gibi dihidropiridinlerde de gözlemlendi.

İmmünoşüprezant siklosporinin Cp değeri aynı oral dozda greylfurt suyundan sonra %300 arttı (üstelik atılımı da dağılım hacminde azalma olduğuna dair bir kanıt yoktu).

Greylfurt suyuyla daha da önemli bir etkileşime sahip ve şimdi kaldırılmış olan antihistamin terfenadindir. O da bağırsak duvarında ağırlıklı olarak CYP3A4 tarafından metabolize edilir ve farmakolojik olarak aktif metabolit feksofenadine dönüşür. Bunun yanında Cp değeri yüksek benzer bir ilaç olan kardiyotoksik, elektrokardiyogramda uzun QT araklıkları üreterek, ciddi kalp aritmilerine yol açar ve ani ölümlere neden olur. Terfenadinin metabolizmasının greylfurt suyu tarafından inhibisyonun, öldüğü gün iki bardak greylfurt suyu içmiş olan 29 yaşındaki bir adamın ölümüne neden olduğuna inanılır.

Bazı oksidatif enzimlerin ve özellikle parasetamol ve fenasetin gibi bazı analjeziklerin Cp değerinin düşmesine yol açacak şekilde muhtemelen birleştirici enzimlerin de aktivitesini artıran brokoli familyasından sebzeler (lahana, filizler, ıspanak) tarafından potansiyel olarak daha az ciddi eforlar üretebilir.

Yiyeceklerin enzimlerin aktiviteleri üzerindeki bir diğer etkisi geniş sitokrom enzimleri familyasının bir başka üyesi olan CYP1A alt familyasının aktivitesini artıran kömür ateşinde kızartılan etlerin ve ayrıca sigara dumanındaki bazı unsurların yarattığı etkidir (Biyolojik dünya da 400'ün üzerinde sitokrom enzimi bilinmektedir; bunların 100 tanesi insanlarda ilaç metabolize eden enzimler olarak bulunmuştur ve bunların da 10 tanesi önemlidir). Bu gruptaki enzimler olası karsinojenleri aktive etme becerisine sahiptirler ve henüz kesin sonuç bulunmamasına rağmen bu aktivasyon ile insanda görülen bazı kanser çeşitleri arasında bir bağ olduğu öne sürülür.

Bu sebepten besinleri ilaç kinetiği oyununda yedek oyuncu olarak düşünmek oldukça yanlış olur. 1. bölümde ele aldığımız sindirim sisteminin savunma mekanizmaları egzojen kimyasallarla başa çıkmak üzere evrim geçirmiştir. Gıdalar ve ilaçlar egzojen kimyasallardan sadece iki tanesidir ve bazı zaman-

larda vücudun savunma mekanizmaları onları birbirinden ayırt edemediği için etkileşim halinde olmaları şaşırtıcı değildir.

III.d.2. İlaç-İlaç Etkileşimleri

Şu ana kadar vücudun ilaçlara mücadele edilmesi gereken bir diğer kimyasal dizisi olarak davranması düşüncesi ve ilaçların pek çok bölgede bir çok molekül ile -gastrik asit ile, besin maddelerindeki kimyasallarla, sindirim sistemindeki, bağırsak duvarındaki ve karaciğerdeki enzimlerle, kandaki plazma proteinleriyle ve o kadar ileri gidebilirse onların doku reseptörleriyle- etkileşim içinde olması düşüncesi sizi rahatlatacaktır.

Bu nedenle ilaçların diğer ilaçlarla birçok farklı şekilde etkileşim içinde olması şaşırtıcı gelmemelidir. Bazı ilaçlar etkilerini güçlendirmek için diğer ilaçlarla olumlu etkileşim içinde olsalar da ilk sırayı daima ters ilaç etkileşimleri alır çünkü bunların bazılarının sonuçları dramatiktir.

Hastanedeki hastalar üzerinde yapılan pek çok çalışma ters ilaç etkileşimleri riskini ve aktüel olayları belgelemiştir. İlaçların etkileşim *potansiyelleri* üzerine yoğunlaşan makaleler her zaman aktüel klinik olayları değerlendirenlerden daha yüksek bir etkileşim potansiyelini bildirirler. Bununla beraber hastaların ve özellikle çeşitli sağlık sorunları için çeşitli ilaçlar alan yaşlı hastaların günde sadece bir ya da iki farklı ilaç alan karşılaştırma grubuna göre daha yüksek oranda ters ilaç tepkisi gösterdikleri yıllardır bilinmektedir. Büyük olasılıkla bunların önemli bir oranı ilaç-ilaç etkileşimlerinden ileri gelmektedir. Elbette yaşlılar düşen renal ve daha az derecedeki hepatik fonksiyonları nedeniyle ilaçlara ters tepki göstermeye daha eğilimlidirler.

Avustralya'da tıp öğrencileri tarafından yürütülen lokal bir çalışma akut bir medikal durum için bir araştırma hastanesine yatan 65 yaş ve üzerindeki hastalar tarafından alınan çok sayıda farklı ilacı ölçümlendi. Hasta başına düşen farklı ilaç sayısı ortalama 6.4 idi. Sonrasında öğrenciler hastaları ilaç rejimleri gözden geçirilip düzeltildiği sürece takip ettiler. Hastaneden taburcu olma sırasında hasta başına düşen ortalama ilaç sayısı yine 6.4 idi ama bunlar kabul sırasında alınan ilaçlardan farklı ilaçlardı. Bu öyküden iki değer çıkarılabilir. İlk olarak doktorlar ilaca başlama konusunda iyiler ama bunları kesme konusunda pek iyi sayılmazlar; ikinci olarak hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerin nüfuslarının yaşlarına bakıldığında artan sayıda insan çeşitli, geçerli nedenlerle çok sayıda ilaç alacaktır. Özellikle bunlar için ilaç seçme, ilaçların etkilerini izleme ve ters ilaç etkileşimleri ortaya çıkmadan veya felaketler yaşanmadan önce saptanmasını garanti etmek konularında özel dikkat harcanmalıdır. Genişleyen tıbbi tedavi olanaklarıyla birlikte artan bir etkileşim riski bulunmaktadır. Basit Temel İlaçlar Listesi genelde 200 ila 300 arasında ilaç içerirken, Avustralya'da devlet destekli ilaçların sayısı ayrı kimyasal oluşumlarla 500'ü geçer (herkesin kabul ettiği gibi, ithalat ve satış için kayıtlı olan 10.000 üzerinde içeriğe sahiptir).

Doktor reçetelerine ilişkin araştırmalar deneyimli pratisyen hekimlerin reçetelerini 50'den fazla ilaç içermeyen ve nadiren 70'i aşan kendilerine ait yazılı olmayan 'sınırlı listelerinden' ya da 'kişisel formüllerinden' hazırladıklarını göstermektedir. Kontrollü bir şekilde reçete hazırlamak doktorlara kendi 'sınırlı listelerini' kullanmak konusunda güven verir ve eğer tüm olası ilaçların büyük listesini kullanıyorlarsa düşük etkileşim potansiyeline karşı dikkatli olmaya zorlar.

Bir ilaç bir başka ilaçla efektör bölgede bir etki yararak farmakolojik özellikleri değiştirmek için –bir sakinleştirici antihistamin tarafından alkole bağlı uyusukluğun potansiyalizasyonu gibi dinamik bir etkileşim- etkileşebilir. Bunun yanında bu bölüm ilaç kinetiği hakkındadır ve bizim anlamaya gerek duyduğumuz etkileşimler plazma kompartmanına girdi ve oradan kayıp değerlerini ya da ilaçların dağıtıldığı hacmi değiştiren etkileşimlerdir; yani birincil ilacın Cp değerini ve bu nedene ilacın etkisini etkileyen faktörlerdir.

Mantıksal olarak bu etkileşimler meydana geldikleri bölgelere göre gruplandırılabilirler. Klinik olaylara yol açan etkileşimlere önem verilecektir.

III.e. Plazma Kompartmanına Girdiyi Etkileyen Etkileşimler

III.e.1. İlaç Emilimini Kapsayan

Etkileşimler

Sindirim sisteminde ilaçlar diğer ilaçlara bağlanabilirler. Antibiyotiğin emilimini azaltan tetrasiklin ile demir-kalsiyum etkileşimine daha önce zaten değindik.

Diğer ilaç molekülleri de benzer ama daha az spesifik şeyler yapabilirler. Kolestramin alımı sırasında veya yakın zamanda verilen ilaçları bağlayabilir (belgelenmiş iki etkileşim antikoagulan varfarin ve antiaritmik ilaç digoksin ile olan etkileşimidir). Sonuç farmakolojik etkinin girdisinde ve kaybında azalmaz.

Çok az emilen aminoglikosid neomisin oral penisilin gibi başka ilaçları da kapsayabilecek malabsorbsiyon durumuna neden olabilir.

Gastrik pH değerini değiştiren ilaçlar (ranitidin gibi H2 engelleyicileri, omeprazol gibi proton pompa inhibitörleri) teorik olarak polar bileşiklerin iyonizasyonunu değiştirmelidir, yani bunlar fizyolojik pH alanında ayrılma yeteneğine sahiptirler. Bu sırayla emilen fraksiyonu değiştirmelidir. Yine de mekanizma şüphesiz var olduğu için klinik sonuçlar çok azdır.

Midede yemek olduğu halde gastrik boşaltımda ilaçlardan ileri gelen değişiklikler genel biyoyararlanımı etkilemeksizin Cmax ya da Tmax değerini değiştirme eğilimindedir. Antiemetik metoklopramit gastrik boşaltımı hızlandırır ve gastrointestinal yolun radyolojik incelemesini hızlandırmak için bu şekilde kullanılır. Çoğu ilacın emilimi üst ince bağırsakta gerçekleştiği için metoklopramitin Cmax değerini yükseltirken Tmax değerini düşürmesi şaşırtıcı değildir. Yine de emilen ilacın tamamı (bir deneyde parasetamol) genelde önemli bir değişikliğe uğramaz.

III.e.2. Metabolizmayı Kapsayan Etkileşimler

Bu bağırsak duvarında ya da karaciğerde meydana gelen metabolizmayı kasteder. Eritromisin, antifungal ilaçlar mikanazol ve ketokonazol ve ayrıca H2 reseptör engelleyicisi ilaç simetidini içeren birkaç ilaç CYP3A4 enzimini bağırsak duvarında inhibite eder. Bu enzim tarafından metabolize edilen muazzam bir bileşikler listesi vardır. Bunların bazıları sadece bu enzim tarafından metabolize edilmezler ve onlar için metabolizmaya uğramadan alternatif 'kaçış' yolları bulunur. Fakat inhibitörler siklosporin (ketakonazol, genelde organ nakli hastalarında kullanılır ve siklosporin girdisini artırır) ve kalsiyum kanal bloke edici ilaçlar nifedipin ve felodopin (arttırılmış girdi, kan basıncında geliştirilmiş azalma) ile birlikte verildiğinde önemli klinik olaylar meydana gelmiştir.

İlaç enzim inhibisyonundan farklı ve onun karşısı bir aktivite enzim indüksiyon sürecidir. Bu basitçe şu anlama gelir: ilaç metabolize eden enzimlerden bazıları ilaç substratıyla sunulduklarında miktarları artar.

İlaçların büyük bir kısmıyla enzim indüksiyonu meydana gelir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan rifampisin metabolize edici enzimlerden CYP2C9 ve CYP3A4'ü indükler ve bu nedenle (CYP3A4'ü inhibe eden ketokanazolun tersine) örneğin siklosporinin daha hızlı metabolize edilmesini sağlar ve etkisini azaltır. Bu (ilgili CYP3A4 bağırsak duvarındaysa) girdinin azalması ya da içinde CYP3A4 bulunan kan karaciğerden tekrar geçtiği için kayıpta artış olarak görülse de, siklosporinin plazma konsantrasyonundaki gözlemlenebilir düşüşünde çok az fark yaratır. Rifampisin, barbitüratlar, antikonvülzan ilaçlar olan fenitoin ve karbamazepin ve ayrıca bir steroid olan eksametason, enzim fonksiyonu indükleyicilerin en iyi bilinenleridir ve bunların etkileri neredeyse her zaman etkileşen ilacın Cp değerinde düşüğe yol açar. Bu genelde ana ilacın aktif türlerden olmaması durumu dışında etkinliğin azalmasına neden olur. Bu olayda enzim indüksiyonu birincil ilacın metabolizma hızını aktif metabolite yükselterek etkinliği artırır.

III.e.3. Sanal Dağılım Hacmini Etkileyen Etkileşimler

Modern kinetik anlayışın gelişiminin bir aşamasında, bir ilacın plazma proteinlerine bağlanma alanından daha çekici olan bir başka ilaç tarafından uzaklaştırılmasının pek çok klinik olayı açıklayan sıradan bir etkileşim olduğuna inanılırdı. Bu inancın büyük bir kısmı böyle bir uzaklaştırmanın gösterilmesinin kolay olduğu laboratuvar deneylerinden üeri gelirdi. Ne yazık ki, izole edilmiş plazma proteinleri solüsyonu öykünün tamamını anlatmaz, çünkü vücutta

bir ilacın ilerleyen serbest fraksiyonu genellikle geliştirilmiş bir klirens ve sabit durumun yeniden kurulmasıyla eşitlenir.

Plazma hacmini azaltan diüretikler, aminoglikositler gibi esasen plazma kompartımanına dağıtılan ilaçların Cp değerinin yükselmesine yol açabilirler.

III.1. Plazma Kompartımanından Kaybı Etkileyen Etkileşimler

III.f.1. Böbrekteki Etkileşimler

Böbrek tarafından temizlenen pek çok ilaç glomerüller filtratta ortaya çıkar ve ayrıca proksimal tübül hücreleri tarafından aktif olarak salgılanabilir. Bu özellikle penisilin gibi zayıf asitlerde ve bazı kepa-losporinlerde uygulanır. Bu durum bu ilaçların renal klirensinin glomerüller filtrasyon hızını aşacağı anlamına gelir (penisilin klirensinin %70'i tübül mekanizmaya dayandırılabilir). Probenesidin (gut hastalığındaki renal ürik asit klirensini artırmak için kullanılan bir ilaç) kaybını azaltmak için bu bölgede penisilinle yarışacağı yıllardır bilinmektedir. Uzun süreli kullanımda ve özellikle hasta yaşlı ve zayıfsa ya da çocuksa ve gereken penisilin enjeksiyon yoluyla verilmek zorundaysa (endokardit ve osteomyelit için kullanılan benzilpenisilin) yüksek penisilin Cp değeri ile baş etmek itiyorsak bunu yararlı şekilde kullanabiliriz. Penisilinün yüksek Cp değerini korumak için probenesid verilerek hastalar sık ve yüksek dozdaki enjeksiyonlardan kaçınabilirler.

Sizinde bekleyebileceğiniz gibi tam tersi de gerçekleşir ve bazı kötü huylu tümörlerin tedavisinde olduğu kadar son zamanlarda romatit hastalıklar ve florid psöriazislerin tedavisinde kullanılan antiöto ilaç metotreksat, salisilatlar ve steroidall antiinflama-

tuvar ilaçlar tarafından engellenebilir. Bu etkileşim metotreksat toksitesini tetiklemektedir.

Klinik uygulamada aspirinin aşırı dozları ölümcül olabilir ve hızlı önlem gerektirir; bu durumda renal eliminasyonu geliştirmek işe yarayabilir. Bölünmemiş salisilat böbrekler yoluyla renal tübüler lümenin içine girince iki şeyden birini yapabilir. Eğer bölünmemiş halde kalırsa sadece tübüler hücrelerden geri dağılır ve kana geçebilir ya da eğer bölünmüşse geri dağılmak onun için çok daha zor olabilir ve daha büyük bir olasılıkla idrarla vücuttan atılır. Bölünmeyi kolaylaştıracak ve salisilatı renal tübülde kapana kısıracak bir çevre yaratmak için teröpatik 'hile' bu sayede yapılır. İdrardaki pH değerini yükseltmek için damar yoluyla bikarbonat solüsyonu verilerek de bu yapılabilir. Fenobarbiton gibi zayıf asitlerin zehirlenmesinde de işe yarayan dikkate değer bir stratejidir bu –barbitüratlar barbitürik asidin tüm türevlerini kapsar.

III.f.2. Safra ve Bağırsak Salgularıyla Etkileşim

Kombine oral kontraseptifler hem östrojen hem de progesteron içerirler. Östrojenin biyoyararlanımı kişiden kişiye değişir ve düşük dozlu preparatlar kadınlar kırıma kanaması yaşadığında bazen Cp'nin göreceli olarak ne kadar düşük olduğunu kanıtlar. Östrojenler karaciğerde metabolize edilir ve Faz I reaksiyonu enzim indüksiyonu tarafından, örneğin fenitoin tarafından, hızlandırılabilir. Bağlı ürünler oldukları için, östrojen safrada büyük ölçüde elimine edilir. Bağırsaktaki bakteriler yeniden emilen ve total plazma konsantrasyonuna katkıda bulunan serbest östrojeni salıvererek bu ürünleri parçalayan enzimlere sahiptirler. Eğer plazmadaki östrojen konsantrasyonu, ovülasyonu baskılama aralığında ise bu geri dönüşümün pek büyük bir önemi

yoktur. Diğer durumlarda geri dönüşen östrojen doğum kontrolünü sürdürmek konusunda kritik olabilir.

Oral antibiyotik verilen belgelenmiş bazı durumlarda, tahminen bağırsaktaki bakteriler öldürüldüğü ve sonuçta plazmadaki konsantrasyonun düşmesiyle birlikte geri dönüşmüş östrojen bileşiği kaybolduğu için doğum kontrolü azalmıştır. Bu durumda 'hapa rağmen gebelik' çok olasıdır!

III.g. Bitkisel ve Geleneksel Tedavilerle İlaçlar Arasındaki Etkileşimler

Gelişmiş ülkelerde bitkisel ve geleneksel tedavilere yaklaşımlar bazı sağlık uzmanlarının haksız şüpheliği (sonuçta bugün kullandığımız pek çok ilaç bitkisel kökenlidir) ile doğal olan her şeyin hem iyi hem de güvenli olacağı inancındaki insanlar arasında ikiye ayrılmıştır. İkinci görüş de ilkiyle aynı derecede geçersizdir çünkü en zehirli kimyasalların bazıları bitkilerde bulunur. Gelişmekte olan ülkeler, birincil sağlık bakımı için geleneksel tedaviler uygulamalarına ve yararlı bitkisel ürünlerin bazılarının toksik potansiyeli olduğunu kabul etmelerine bağlı olarak daha dengeli bir yaklaşım sergilerler.

Pek çok ülkede geleneksel tıbbın güvenliğini ve yararını incelemek ve çevredeki iddialara kanıt sağlamak üzere araştırma grupları kurulur ve bunların çoğunluğu kesin karara varmak için yeterli kanıt bulunana kadar güvenlik ve yarar konusunda açık fikirliklerini korurlar.

Bu bölümü başından itibaren okuyanlar vücudun bitkisel kökenli kimyasallara da -tıpkı besin maddelerinde ve batı tarzı tıbbi ilaçlarda olduğu gibi- başa çıkılması gereken kimyasal istilaçlar grubu olarak

davranma eğiliminde olacağını tahmin etmekte güçlük çekmeyeceklerdir.

Avustralya'da pek çok hasta bitkisel tedaviler kullanırlar. Hipertansiyon kliniğindeki yeni hastaların yaklaşık yarısının sarımsak preparatı aldıkları keşfedilmiştir. Bitkisel bir preparatın güncel öyküsü, farmasötik ve bitkisel preparatlar arasındaki olası etkileşimlere karşı dikkatli olunması gerekliliğini desteklemektedir.

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) yıllardır bitkisel farmakopede yer almaktadır. Depresyon için, son zamanlarda seyrekleşen klinik deneylerde de onaylanan geleneksel bir tedavidir. Pek çok bitkisel preparatda olduğu gibi aktif bileşenlerin düzeyleri her preparatta değişir. Onaylanmasının sonucu olarak aktif bir preparat olarak yaygın olarak desteklenmektedir. Son zamanlarda olasılıkla ilaç etkileşim sürecinde diğer maddelerin karışımıyla etkileştiği kanıtlanmıştır.

İmmünoşüpresant siklosporin ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir ilaç olan indinavir ile etkileşim içinde olduğu bildirilmiştir. Bunların her ikisi de CYP3A4 tarafından metabolize edilmektedir ve bu enzim sarı kantaronun içindeki bileşenlerden biri tarafından indüklenmektedir. Sonraki etkileşim varfarin (CYP2C9 tarafından metabolize edilir) ve muhtemelen teofilin ile ortaya çıkacaktır.

III.h. Hastalık Durumunda İlaç Kinetiği

Bir sürü temel kinetik araştırması gönüllü normal insanlar üzerinde yapılırken (çünkü deneylerin koşulları onlar arasında standartlaştırılabilir ve ayrıca gerekli olan çok sayıda kan örneğinin etik olarak kişinin onayıyla alınması gerekir), ilaç kinetiğinin uygulamadaki amacı hastaları tedavi etme beceri-

mizi arttırmaktır ve bizler ilaç kinetiğinin biri hastalandığında aynı kalacağını varsayamayız. Hastalık halinde değişen kinetik üzerine pek çok araştırma raporu ve makale yazılmıştır ve aşağıdaki ise sadece kısa bir özetir.

Sezgisel olarak emilim, metabolizma ve boşaltımla ilgili organlarda görülen hastalıkların ilaç kinetiğini daha çok etkileyeceği düşünülür. Bunun doğruluğunun yanında dağıtım sistemindeki –kalp ve kan damarlarındaki- hastalıklar bir ilacın hedef bölgesine ya da boşaltım mekanizmasına ulaşmasında çok büyük değişikliklere yol açabilir.

Bunun dramatik ve üzücü bir örneği geçen yüzyılda meydana gelen savaşlardan birinde yaşanmıştır. Kore'de görev yapan Amerikan askerleri genelde kötü yaralanmışlardı. Çoğunlukla mevsimlerde damar içine morfin verilerek tedavi edilirdi. Hastaneye giderken acılarını dindirmek için daha fazla morfine ihtiyaç duyarlardı ve eğer askeri hastaneye transfer edilmeleri gerekirse –bazen ilk dozların etkilerindeki eksiklikler yüzünden- daha fazla analjezik verilebilirdi. Askeri hastanede canlandırma işlemi yapılmasının ardından, pek çok doktoru şaşırtarak bu genç adamlar morfin zehirlenmesi belirtileri göstermeye başladılar. Bazıları ne olduğu henüz anlaşılmadan öldüler.

Geriye dönülüp bakıldığında bunun nedeni o kadar da anlaşılmasız değildir. Bu askerlerin çoğu düşük kan basıncı, düşük kan hacmiyle birlikte hipovolemik şoktaydı ve şok sendromunun bir parçası olarak yoğun damar daralması nedeniyle sistemik dolaşım minimal düzeydeydi; bu nedenden teröpatik etki çok zayıftı. Tekrarlanan morfin dozları genellikle kaba etten ya da bacadan kas içine verildi ama canlandırma gerçekleşene ve periferik dolaşım düzeltilene kadar bunların sistemik dolaşıma kli-

rensleri minimal düzeydeydi. Kaslara kan akışı eski haline gelince enjekte edilen tüm morfin –hepsi bir anda- kullanılır hale geldi. Aşırı doz morfinin ve arada bir gerçekleşen ölümlerin nedeni buydu. Bundan sonra acil durumda kas içine değil doğrudan damar içine vermek standart bir uygulama haline geldi.

III.b.1. Gastrointestinal Trakt

Hastalıkları

En büyük kesip çıkarma operasyonlarından sonra bile midede ilaçlar emilmeye devam ederler –sadece eğer gastrik içerik üst ince bağırsağı daha hızlı gidiyorsa Cmax daha yüksek ve Tmax daha erken olabilir. Bağırsaklarda da muazzam bir fazlalık vardır –gerçekte gerekli olandan çok daha fazlası vardır ve koeliak hastalığı gibi malabsorbsiyonun ılımlı formları da dahil olmak üzere bazı bağırsak hastalıkları görece olarak çok az olumsuz etki yaratır; bununla birlikte demir tuzları ve folik asit az miktarda geçirilebildiği için bunların eksikliğine rastlanabilir.

Ekzokrin pankreas fonksiyonu bağırsakta daha düşük pH değerine yol açar ve içeriklerini bağırsak içinde serbest bırakmak üzere tasarlanmış bazı ilaç formülasyonları bunu yapamayabilirler. Bir kronik pankreatit hastasına yerine geçecek enzimler ağızdan veriliyordu; ama bu, tabletlerin bağırsakta çözünmeyebileceğinin henüz bilinmediği uzun yıllar önceydi. X-ray ışını, 6 saat arayla gelip bağırsak lümeninde oturan tabletleri (radyopak idiler) gösterdi.

Herhangi bir sebepten kusma ve ishal durumunun bir ilacın emilme olasılığını değiştireceği açıktır. Migrende atak tam olarak gelişmeden ve kusma başlamadan önce gastrik durgunluğa rastlanır. Profilaktik dozda alınan aspirin ya da parasetamolün piloru geçmediği takdirde etkili olma olasılığı yoktur. Örneğin ergotaminin supozituar formları atağın

başlarında kendi kendine tıbbi bakım yapılmasına olanak tanımak için geliştirildi.

Obezite tam olarak gastrointestinal bir hastalık değildir fakat vücuttaki yağ oranının normalden yüksek olmasıyla karakterize olan bir durumdur (normalde erkeklerde %15-18, genç kadınlarda ise %20-26 oranındadır). Obezitenin çeşitli tanımları vardır ama genelde total vücut ağırlığının %30'dan fazlasının yağdan oluşması olarak tanımlanır.

Minör obezite değiştirilen ilaç kineğiyle ilişkilendirilmez ama ağır obezite ilişkilendirilir. İncelenen ilaçların değiştirilen emilimi ya da biyoyararlanımı obeziteyle ilgili değildir. Tahmin edilebileceği gibi obezitenin başlıca etkisi yüksek oranda lipid çözünlüğe sahip ilaçların dağılımında görülür. Yağ, içinde kolayca çözünen ilaçlar için bir rezervuar görevi görür. Benzodiazepin, tiopenton (indüksiyon anestetik ajan), kalsiyum kanal bloke edici ilaç verapamil ve lignosain gibi ilaçların tümünün obezite durumunda dağılım hacimleri aminoglikosit antibiyotikler ve steroidal olmayan antiinflamatuar ilaç ibuprofen gibi lipid çözünlülüğü daha az olan ilaçlara göre daha yüksektir.

Vd değerindeki bu artış bazı antibiyotiklerin (sefotaksim, vankomisi), lignosainin (total vücut ağırlığının 69'dan 124 kg'ye çıkması Vd değerinin neredeyse iki kat bir artışla 186'dan 325 l'ye yükselmesiyle ilişkilendirilir) yükleme dozlarında bir etkiye sahiptir ama teofilinin yükleme dozu üzerinde çok az etkilidir ya da hiç etkili değildir. Bu bileşiklerin hepsi acil durumda damar yoluyla verilebilir ve böylece güvenli ve etkili yükleme dozunu belirlemede sanal Vd değerine dair bilgi sahibi olunabilir.

İlaç yanarına ömrü hem total ilaç klirensine hem de ilacın dağıldığı sanal hacme bağlıdır ($T_{1/2} =$

Vd x 0.693/CL (CL ilaç klirensi—hacim/zaman)). İncelenen ilaçların çoğu için obezite durumunda ilaç klirensi aynı ya da hafif yüksek olma eğilimindedir. Aksine Vd genelde büyük ölçüde yüksektir ve bu nedenle ölçülen ilaç yarılanma ömrü de yüksektir. Basitleştirirsek ilacı elimine etmek için olandan daha büyük bir hacim vardır ve daha uzun zaman alır.

Obezitede hepatik enzim işlemlerinin hızı ya değişmez ya da hafif artar. Faz I oksidatif işlemlerinin ve glukuroniklerle konjugasyon (Faz II) genelde geliştirilmiştir ve sistemik ilaç klirensinin tümünde gözlenen bazı artışların nedenini açıklar.

İlaç klirensindeki bir diğer önemli faktör de şudur: obez denekler obez olmayanlara göre genel olarak daha yüksek glomerüler filtrasyon hızına sahiptirler ve bazı ilaçların klirensi glomerüler filtrasyon tarafından yapılır; örneğin aminoglikositler ve vankomisin obez kişilerde sürekli olarak daha yüksektir.

Uygulama açısından bakıldığında ağır obez kişiler, gentamisin, lignosain veya teofilin gibi dar teröpatik orana sahip ilaçların yüklenme dozu verilmeden önce dikkatli bir değerlendirme gerektirirler ve bu tür ilaçların etkilerinin ya klinik olarak ya da mümkünse terapötik ilaç izleme yoluyla iyi izlenmesi gerekir.

III.b.2. Kalp Yetmezliği

Bu durum genel olarak düşük kalp debisi ve (akciğerlerde, karaciğerde ve kısmen gastrointestinal yolda) organ konjesyonu sergiler. Azaltılmış bağırsak, karaciğer ve böbrek perfüzyonu kalp yetmezliğinde ilacın işlenmesini değiştirebilir ama ne yazık ki bütün ilaçlara uyan basit bir kural yoktur.

Bağırsak ödemi Tmax değerini yükseltip Cmax değerini düşürerek ilacın biyoyararlanımını azaltabilir. Eğer oral ilaca cevap beklenenden azsa ya da hiç yoksa, bu açıklamayı dikkate alın ve eğer uygun ve gerekliyse parenteral bir preparatla değiştirin.

Karaciğerden 'ilk geçiş' sırasında eğer ilacın ekstraksiyonu kan akışına bağlıysa -ki kalp yetmezliğinde hepatik kan akışı karakteristik olarak yavaşır- ilacın metabolizması azalır. Bu mekanizma bu gruba giren ilaçların Cp değerlerinin daha yüksek olmasına yol açar (örneğin, bölümün başlarında değinilen lignosain).

Mikrozomal enzim fonksiyonu da kalp yetmezliğinde sarsılır ve hepatik ilaç klirensi bu yolla temizlenen ilaçların Cp değerinin yükselmesine yol açacak kadar azalır.

Renal klirens genellikle düşer. Özellikle renal kan akışı genelde kritik olarak dengelidir ve örneğin steroid olmayan antiinflamatuar bir ilacın kullanılması kalp sorunları olan ya da önceden bir derece kadar kronik renal yetmezliği olan insanlarda kalp yetmezliğine ve/ya renal yetmezliğe neden olabilir. Siklooksijenaz enziminin seçici olmayan inhibitörleri böbreklerde renal perfüzyonun sürekliliği için kritik olan vazodilatör prostaglandinlerin üretimini azaltır. Yeni seçici bileşiklerin (siklooksijenaz 2 ya da COX-2 inhibitörlerinin) bu açıdan daha iyi olup olmayacağı henüz kanıtlanmamıştır.

III.b.3. Renal ve Hepatik Bozukluklar

Ekskretuar (boşaltımla ilgili) organlardaki hastalıkların, eliminasyonun başlıca organları olmalarına ve bu nedenle kinetik yolun en sonunda bulunmalarına bağlı olarak ilaç kinetiğinde en önemli ve etkileyici değişikliklere neden olacağı düşünülebilir. Bun-

lar kesinlikle önemlidirler ama bir dereceye kadar ve beklenenden oldukça farklı şekilde.

III.b.3.1. Hepatik hastalık. İlk olarak karaciğer de tıpkı bağırsak gibi muazzam bir fazlalığa sahiptir ve ilaçların metabolizmasında gereken metabolik süreçlerin çoğu da dahil olmak üzere birçok fonksiyonunu etkilemeksizin organın %80 kadarını alabilir.

Karaciğer sirozunun son aşamasında, ilaç kinetiğine başlıca etki normalde bağırsaktan dolaşıma geçerken geniş ekstraksiyona sahip olan ilaçların ilk geçiş klirensi üzerine olur. Sirozda, genelde portal ve sistemik dolaşım arasında vasküler şantların gelişmesi söz konusudur (normalde hepatik paransimal hücreler tarafından temizlenen toksinlerin ekstrasyona uğramamasından kaynaklanan portal-sistemik encefalopatinin nedenlerinden biri olduğu düşünülür) ve bu diğer moleküllerin yanında ilaçların da karaciğeri atlayarak dolaşıma değişime uğramadan girmesine izin verir. Başlı başına aktif ilaçlar için bu, plazma konsantrasyonunda ve etkide artış anlamına gelir. Aktif bir metabolite dönüşmek için metabolize edilmesi gereken ilaçlar (pro-ilaçlar) içinse plazma konsantrasyonunda azalma anlamına gelir. Örneğin antihipertansif ilaç labetalolun oral biyoyararlanımı, tıpkı sert analjezik petidinde olduğu gibi hepatik sirozda ikiye katlanmıştır. Morfinde ve beta bloke edici ilaç propranololda da aynı durum söz konusudur. Böylece sirozlu hastalarda bu bileşiklerin genişletilmiş etkisi tahmin edildiği gibi metabolizmadaki azalmadan çok oral biyoyararlanımdaki artışa bağlıdır.

Karaciğer rahatsızlığı olan bir hastada aynı zamanda asit ve ödeme de rastlanılıyorsa bazı ilaçların Vd değeri yükselebilir ve safra obstrüksiyonu safrayla temizlenen ilaçların boşaltımını bozabilir.

III. b.3.2. Renal hastalık. Bu bazıları tahmin edilebilir olan, bazılarıysa mekanizmaları anlaşılana kadar uzmanları şaşıratan etkiler yaratır.

Belki de en şaşırtıcı olan morfin örneğidir. Morfin %10'un altında bir ölçüde idrarda değişmeden atılır ve bu yüzden renal yetmezlik tarafından etkilenmesi beklenmez. Oysa klinik gözlem ciddi renal hastalığı olan hastaların morfine sanki böbrekler yoluyla temizleniyormuş gibi cevap verdiğini gösterir! Açıklaması oldukça kolay anlaşılırdır. Morfin büyük ölçüde iki glüküronide metabolize edilir. Morfin-6-glüküronid farmakolojik açıdan aktiftir ve suda çözünür ilaç boşaltımı hasar gördüğünde çoğalır. Morfin-3-glüküronid ise tam tersine analjezik bir etki göstermezken tuhaf bir rahatsızlık ve kaygı sendromu yaratır. Her iki metabolit de suda kolayca çözünür ve bu yüzden renal yetmezlik durumunda plazma konsantrasyonları artar. Klinik görüntüyü hangisinin etkilediği göreceli konsantrasyonlarına bağlıdır ama eğer etkin olan morfin-6-glüküronid ise aşırı doz morfindesine benzer sağlık sorunları çıkabilir.

Aynı toksik sonuç petidinde de meydana gelebilir —yine birincil ilaç ile değil, prokonvülzan özellikler taşıyan ve nöbetler yaratabilecek suda daha kolay çözünür bir metabolit olan norpeditin ile aracılık edilir.

Bu nedenle pek çok lipitte çözünür ilacın kendi doğrultusunda farmakolojik olarak aktif suda çözünür ürünlere metabolize edildiği görüşünü hiçbir zaman göz ardı etmemek gerekir.

Büyük ölçüde böbrekler yoluyla atılan düşük terapötik oranlı ilaçlarda tahmin etmesi daha kolay etkiler ortaya çıkar. Bunlar yaşlı insanlar için potansiyel risk taşıdığını (çünkü yaşlılarda en etkin kinetik farklılık renal fonksiyon kaybıdır) belirttiğimiz

ilaçları da kapsar. Bunun sonucu olarak digoksin, lityum ve gentamisin renal hastalıklarda dikkatle izlenmesi gereken ilaçlardır. Penisilin ve sefalosporin antibiyotikleri de boşaltımdaki hasardan etkilenirler, fakat onların teröpatik oranları daha yüksektir ve kümülasyona bağlı olarak klinik ters etkiler yaratmaları olası değildir.

İlaç emilimindeki değişimler azalmış (özellikle hasta renal yetmezlikte görülen plazmadaki yüksek fosfatı azaltmak için ağızdan aliminyum tuzları alıyorsa) ya da yükselmiş olarak ve bazı bileşiklerin Vd değeri ise yükselmiş olarak bildirilir. Boşaltım kapasitesinin kaybedilmesiyle karşılaştırıldığında bu durum daha önemsiz görünür.

Bununla birlikte renal yetmezliği olan hastalarda renal olmayan klirense ilişkin garip ve açıklanamayan gözlemler bulunmaktadır. Bazı bileşikler için ölçüm yapıldığında hasta olan karaciğer değil böbrekler olmasına rağmen sonuçlar sarsıcı olur! Eğer (hepatik olduğu tahmin edilen) renal olmayan klirens, hepatik klirensin kontrol değerlerine yükseldiği renal diyalizden sonra tekrar ölçülürse manzara biraz daha açık hale gelir. Bu plazmada kolayca diyaliz edilen ve hepatik oksidatif enzim fonksiyonunda inhibitör olarak rol oynayan bazı maddelerin varlığına işaret eder.

III.b.3.3. Renal fonksiyonu değerlendirmek.

Bir çok ülkede renal fonksiyonun –özellikle glomerüler filtrasyon hızının- sofistike yöntemlerle ölçüleceğini beklemek uygun değildir, bunu değerlendirmek için daha basit bir yöntem kullanılmalıdır. Bu amaç için pek çok farklı formül uygulanır, fakat belki de en çok yararlanılan hastanın serum kreatin kullanılarak yaşı, ağırlığı, cinsiyetine dair bilgi gerektiren Cockcroft ve Gault yöntemiyle ölçülmesidir. Tahmini kreatin klirensi şu formülle sağlanır:

$$\text{Kreatin klirensi} = (140 - \text{yaş}) \times (\text{kg olarak ağırlık}) / (72 \times \text{serum kreatin})$$

Kadınlarda sonuç 0.85 ile çarpılır

Başvuru kitaplarında verilen renal yetmezlikte ilaç dozları tabloları kreatin klirensine bağlıdır ve bunlar hastanelerde veya kliniklerde kullanmak için pratik ve yararlı bir ölçümleme sunar.

Genel olarak renal yetmezlikte, yaygın olarak verilen ilaçların, dağıtılacakları Vd değeri hastalıktan biraz etkilendiği için, küçük miktarda azaltılmaları gerekebilir. Bununla birlikte renal olarak temizlenen ilaçların doz sıklığının da azaltılması gerekecektir. Buna en sıradan örnek gentamisinidir ki aynı yüklenme dozuyla verilebilir, fakat Cp değeri normal renal fonksiyonlara sahip birine göre daha yavaş düşecektir. Gentamisin renal fonksiyonları normal olan bir hastada genelde 8 saatlik aralıklarla dozlanırken, renal fonksiyonunun ciddi hasar gördüğü hastalarda günde bir kez veya daha az dozlanır.

Bu hastalığın ilaç kineği üzerinde yarattığı farklılıklara iyi bir örnek olmasına rağmen, gentamisinin plazma konsantrasyonunun güvenilir ve sık sık ölçülenemediği herhangi bir ülkede renal hastalıklarda bu aminoglikosidin hiç kullanılmamasına ve başka bir alternatif seçilmesine dair iyi bir argüman bulunmaktadır. Genelde argüman maddi bedel nedeniyle engellenir. Alternatifleri genelde çok pahalıyken, gentamisin ucuz ve kolay bulunabilir niteliktedir. Karşı argümana göre de gentamisinin fiyatına laboratuarda izlemenin bedeli de eklenmelidir. Böylece alternatif antibiyotigin fiyatı o kadar da pahalı gelmez!

Sonuçta bunun mümkün olduğu ülkelerde, periton diyalizi ve hemodiyaliz esnasında pek çok ilaç vücuttan atıldığı için renal diyaliz başka riskler doğurur.

Bir şeyleri keyif için hesaplamayı sevenler için diyalizde ne kadar ilacın kaybolduğunu tahmin etmek kısmen daha kolay olacaktır – diyaliz, temizlenecek her şeyin yanında hastanın söz konusu ilaç için sahip olduklarını da temizleyen etkili bir başka klirens mekanizmasıdır. Daha önce kullandığımız denklemlere göre:

$$T1/2 = \frac{0.693 \times Vd}{CL}$$

Söz konusu ilacın T1/2 değerini hasta diyaliz makinesine bağlyken ölçmek, bu madde için Vd değerini tahmin etmek mümkün olsaydı (ve diyaliz işlemi dışındaki zamandaki intrinsik klirens, plazma konsantrasyonun tekrar tekrar ölçüldüğü uygulamadaki gibi ölçümlenseydi), o zaman diyaliz işlemiyle ne kadar ilacın atıldığını bulmak mümkün olur. Gelişmiş ülkelerin daha sofistike merkezlerinde bile bu kahramanca bir uygulama olurdu ve emin olun ateşli bir farmakokinetik uzmanı koruma takımı üyesi olmadığı sürece çok seyrek uygulanırdı.

Öyleyse özetleyecek olursak her hangi bir insanda ilaç kinetiğinin izlediği yol üzerinde etkisi olan bir grup faktör vardır: yaş, genetik oluşum, ırksal geçmiş, gıdalarla, diğer ilaçlarla ve hatta bitkisel tedavi yöntemleriyle etkileşim faktörlerinin tümü bu konuda rol oynar. Tek ya da çok sayıdaki hastalıkların daha karmaşık arenasında bunların tümünü çözmek çok güç olabilir. Herhangi bir hasta nüfusunun sadece yaklaşık %20 kadarının Standart Tedavi Rehberi'ndekinden farklı bir rejime ihtiyaç duyması oldukça şaşırtıcıdır. Tüm bu olasılıkların farkında olmak bizi, bu değişen koşullar içinde ilaçların etkilerini yakından takip eden çok daha dikkatli reçete hazırlayıcıları olmaya sevk etmelidir.

IV. KLİNİK FARMAKOKİNETİK

HASTALARI İYİLEŞTİRMEMİZE

NASIL YARDIM EDER?

IV.a. 'Yükleme' Dozunu Hesaplamak

Bir epilepsi hastasının tekrar eden grand mal nöbetleri geçirdiği acil departmanına çağırılırsınız. Onunla gelen arkadaşı, hasta gezdiği ve ilaçlarını yanına almadığı için en az bir haftadır antikonvülzan ilaçlarının hiçbirini almadığını söyler.

Uzman hekim yardımınıza koşar. 'Genelde hangi ilacı alır?' Düzenli aldığı ilacın fenitoin olduğunu böylece öğrenirsiniz. 'Bir hafta boyunca ilacı almıyorsa, bu beş yarı ömürden fazla eder (T1/2 fenitoin = 24 s), yani vücudunda hiç kalmamıştır. Damar yoluyla bir yükleme dozu verseniz iyi olur' der ve gider uzman.

Ne kadar vereceğinize nasıl karar vereceksiniz? Bu durumda ilk olarak tüm reçete hazırlama kararlarında olduğu gibi neyi amaçladığınız konusunda emin olmaya ihtiyacınız vardır. Amacınız fenitoinin plazma konsantrasyonunu sıfırdan teröpatik plazma konsantrasyonu aralığında bir noktaya yükseltmektir. Bu nokta iyi belirlenmiştir ve baktığınızda bunun 10-20 mg/l arasında olduğunu görürsünüz; sizin bu değerlerin ortasını -15 mg/l- hedefleyeceğinizi söyleyelim.

Bu konsantrasyona ulaşmanızı sağlayacak dozu nasıl hesaplayabilirsiniz? İlacın sanal dağılım hacminin belli bir miktarın damar yoluyla verilmesiyle (yani %100 biyoyararlanım) ve sonrasında plazma konsantrasyonunun farklı zamanlarda ölçülmesiyle hesaplandığı önceki deneyleri hatırlayın (Bkz. Şekil 10.8).

Bunu yaptığınızda ve eğrinin geri sıfır noktasında olduğunu öngördüğünüzde, ani karışma gerçek-

leştiginde (Cp0) ulaşılabilecek olan plazma konsantrasyonunu ölçmüş olursunuz. Eğer 100 mg ilaç verdiğinizde ve Cp0 4 mg/l ise ilacın 100/4 oranında seyreltilmiş görülecektir (yani ilacın sanal dağılım hacmi 25 l'dir). Basit denklem şöyledir:

Sanal dağılım hacmi = $\frac{Doz}{Cp0}$
0 zamanda plazma konsantrasyonu (Cp0)

Şimdi bu ilişkiyi hastamız için gerekli dozu belirlemede kullanalım. Denklemi tekrar kuracağız:

Doz = sanal dağılım hacmi x Cp0

İstedığımız Cp değerinin 15 mg/l olduğunu biliyoruz. Dağılım hacmini nasıl bulabiliriz? Pek çok farmakoloji metni temel ilaçlar için önemli dağılım hacimleri verir. Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, (Hardman *v.d.*, 1996, 9. Baskı, McGraw-Hill, New York) kitabı elerde çok sayıda ilacın başlıca kinetik verilerini verir. Bunlar ortalama değerlerdir ama amacımız için oldukça yeterlidir.

Fenitoinin sanal dağılım hacmi 0.64 l/kg'dir. Dolayısıyla şimdi hastanın ağırlığını bilmemiz gereklidir. Arkadaşı hastanın bir hafta önce 75 kg olduğunu söyler. Şimdi vermeniz gereken dozu basitçe hesaplayabilirsiniz

$$Vd = (75 \times 0.64) = 48 \text{ l}$$

$$Cp = 15 \text{ mg/l}$$

Böylece intravenöz doz (48 x 15 mg =) 720 mg'dır. Güvenlik için 5-10 dakikalık yavaş bir intravenöz enjeksiyonla verilecek 750 mg olarak yuvarlanabilir. Ulaştığımız plazma konsantrasyonunu ölçmeniz gerekir çünkü hastanın fenitoin kinetiği ortalamadan farklı olabilir; fakat pek de sınırların dışına çıkmış olmayacaksınız ve dozu mantıklı ve savunulabilir bir yöntemle belirlediğiniz için içiniz rahat olacaktır.

Şimdi sıradakini kendiniz deneyin: ritim bozukluğu olan başka bir hasta ama bu kez beyinle değil kalp ile ilgili bir aritmi.

Bayan Chen 68 yaşındadır ve miyokard infarktüsünden rahatsızlanmıştır. Çekilen bir EKG ventriküller taşikardi göstermiştir, hasta başarılı şekilde defibrile edilmiştir ve şimdi sinus ritmini korumak için danışmanınız sizden hastaya lignosain 'yüklemeni' istemektedir. Hasta 85 kg'dır ve danışmanınızın ulaşmanızı istediği Cp değeri 1.5 mg/l'dir. Lignosain (lidosain olarak da bilinir) için Vd değerine baktınız ve 1.1 l/kg olduğunu gördünüz. Ne kadar lignosain vereceksiniz?

$$(84 \times 1.1 \times 1.5) \text{ mg} = 138.9 \text{ mg}$$

Bu durumda intravenöz infüzyon yoluyla 150 mg lignosaini birkaç dakikada vermek Cp değerini terapötik aralığa taşıyacaktır.

Intravenöz yükleme dozları verilirken, bunların birkaç 'dolaşım devresi' periyodunda verilmesi önemlidir (yani kanın onu kan dolaşımının tamamında dolaştırması için gereken uzunlukta zaman). Kalp debisi yaklaşık olarak 5 l/dak ve total kan hacmi 5 litredir ve bunun sonucunda dolaşım zamanı genelde 1 dakika civarındadır. Hassas dokularda çok yüksek konsantrasyondan kaçınmak için, enjekte edilen ilacın venöz kanda seyreltilmesi için zaman gereklidir (örneğin, albin elektrik iletken sistemi, kol damarından enjekte edilen bir ilacın ilk ulaşacağı doku olacaktır).

Prensibi vurgulamak için bir örnek daha verelim. Gram-negatif sepsis olmasından şüphelenilen 42 yaşında erkek bir hasta olan Bay Shrestha'yı tedavi etmek üzeresiniz. Intravenöz gentamisin sizin başlıca antibiyotığınız olacaktır ve kendisi doruk plazma

konsantrasyonunu derhal terapötik aralığa (8-10 mg/l) yükseltmenizi gerektirecek kadar hastadır. Yaklaşık 55 kg ağırlığındadır ve gentamisin dağılım hacmi tahminen 0.3 l/kg'dır. Ne kadar yüklem dozu vereceksiniz? *

Bu üç örnekten çıkan tek bir prensip vardır. Bir ilacın intravenöz yüklem dozunu hesaplariken önemli olan faktörler sadece arzu edilen plazma konsantrasyonu ve sanal dağılım hacmidir. Bu çok basit hesaplamaya diğer kinetik parametreler dahil değildir.

IV.b. Düşük Plazma Konsantrasyonunu 'Zirveye Çıkarmak'

Klinik manzarayı biraz daha karmaşık hale getirelim. İlaç kinetiğinden hiç anlamayan bir meslektaşımız ilk hastamıza intravenöz yolla fenitoin dozu vermiştir. Bu meslektaşımız birkaç yüzlük miligramın verilmesi gerektiğini bilmektedir ama 200-300 mg'dan fazlasını vermeye çekinmiştir. Sorun şu ki şu anda dozun üstünden bir saat geçmiştir ve ne kadar verdiğini tam olarak hatırlayamamaktadır –aslında tamamen tahmine dayanarak vermiştir. Bu işin içinden çıkmasına yardım edebilir misiniz?

Elbette yapabilirsiniz ama hesaplamaya başlamadan önce bir parça daha kanıtı ihtiyacınız olacak. Şans eseri laboratuvar henüz kapanmadı ve plazmadaki fenitoini ölçme kabiliyetine sahipler. Laboratuardan sonucun gelmesi 30 dakika kadar sürer: 6 mg/l. Hastaya terapötik düzeyde verilmesi gereken terapötik konsantrasyonun 15 mg/l olduğunu hatırlayın.

Dolayısıyla her bir litre kanda (15-6 = 9) mg fenitoin eksiktir. Bu hastada kullanılan ilacın Vd değeri 48 l'dir bu nedenle fazladan $9 \times 48 \text{ mg} = 432 \text{ mg}$ ile 'zirveye taşınması' gerekmektedir. Hem başlangıç yüklem dozunda hem de subterapötik plazma

konsantrasyonunu terapötik aralığa yükseltmek için aynı mantığın yürütüldüğünü unutmayın.

IV. c. Devam Eden İntravenöz İnfüzyonun Hızına Karar Vermek

Çoğu hastanede kullanılan ilaçların kinetiğini zaten dikkate alan protokoller ya da diğer rehberler olmasına rağmen, devam eden intravenöz infüzyonun hızına karar vermek yapmanız gereken bir başka iştir. Yukarıdaki üç hastadan ikincisine tekrar bakalım. Hastanın Cp değerini 1.5 mg/l'ye çıkarmak için yeterli miktarda lignosain verdiniz ve şimdi bunu orada tutmak istiyorsunuz. Zaten bildiğimiz üzere lignosain karaciğer yoluyla plazmadan oldukça hızlı temizlenir. Bu nedenle devam eden infüzyonu sabit durumda tutmak için, eğer plazma konsantrasyonu sabit tutulacaksa, ilacın plazma kompartımanından kaybıyla eşleşmelidir. Prensip çok basittir. İlacın plazma konsantrasyonu sabit durumdaysa, o halde,

İÇERİ GİREN DIŞARI ÇIKANLA EŞİT OLMALIDIR

Total vücut klirensi ('dışarı çıkan'), sanal dağılım hacmi (l) x sabit eliminasyon hızı (Kel) ile elde edilir. (Yukarıda gördüğümüz gibi Vd litreyle ölçülür ve Kel de birim zamanda l'nin fraksiyonu olarak. 0.1 Kel, her geçen saat vücudun ilaç yükünün 1/10'u temizlenir demektir.) Öyleyse klirens birim zamanda hacim birimlerine sahiptir – bir başka deyişle birim zamanda ilacın total Vd değerinin fraksiyonu temizlenir.

Bu hanımda lignosainin Vd değeri (84 x 1.1) l = 92.6 l'dir. Kel, lignosainin kabul edilen plazma yarı ömründen elde edilir; lignosainin yarı ömrü yaklaşık 1.8 s'dir ve öyleyse Kel 0.693/yarı ömür = $0.693/1.8 = 0.38$.

Kel için bu işlemi yaptıktan sonra şimdi klirensi şu şekilde hesaplayabiliriz: $Vd \times Kel$ ya da $(92.6 \times 0.38) =$ yaklaşık 35.2 l/s. Öyleyse, her geçen saat ilacın temizlenen hacmi buysa ve bu hacimde ilaç konsantrasyonu 1.5 mg/l ise, her geçen saat yaklaşık 35.2×1.5 mg vücuttan kaybolur – ve bu da 53 mg lignosain sonucunu verir.^{1*}

Öyleyse plazma konsantrasyonunu 1.5 mg/l'de ya da ona yakın tutmak için her saat damar yoluyla vermeniz gereken lignosain miktarı budur. Sizin de gördüğünüz gibi 1 mg/dk'ya çok yakındır ve bölümlerde veya koroner yoğun bakım ünitesinde ya da yoğun bakım ünitelerinde bulacağınız pek çok protokolda devamlılığı sağlamak için gereken infüzyon hızı olarak 1mg/dk önerilir.

Daha basit hale getirmek için (ve tüm bu hesaplamalardan kaçınmak için) yayınlanmış klirens değerleri kullanılabilir –lignosain için verilen değer 46 l/s ortalamasına karşılık gelen 9.2 ± 2.4 ml/dk/kg'dir (Hardman *v.d.*, 1996, Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics (9. Baskı, McGraw-Hill, New York).

Bu sayıyı kullanarak –ki bizim yukarıda hesapladığımızdan biraz yüksektir-, ihtiyacımız olan infüzyon hızını (46×1.5) mg/h = 69 mg/s olarak buluruz. İlk hesaplamadan yüksek ama yine 1 mg/dk dolaylarında bir sayı bulduk.

Aynı problemi biraz daha farklı bir şekilde ele alarak denklemi yeniden kuralım:

$$Cp \text{ (sabit durumda)} = \frac{\text{infüzyon hızı (içeri giren)}}{CL \text{ (dışarı çıkan)}}$$

Bu denklemin birimlerini düşünün. Cp sizin hastada ulaşmak istediğiniz plazma konsantrasyonudur ve ağırlık/ hacim –örneğin mg/l- şeklinde ölçülür. İnfüzyon hızı ağırlık/ zaman –örneğin mg/s- şeklinde ölçülür. İlaç klirensi (CL) hacim/ zaman –örneğin l/s- şeklinde ölçülür. Denklem sol tarafındaki birimlerle sağ tarafındaki birimlerin aynı olduğu (bir keresinde zaman iptal edilmiştir) konusunda emin olun.

Hemşire solüsyonun hacmini ve dakikada ne kadar akacağını bilmek isteyeceği için, sadece hastanın,diyelim, saatte 60 mg lignosain alması gerektiğini söylemek pek yararlı olmayabilir. Örneğin, 60 mg lignosain 120 ml çözücü (muhtemelen normal serum fizyolojik) içinde çözülürse, eğer 60 mg bir saatte sabit bir hızda aktarılacaksa dakikada 2 ml solüsyonun damarlara zerk edilmesi gerekir.

Kullandığınız sete bağlı olarak 2ml/dk dakikada birkaç damlaya dönüştürülebilir ve başucunda sayılabilir. Uygulamada nadiren böyle infüzyon hızını saymak zorundayızdır. Bir ilacın zerk edilmesi ölçülebilir sonuçlar veriyorsa, örneğin nabızı yavaşlatmak ve kan basıncını düşürmek gibi, infüzyon hızını yönetmek için bu ölçümlerleri kullanabiliriz (hipertansif acil durumlarındaki sodyum nitroprussid infüzyonunda olduğu gibi).

Lignosain gibi antiaritmikler kullanırken yine de çok fazla ilaç (toksikite, konvülsiyon gibi) ve çok az ilaç (aritmik kontrolünün yitilmesi) arasında yön vererek 'teröpatik pencerede' kalmaya çaba göstermeliyiz, bir felaket patlak verene kadar fiziksel ölçümlerlerden tam bir rehberlik edinmeyiz. Doğrusu, doğru infüzyon hızına sahipsek hiçbir şey olmamalıdır. Bu koşullarda uygun infüzyon hızını hesaplayabilmek (ve laboratuvar ölçümleriyle doğrulamak) büyük ölçüde güven verir.

1 * 165 mg.

IV.d. İntravenöz Bir İlaç İçin Sonraki Dozun ve Doz Aralıklarının Hesaplanması

Aminoglikosit antibiyotik gentamisinden daha önce söz etmiştik. Vücuttan neredeyse tamamen renal boşaltımla temizlenir. Çok etkili ve önemli bir antibiyotik olsa da eğer plazma konsantrasyonu çok uzun süre çok yüksek olursa aynı zamanda çok toksiktir. Eğer özetle optimal bakterisidal aksiyon sağlamak için verilen intravenöz enjeksiyon sonrasında 10 mg/l civarında doruk plazma konsantrasyonuna gereksinim olduğuna dair yeterli belirtiler varken en düşük konsantrasyonu korumak için de belirtiler vardır, uzun süreli 1 mg/l üzerine hem işitsel hem vestibular bölümlerde ototoksisite ve nefrotoksisite (renal tübül hücrelere ilacın yüksek konsantrasyona yükselmesi akut ve genelde dönüştürülebilir renal yetersizliğe sebep olur) eşlik eder. Dolayısıyla gentamisinde çok kritik bir 'teröpatik pencere' söz konusudur ve dozlamda bunu dikkate almak gerekir. Çoğu hastane laboratuvarı, dozları izlemimize ve ayarlamamıza yardım edecek, plazmada gentamisin konsantrasyonunu ölçme yeterliliğine sahiptir.

Son zamanlarda basit, karmaşık olmayan hastalarda gentamisini günlük tek bir doz olarak kullanma eğilimi görülür ve klinik deneylerden elde edilen kanıtlar bunu destekler niteliktedir.

Gram-negatif sepsisli hastamız Bay Shrestha'ya dönecek olursak, hastaya verdiğimiz yükleme dozundan sonra plazmadaki gentamisin konsantrasyonlarına ne olmasını bekledik? Hesapladığımız 165 mg/l'ik tek bir intravenöz dozun hastaya 10 mg/l'ik doruk plazma konsantrasyonu sağlaması beklenir. Hastanın Cp değeri 1 mg/l veya altına düş-

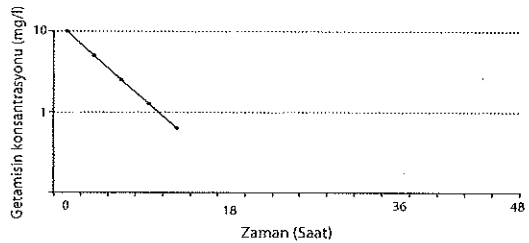
meden ne kadar süre geçecektir? Şekil 10.21 bunu anlamanıza yardım edecektir ama sonucu kendiniz de bulabilirsiniz. Gentamisin için pek çok araştırmadan elde edilen T1/2 değeri 2-3 saat olarak kaydedilmiştir. Temkinli bir yaklaşımla T1/2'nin hastamızda 3 saat olduğunu varsayalım. Dozdan 3 saat sonra Cp 5 mg/l olacaktır (Plazma yarılanma ömrünün Cp değeri %50'ye düşene kadar geçen zaman olduğunu unutmayın):

- 6 saatte 2.5 mg/l (iki yarı ömür)
- 9 saatte 1.25 mg/l (üç yarı ömür)
- 12 saatte 0.625 mg/l (dört yarı ömür) olacaktır.

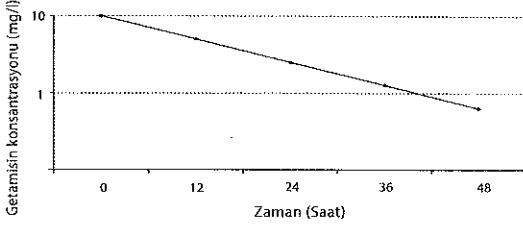
ve 24 saate kadar bu şekilde devam eder –eğer 24 saatte bir doz veriyorsanız Cp değeri 'toksik sınır' düzeyinin altında 1 mg/l'lık kalacaktır.

Gentamisin konsantrasyonu (mg/l)
Zaman (saatler)

Şimdi zaten bir dereceye kadar renal yetmezliği olan ama yine de gentamisine ihtiyacı olan bir hasta düşünün. Önceden bildiğimiz gibi, ilaç konsantrasyonunu istenen aralığa yükseltmek için gereken yükleme dozu sadece sanal dağılım hacmine bağlıdır



Şekil 10.21 normal böbreklere sahip bir hastada gentamisin konsantrasyonu 12 saat sonra (4 yarı ömür) 10 mg/l'den 0.625 mg/l'ye düşer



Şekil 10.22 renal bozukluğu olan bir hastada gentamisin konsantrasyonu 48 saat sonra 10 mg/l'den 0.625 mg/l'ye düşer.

(doz: $V_d \times$ istenen C_p) bu nedenle hesaplamanın bu kısmı değişmez ve yükleme dozu aynı olacaktır. Yine de, renal bozukluk gentamisinin renal klirensinin azalması anlamına gelir ve ilacın yarılanma ömrü çok fazla yükselir. Yarılanma ömrünün 12 saat kadar yükseldiğini varsayalım ve aynı hesaplamaları yapalım (Bkz. Şekil 10.22).

Sıfır zamanda $C_p = 10 \text{ mg/l}$

- 12 saatte 5 mg/l (bir yarı ömür)
- 24 saatte 2.5 mg/l (iki yarı ömür)
- 36 saatte 1.25 mg/l (üç yarı ömür)
- 48 saatte 0.625 mg/l (dört yarı ömür) olacaktır.

Dolayısıyla C_p değerinin uzun sürelerle 1 mg/l'nin üzerinde kalmadığından emin olmak için, olasılıkla sonraki 165 mg'lık intravenöz dozun 48 saat sonra verilmesini öneririz.

Gentamisi konsantrasyonu (mg/l)
Zaman (saatler)

Renal yetmezlikte sanal dağılım hacminde değişiklikler ortaya çıkar ve özellikle hastanın hidrasyonundaki değişiklikler ve dolayısıyla renal klirens buna etki eder. Bununla birlikte ana mesaj şudur: azalmış renal fonksiyon gentamisinin renal klirensini azaltır ve bu doz aralarının arttırılmasını gerektirir.

Bir hastanın gentamisinin yarılanma ömrünü nasıl bilirsiniz ya da hesaplıyorsunuz? Serum kreatinin ve

gentamisin kinetiğiyle birlikte hastanın yaşının (Cockroft ve Galt denklemi, bkz. Bölüm III) bilinmesiyle elde edilen renal fonksiyonla ilgili tablolar ve nomogramlar bulunmaktadır. Bunlar faydalı olabilirler ama özel bir hasta için değerler bulmak isterseniz tek yol plazmadaki gentamisinin konsantrasyonunu ilk intravenöz

dozdan 2 saat sonra ve tekrar 4 saat sonra iki noktada ölçmektir. Bunlardan kendinize özel yanlanma ömrünü ölçebilirsiniz (bkz şekil 10.21) ve teorik bir tablodaki dozu hesaplamaksızın kendi hastanızın değerleriyle ilişlendiginizi bilirsiniz.

Plazmadaki gentamisin konsantrasyonunu ölçme olanağı olmayan bir bölgede çalışıyorsanız tablolar kullanılabilir ama daha önce de anlattığımız gibi etkili alternatif antibiyotikleri de göz önünde tutmak uygun olabilir. Bunlar daha pahalı olabilseler de maddi bedelleri plazma konsantrasyonunu ölçmek için laboratuvar harcamalarını içermez ve bunlar da gentamisini kullanma ve izleme bedellerinin yerine sayılabilir.

TEŞEKKÜR

Yazarlar Adelaide Üniversitesi'nden Prof. Lloyd Sansom'a Şekil 10.2'deki resim için teşekkür eder.

KAYNAKÇA

Birkett DJ (1998) *Pharmacokinetics Made Easy*. McGraw-Hill, Sydney.

Bohler J, Donauer J, Keller F (1999) Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: drugs and dosage. *Kidney Int Suppl* 72, S24-8.

- Ette EI (1998) Statistical graphics in pharmacokinetics and pharmacodynamics: a tutorial. *Ann Pharmacother* 32 (7 N). 818-28.
- Flexner C (1999) *Pharmacokinetics for Physicians—a Primer*. Medscape HIV/AIDS 5, 1-5.
- Gabrielsson J, Weiner D (1994) *Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm.
- Gibaldi M, Perrier D (1982) *Pharmacokinetics*, 2nd edition Marcel Dekker, Inc., New York.
- Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT (1998) Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 35 (1), 49-64.
- Johnson JA (1997) Influence of race or ethnicity on pharmacokinetics of drugs. *J Pharm Sci* 86 (12), 1328-33.
- Linder MW, Valdes R Jr (1999) Pharmacogenetics in the practice of laboratory medicine. *Mol Diagn* 4 (4), 365-79.
- Muhlberg W, Platt D (1999) Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. *Gerontology* 45 (5). 243-53.
- Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ *v.d.* (1993) The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 12,1-51.
- Pi EH (1998) Transcultural psychopharmacology: present and future. *Psychiatry Clin Neurosci* 52 Suppl., S185-7.
- Rowland M, Tozer TN (1995) *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*, 3rd edition. Lea & Febiger, Philadelphia.
- Singh BN (1999) Effects of food on clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 37 (3), 213-55.
- Tanaka E (1999) Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 24 (5), 339-46.
- Voiles DF, McGory R (1999) Pharmacokinetic considerations *Crit Care Clin* 15 (1), 55-75.
- Yacobi A, Skelly JP, Shah VP, Benet LZ (der.) (1993) *Integration of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toxicokinetics in Rational Drug Development*. Plenum, New York.

KLİNİK FARMAKODİNAMİ

Gunnar Alvan, Gilles Paintaud ve Monique Wakelkamp

- Farmakolojik Etkinin Aracısı Olarak Reseptör • Temel Farmakodinamik Modeller
- İlaç Etkisinin Farmakokinetik Öğeleri • İlaç Etkisinin Farmakodinamik Öğeleri • Perspektifler

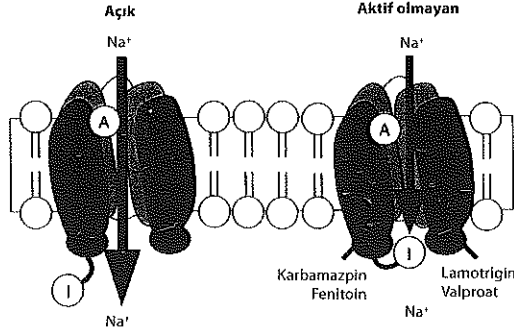
İlaçlar, vücuttaki makromoleküller yapılarla etkileşime geçen ve çoğunlukla patofizyolojik süreçleri ıslah etme yoluyla yararlı etkiler yaratan moleküllerdir. Bazı ilaçlar, bakterileri, parazitleri ya da “büyümesi kontrolden çıkmış” endojen hücreleri (kanseri hücreler) yok etmek için geliştirilmiştir. Farmakolojik etki, bir ilaç molekülünün reseptörle birleşimi sonucu ortaya çıkar; bu durumda, reseptörle birleşen aktif ilaç miktarı ile sonuçta ortaya çıkan farmakolojik etki doğru orantılı gibi görülebilir. Bu, temelde doğrudur; fakat aşağıda ilaç konsantrasyonunun ilaç etkisiyle olan ilişkisinin tartışıldığı bölümde de görüleceği gibi asıl durum çok daha karmaşıktır. Farmakokinetik–farmakodinamik analiz (FK-FD) terimleri, hem ilacın vücut içindeki transferinin sistematik bir anlatımını (farmakokinetik değerlendirme), hem de ilaç etkilerinin değerlendirilmesini ve kontrol edilmesini (farmakodinamik) içerir.

I. FARMAKOLOJİK ETKİNİN ARACISI

OLARAK RESEPTÖR

“Reseptör” kavramı farmakodinamiğin temel öğelerinden biridir. Yaklaşık yüz yıl önce, fizyolojik ve farmakolojik araştırmaların başlangıç aşamalarında, nikotin, kürar, kemoterapötik ajanlar ve antikolarlar gibi kimyasal oluşumların tedavi edici etkilerinin,

bu oluşumların reseptörlerle ya da “alıcı maddelerle” etkileşime girmesiyle ortaya çıkacağı fikri doğmuştur. Böylece, bu maddelerin vücut üzerinde “toksik” ya da “zehirli” etkiler dışında etkilere de sahip olabileceği saptanmıştır. Ajanların etkin olabilmesi için reseptörlere bağlanmaları gerektiği fikri P. Ehrlich (1845-1915) tarafından öne sürülmüştür ve halen yaygın olarak kabul görmektedir. *Ligandlar* belli alanlara bağlanan endojen ya da dışardan alınan moleküllerdir. Günümüzde farmakolojik araştırmaların temel amaçlarından biri, reseptörlerin yapısını ve fonksiyonlarını net olarak belirlemektir. Bir reseptörün DNA şifresinin çözülmesi, mutasyonların reseptör fonksiyonları üzerindeki etkilerinin araştırılabilmesini sağlayacaktır. Reseptörler arasında belirgin ölçüde benzerlikler mevcuttur; ayrıca, benzer reseptörler işlevsel yakınlıklarına ve evrimsel süreçlerine göre gruplara ayrılabilirler. Bazı reseptörlerin fizyolojik fonksiyonlarıyla ilgili konformasyonel değişimler bilinmektedir (Şekil 11.1). Reseptörler üzerine yapılan araştırmalar, hastalıkların mekanizmalarının belirlenmesi ve yeni ilaçların geliştirilmesi açısından son derece önemlidir. Reseptörler ayrıca ilaç etkisinin selektivitesinden sorumludurlar. Bu bölüm klinik farmakolojinin en temel konularından biri olan insanda ilaç etkisinin zaman içindeki analizi üzerinedir. Bu bölümde yer alan değerlendirmeler ve kavramlar “konuya giriş” niteliğindedir. Reseptör farmakolojisiyle ilgili daha kapsamlı bilgi için okur-



Şekil 11.1 Bir reseptörün yapısına örnek. Bazı anti-epileptik ilaçlar, reseptörle Na^+ geçidini kullanarak etkileşime geçerler, bu sayede nöronların hareket geçme sıklığını azaltan inaktivasyon geçidinin (I) işlevselliğini artırurlar. Şekilde (A) ile gösterilen kısım oluşan iyon kanalının aktivasyonu geçididir. (McNamara Jo. izniyle. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 399, Suppl, A15-22, copyright 1999 MacMillan Magazines Ltd.)

lara farmakoloji ders kitaplarından yararlanmaları tavsiye edilir.

I.a. Reseptörlerin Özellikleri

Reseptörler, üzerinde buldukları dokunun ayrılmaz bir parçasıdır ve doku embriyo içinde gelişmeye başlar başlamaz işlevselliğini kazanırlar. Bir hücre, reseptör sentezleyebildiği gibi onları yok da edebilir. Sürekli uyarım sonucunda, reseptörlerin yok edilme oranı yükselebilir, bu da reseptör sayısının azalmasına ve dolayısıyla bir uyarım karşısında verilen farmakolojik tepkinin azalmasına yol açacaktır. Bu durum reseptör down-regülasyonu olarak adlandırılır. Uyarımın azalmasına karşılık, hücre reseptör yoğunluğunu arttırarak tepki verebilir. Reseptör up-regülasyonu olarak adlandırılan bu durum, uyarım karşısında verilen farmakolojik tepkinin artmasını sağlar.

Reseptörler ve efektörler eşleşerek bir dizi olay sonucunda ilaç etkisini meydana getirirler. Reseptör miktarının efektör miktarından çok daha fazla

olması, reseptörlerin bir kısmının yedek reseptör olduğu anlamına gelir. Yedek reseptörler tamamen işlevseldir ve "normal" reseptörlerden hiçbir farkları yoktur. Yedek reseptörlerin miktarı ile ilaç molekülleri ve reseptörler arasında etkileşim gerçekleşmesi olasılığı doğru orantılıdır. Böyle bir durumda ilaç farmakolojik etkisini görece düşük yoğunluklu olarak gösterecektir, bunun sebebi yeterli sayıda reseptörün görev başında olması ve aktive olan her reseptörün de bir efektörle eşleşerek etkiyi tetiklemesidir. Yedek reseptörlerin varlığı, sistemin hassasiyetini artırır. Yedek reseptörler, reseptör popülasyonunun

bir bölümünü önlenemez bir biçimde inhibe ederler. Bu durumda maksimum farmakolojik etki ancak ve ancak daha yüksek dozların kullanımıyla mümkün olacaktır. Yani aynı miktarda ilaç-reseptör birleşimini sağlayabilmek için daha fazla miktarda ilaç kullanımı gerekecektir.

Reseptörler endojen sinyal bileşimlerinin etkilerini ayarlar, dolayısıyla reseptörleri *düzenleyici proteinler* olarak değerlendirmek mümkündür. Reseptörler, nörotransmitterlerin ve hormonların fizyolojik hedefleridir. Reseptörler, enzim proteinleri, transport proteinleri ve yapısal proteinler olarak da hücrede bulunabilirler. Örneğin statinler kolesterol sentezini katalize eden enzimleri inhibe ederler; lüp diüretikleri primer idrardaki sodyumun geri alınmasına sebep olan enzimleri inhibe ederler.

I.b. Sinyal Mekanizmaları ve Reseptör- Efektör Eşleşmesi

Reseptör alana yakın bir ilaç molekülünün ekstraselüler varlığından gözlenebilir farmakolojik etki-

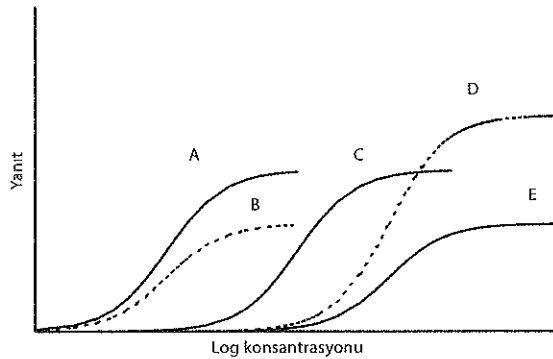
sinin ortaya çıkışına kadar giden süreçte meydana gelmesi gereken bir dizi olay vardır. Günümüzde, reseptör aktivasyonu ve intraselüler olaylarla ilgili olarak bilinen en az dört farklı mekanizma mevcuttur: (a) yağda çözülen ilaçlar hücre zarını direkt olarak geçerek intraselüler reseptör proteinlerine ulaşırlar ve bunları aktive ederler; bu olay sonucunda aktive olan reseptörler hücre çekirdeğine etki eder ve genlerin aktivitelerini değiştirirler (örn. kortikoidler ve tiroit hormonları); (b) ilaç moleküllü hücre dışındayken, bir kısmı hücre zarı üzerinde bulunan bir reseptörle etkileşim içine girebilir, bu durumda reseptörün hücre içinde kalan kısmında konformasyonel değişimler meydana gelir (örn. nikotinik asetilkolin reseptörü); (c) ilaç, hücre zarında bulunan ligand-geçitli bir iyon kanalını kullanarak hücrenin belli iyonlarla ilgili geçirgenliğini değiştirebilir; (d) ilaç moleküllü, bir kısmı hücre zarı üzerinde bulunan ve uyarıldığında G proteinlerini (GTP-tutucu sinyal transdüser protein) aktive eden bir reseptörle etkileşime girebilir. Böyle bir durumda G proteini ikincil habercileri (kalsiyum iyonları ya da siklik AMP) uyararak sonraki etkilerin oluşumunu tetikleyecektir. G proteini-GTP kompleksi arasındaki etkileşim, başlangıçta ligand ve reseptör arasında kurulan etkileşimden çok daha uzun süreceği için, dönüştürülen sinyalin yayılmasına ve siklik AMP'nin üretilmesine olanak sağlayacaktır.

I.c. Agonistler ve Antagonistler

Farmakolojik etki göstermesi gereken her ilaca agonist denir. Bir doku ya da intakt bir yapı üzerinde maksimum tep-

kimeyi yaratan bir ilaç tam bir agonisttir. Tam bir agonist, etkin bir reseptör-efektör etkileşimini sağlayabilir. Etkinliği görece düşük olan bir etkileşimi sağlayabilen ilaçlar, hangi dozda olursa olsun tam bir tepkime yaratamayacaklarından kısmi agonist olarak tanımlanabilirler. Tepkimenin yoğunluğu 'yararlık' sözcüğüyle ifade edilebilir. Dolayısıyla, kısmi bir agonist tam bir agoniste göre daha az yararlıdır. Düşük dozda kayda değer bir etki yaratabilen bir ilaç kuvvetlidir (Şekil 11.2).

Bu özellik düşük bir C%50 değerine tekabül eder, bu konuya aşağıda daha ayrıntılı bir biçimde yer verilecektir. Yeni ilaçların geliştirilmesinde, yeterli yararlığın elde edilebilmesi, yeterli kuvvetin elde edilebilmesinden daha öncelikli bir sorundur. Makul sınırlar içerisinde düşük kuvvet sorunu, ilacın dozunun ve kullanım sıklığının ayarlanmasıyla halledilebilir. Fakat ideal bir ilaç, terapötik amaçlarını gerçekleştirebilmek için yeterli etkiyi yaratabilmelidir, terapötik olmayan etkileşimleri aktive etmemek için yüksek bir selektiviteye sahip olmalıdır ve vücut için dışardan alınan kimyasal madde yükünün sınır-



Şekil 11.2 Yararlık ve kuvvet terimlerinin açıklanması. İlaç B'nin etkinliği ilaç A'nın etkinliğinden daha azdır, fakat iki ilaç da aynı kuvvete sahiptir. İlaç C ilaç A kadar etkilidir, fakat ilaç A'dan daha az kuvvetlidir. İlaç D ilaç A'dan daha etkilidir, fakat daha az kuvvetlidir. İlaç E ilaç A'ya göre hem daha az etkili hem daha az kuvvetlidir.

larını zorlamayacak kadar kuvvetli olmalıdır. Böyle bir ilaç kusursuz (yüksek) bir "terapötik indekse" sahiptir. Bu terim, ilacın advers etkiler yaratan dozu (konsantrasyonu) ile terapötik etkiler yaratan dozu (ya da konsantrasyonu) arasındaki oranı belirtmek için kullanılır.

Antagonistler bir reseptörü tutarak onların etkötörlerle etkileşime girmesini engelleyen ilaçlardır. Ayrıca, reseptör üzerinde antagonistlerin varlığı, agonistin bağlanma ve bir etki yaratma ihtimalini düşürür. Bu durum *kompetitif antagonizm* olarak tanımlanabilir ve bu tür bir etkileşim matematiksel tabanda açıklanabilir. Prensipinde, kompetitif bir antagonistin etkisi agonist konsantrasyonunun yükseltilmesiyle kurtulabilir. Atropin ve β -adrenerjik blokerler gibi yaygın olarak kullanılan ilaçlar, kompetitif antagonistlerdir. *Geri döndürülemez antagonistler* ise reseptöre bağlandıkları anda onu kalıcı olarak bloke ederler. Bu durum meydana geldiğinde, agonist konsantrasyonunun yükseltilmesi hiçbir yarar sağlamayacaktır. Bu durumda etkinliğin tekrar sağlanabilmesi ancak ve ancak bozulmuş reseptörlerin yerini yeni reseptörlerin almasıyla mümkündür.

Biyolojide çoğunlukla, azalan verim kanunu geçerlidir; yani uyarımın yoğunluğu arttıkça etkideki artış oranı düşer. Bu durumun en basit açıklaması bir ilacın etkilemeyi hedeflediği reseptör ve efektör sayısının sınırlı olmasıdır. Ayrıca, vücutta beklenen yanıtın oluşması için gerçekleşmesi gereken diğer aktivitelerin (taşıma fonksiyonları, kofaktörler, yanıt mekanizmaları) de belli bir sınırı olabilir. İlacın dozu arttıkça, doygunluk düzeyi yükselecektir. İlaç konsantrasyonu yükseldikçe etkileşime giren reseptör sayısı da artacaktır; bunun doğal bir sonucu olarak da bir süre sonra etkileşime girecek reseptör kalmayacak ve artık alınan ilacın hiçbir yararı olmayacaktır.

II. TEMEL FARMAKODİNAMİK MODELLER

Konsantrasyon ve etkiyle ilgili deneylere dayanan veriler elde edildikten ve gözden geçirildikten sonra bir sonraki adım en uygun FK-FD (farmakokinetik-farmakodinamik) modelini seçmektir. Yapılan gözlemlerin bir tablo ya da grafikte anlatılması yerine FK-FD modelinin uygulanması aşağıdaki sebeplerle açıklanabilir:

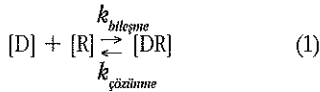
- FK-FD modelinin uygulanması, bir ilacın dozu ile farmakolojik etkisi arasındaki ilişkiyi nicel olarak açıklamanın en net ve kısa yoludur.
- Uygun bir model, FK-FD ilişkisinin mekanik yönlerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır.
- Uygun bir model, ilacın dozu ve kullanım şeklinin nasıl olması gerektiğiyle ilgili fikir verecektir.
- İyi kurulmuş bazı FK-FD modelleri, karmaşıklık düzeylerine göre sıralanmış olarak aşağıda verilmiştir (karmaşıklık düzeyi yukarıdan aşağıya doğru artmaktadır):
 - Sabit yanıt- etki modeli ($E = X$)
 - Doğrusal yanıt modeli ($E = k \times C$)
 - E_{max} modeli ($E = (E_{max} \times C) / (C_{50} + C)$)
 - Sigmoid E_{max} modeli ($E = (E_{max} \times C^s) / (C_{50}^s + C^s)$)
 - Sadeleştirilmiş sigmoid E_{max} modeli ($E = k \times C^s$)
 - Diğer mekanik modeller

Modelin seçimi, elde edilen verilere göre yapılmalıdır; fakat ilacın etki mekanizması hakkında önceki çalışmalarından edinilmiş bilgiler ya da benzer bileşimlerin doz-etki ilişkileri hakkındaki bilgiler de uygun modelin seçimine yardımcı olabilir. Farklı modellerin performansları, doğrusal olmayan bir regresyon programı vasıtasıyla sistematik olarak test edilebi-

lır. Modeli kullanan kişiye kendi modelini formüle etme fırsatı sağlayan bu programlar, yaygın olarak kullanılan modeller için hazırlanmış rutinelere sahiptir. Bazı programlar modelleri diferansiyel denklemler olarak ele alır, bu da kesin formüllerin olmadığı durumlarda büyük avantaj sağlar (örneğin indirekt-yanıt modelleri).

II.a. Emax Modeli

Doz-etki verilerini açıklamak için kullanılacak en basit model Emax modelidir. Bu model, kütle etkisi kanununun Michaelis-Menten'in enzim kinetiği denklemlerine ya da ilaç-protein bağı denklemlerine paralel olarak uygulanmasıyla elde edilmiştir. Bu modelde, ilacın dozu [D] ve reseptör [R] ilaç-reseptör kombinasyonunun oranını belirler (denklem 1). Meydana gelen kompleksin, ilacın dozuyla, varolan reseptör miktarıyla ve bir bileşme k sabitiyle orantılı olduğu varsayılır. Aynı şekilde, çözülmenin de oluşan kompleksin konsantrasyonuyla ve bir çözülme k sabitiyle orantılı olduğu varsayılır:



Denklem kurulduğu zaman, kompleksin oluşturulması ve ayrışmasının eşit oranlarla meydana geldiği ortaya çıkar:

$$[D] [R] k_{\text{çözülme}} = [DR] k_{\text{bileşme}} \quad (2)$$

Denklem iki tarafı olarak yeniden düzenlenebilir:

$$[D] [R] / [DR] = k_{\text{çözülme}} / k_{\text{bileşme}} = K_d \quad (3)$$

Bileşme ve çözülme sabitleri kombine edilerek yeni bir sabit elde edilmiştir: K_d bu yeni sabit, ilaç-reseptör kompleksinin çözülme sabiti olarak ele alınabilir. Toplam reseptör miktarı $[R_T]$, bileşime girmeyen reseptör miktarıyla ilaç-reseptör komp-

leksinin [DR] toplamına eşittir:

$$[R_T] = [R] + [DR] \quad (4)$$

İlaç etkisi (E) 'nin, ilaç-reseptör kompleksinin konsantrasyonuyla orantılı olması beklenir:

$$E = k [DR] \quad (5)$$

Maksimum ilaç etkisi (E_{max}), varolan tüm reseptörlerin ilaç molekülleriyle etkileşime geçmesi sonucunda elde edilir:

$$E_{\text{max}} = k [R_T] \quad (6)$$

Bu noktada E/Emax oranını kurmak mümkündür:

$$E/E_{\text{max}} = [DR] / [R_T] \quad (7)$$

Denklem (4), denklem (3) 'teki [R] 'nin yerine kullanılır, [R.T] için çıkan sonuç denklem (8) 'de şöyle verilir:

$$E = E_{\text{max}} [D] / (K_d + [D]) \quad (8)$$

Buna göre, gerçek etki, maksimum etkinin yarısı olduğunda $K_d = [D]$ 'dir. Farmakolojide, Emax modelinin denklemi şöyle yazılır:

$$E = (E_{\text{max}} \times C) / (C_{50} + C) \quad (9)$$

E, ilacın etkisidir, Emax ilacın maksimum etkisidir, C ilacın dozudur, C_{50} de maksimum ilaç etkisinin yarısının elde edildiği dozdur.

II.b. Sigmoid Emax Modeli

1910 yılında Hill tarafından hazırlanan bir çalışma, denklem (9) 'u S şeklinde bir grafiğe (sigmoid) aktarmayı öneriyordu:

$$E = (E_{\text{max}} \times C^n) / (C_{50}^n + C^n) \quad (10)$$

Bu denklemin 9. denklemden tek farkı, boyutsuz bir s parametresinin eklenmiş olmasıdır. Bu parametreye eğim, şekil faktörü ya da sigmoid faktörü

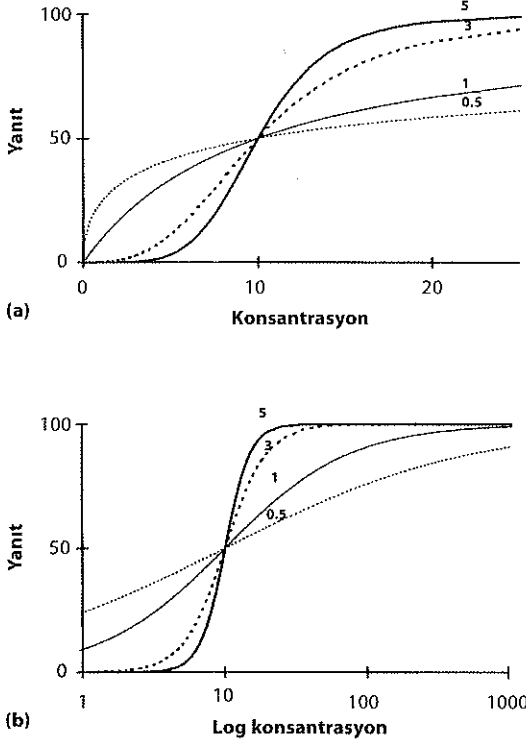
adı verilir. Bu parametre, doz-etki ilişkisini gösteren (sigmoidal) şeklin eğimini belirler (Şekil 11.3). Teorik olarak eğim (s), reseptörlerle etkileşime giren ilaç molekülü miktarını verebilir, fakat s değerinin hiçbir fizyolojik anlamı yoktur, s değeri bize doz-etki eğrisinin dikliğini verir. Emax modeli uygulanarak doz-etki analizleri yapılırken eğim faktörünün kullanılması modelle veri arasında daha sağlam bir ilişki kurulmasını sağlar. (s) parametresinin değeri bir tamsayı olmak zorunda değildir. (s) yerine n ya

da γ sembolleri de kullanılabilir. Eğer $s < 1$ ise, oluşan eğri düşük dozlarda dikleşecek, yüksek dozlarda yayvanlaşacaktır. Eğer $s > 1$ ise, düşük dozlarda etkideki artış az olurken, C%50'ye yakın dozlara geldikçe etkideki artış hız kazanacaktır. Eğer (s) > 5 ise, "hepsi ya da hiçbiri" şeklinde bir doz-etki eğrisi oluşacaktır (Şekil 11.3).

Şaşırtıcı bir biçimde, konsantrasyon aksisinin logaritmik transformasyonu, noktanın (C%50, $E_{max}/2$)

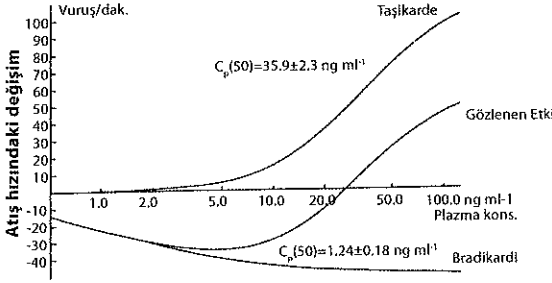
iki yanında kusursuz simetriye sahip bir eğri yaratmaktadır. Bilgisayar kullanımının günümüzdeki kadar yaygın olmadığı dönemde, doz-etki ilişkisi analiz edilirken, S şeklinde grafikler elde edebilmek için logaritmik transformasyondan yararlanılırdı. Eğimin değerini hesaplamak içinse, etki eğrisinin maksimum eğime sahip olduğu noktadaki (C%50, $E_{max}/2$) tanjantının bir (s) fonksiyonu olduğu gerçeğinden yararlanılırdı. ($E_{max}:d(\ln C) = s \times E_{max} / 4$)

Bazı durumlarda farmakolojik etki, salt ilaç etkisinden fazlasına karşılık gelir. Bu durumda iki ya da üç modelin kombine edilmesi gerekebilir (Şekil. 11.4- ilaç etkisi hem taşikardi hem de bradikardidir). Böyle bir durumda kullanılan model, 10. denkleme paralel olarak kurulmuş iki denklemden oluşmuştur. Kalp atışları üzerindeki etki birbirine zıt yönlere ilerlemektedir, ayrıca denkleme farklı parametreler kullanılmıştır.



Şekil 11.3 Emax modeli kullanılarak, -sırayla- (s) = 0.5, 1, 3 ve 5 için oluşturulmuş doz-etki ilişkisi eğrileri.

- doğrusal konsantrasyon ölçeri
- logaritmik konsantrasyon ölçeri



Şekil 11.4 Apomorfin uygulanması sonucunda deney faresinin kalp atışlarındaki değişim. Düşük dozlarda kalp atışı hızının düştüğü görülürken, yüksek dozlarda taşikardi gözlenir. PK-PD analizi için iki farklı sigmoid *E_{max}* modeli kombine edilmiştir. (Paalzow LK, Paalzow GHM, Tfelt-Hansen P. - *Variability in Bioavailability: Concentration vs. Effect...*)

III. İLAÇ ETKİSİNİN

FARMAKOKİNETİK ÖGELERİ

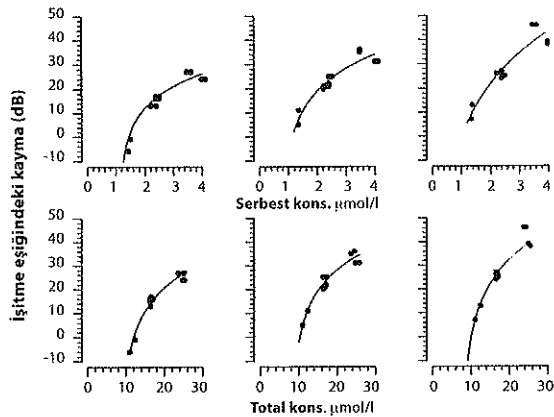
Pre-klinik çalışmalarda, ilaçların farmakolojik etkisi değerlendirilirken, farklı miktarlarda farmakolojik ajanlar içeren banyolardan geçirilmiş küçük doku parçaları kullanılır. Bu oldukça yalın bir yöntemdir, ilaç etkisinin hastalar üzerinde değerlendirilmesi ise çok daha komplike bir durumdur.

III.a. Aktif İlaç Miktarı

Farmakolojik etki, ilaç moleküllerinin etkileşime girmesiyle ortaya çıkar. Dolayısıyla, plazmadaki toplam ilaç miktarı analiz edilirken, bu miktarın aktif moleküllerin ne kadarını yansıttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer ilacın önemli bir kısmı do-
yurulabilir protein bağlarından

etkileniyorsa, bunun PK-PD analizinde hesaplanması gerekir. Şekil 11.5'de PK-PD ilişkisiyle, toplam ve aktif kinin miktarı ve işitme bozukluğu düzeyi arasındaki bağdaşım görülür.

Bir ilacın farmakodinamik etkisinin hem ana bileşim hem de metabolitler tarafından oluşturulduğu durumlarda PK-PD analizi yapılırken her ikisinin de dozları ele alınmalıdır. Ayrıca eğer bir ilaç iki şıral formda bulunuyorsa, bu formların kinetik ve dinamik özellikleri birbirinden farklı olabilir.

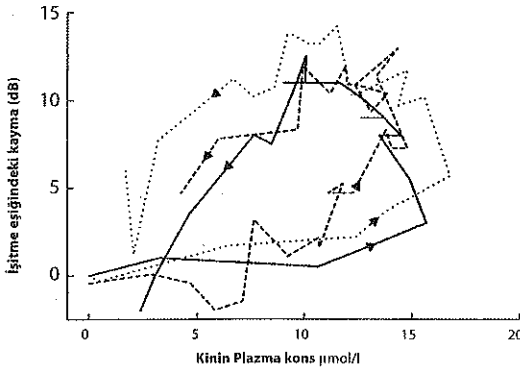


Şekil 11.5 Bilgisayar denetimi altında kinin verilen bir kişinin işitme eşliğindeki (dB) kaymanın gözlemlenmesi. Burada sadeleştirilmiş sigmoid *E_{max}* modeli kullanılmıştır. (Karlsson KK, Berninger E, Gustafsson LJ, Alvan G-1995)

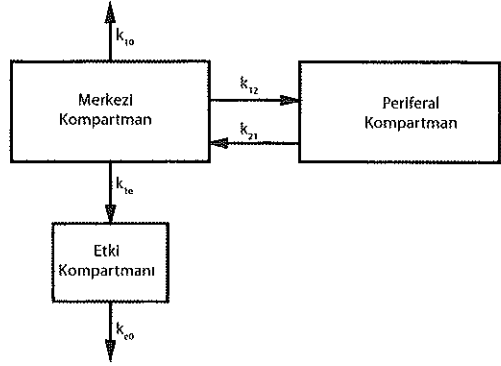
III.b. İlaçın Dağılımı ve Konsantrasyon ile Etki Arasındaki Zaman Farkının Analizi

Bir ilacın plazma içindeki konsantrasyonunun artma süreciyle (x aksisi), ilaç etkisinin oluşma süreci (y aksisi) arasındaki ilişkinin ele alındığı grafiklerde, saat yönünün aksine doğru devam eden bir döngü oluştuğu görülebilir. Bu, tek bir konsantrasyona ikiden fazla etki değerinin karşılık geldiğini gösterir (Şekil 11.6). Pozitif (teşvik edici) etkinin geçeri olduğu modellerde, bu duruma "saat yönünün tersine oluşan histeresis" veya sadece "histeresis" adı verilir. Eğer ilaç etkisi inhibe edici, yani negatif olsaydı, oluşan histeresisin yönü saat yönüyle aynı olurdu.

Bu durumun oluşmasının birden fazla sebebi olabilir. En net sebeplerden biri dağılımdır, bir ilacın etki alanına ulaşabilmesi için zamana ihtiyacı vardır, dolayısıyla bir ilacın plazmadaki miktarının artmasıyla etkisini göstermesi arasındaki zaman farkı,



Şekil.11.6 Oral yolla iki doz (nokta nokta ve diüz çizgiler), damar yoluyla tek doz (kesik çizgiler) kinin alan bir kişinin plazmasındaki kinin konsantrasyonuyla işitme eşliğindeki kayma arasındaki histeresis (saat yönünün aksine) (Paintaud G., Alvan G.)



Şekil 11.7 Etki-Kompartman FK-FD Modelinin Şeması

dağılımın gecikmesiyle ilgilidir. Konsantrasyon-etki ilişkisinin daha net açıklanabilmesi için, ilacın etki alanına dağılımını gösteren bir FK-FD modeli, örneğin "etki-kompartman modeli" kullanılabilir.

III.b.1. Etki-Kompartman Modeli

Etki-kompartman modeli, FK modelinin varsayımlarına ek olarak, farmakolojik etkinin oldukça küçük ve hipotetik bir bölümden oluştuğu varsayımını öne sürer (Şekil 11.7). Bu kompartman ilacın farmakokinetiğini etkilemez, çünkü merkez farmakokinetik kompartmanı ile etki farmakokinetik kompartmanı (k_{1e}) arasında yer alan sabit oranın, göz ardı edilebilecek kadar küçük olduğu varsayılır. k_{0e} parametresi, merkez kompartmanda ve etki kompartmanında ölçülen ilaç miktarlarının eşitlenmesi için gereken zamanı belirlemek için kullanılır.

Var olan verinin değerlendirilmesi, iki adımlı bir prosedür gerektirir. Öncelikle uygun bir FK modeli, konsantrasyon-zaman verilerine uygulanır. Buradan çıkan sonuçlar

üzerinde bir FD modelinin uygulanmasıyla, farmakodinamik parametreler (örn. E_{max} , $C_{50\%}$) ve etki-kompartman parametresi k_{oc} - çözülür.

III.b.2. "Parametrik Olmayan" Metod

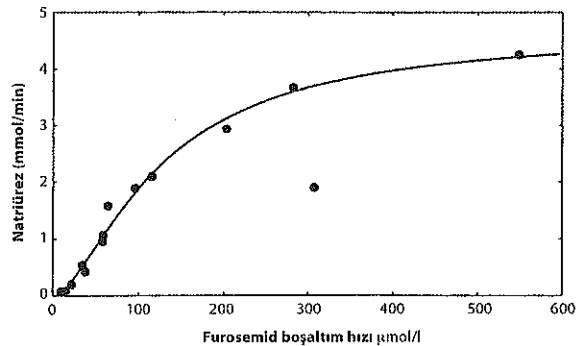
"Parametrik olmayan" metod (bkz. Fuseau & Sheiner 1984), her bir konsantrasyon için tek bir etki değeri elde etmek amacıyla konsantrasyon-etki döngüsünü yıkan bir matematiksel algoritma kullanır. Bu metodun avantajı, uygulanan işlemin, etki-konsantrasyon ilişkisi üzerinde görsel bir incelemeye olanak tanınmasıdır; böylelikle sonuç üzerinde uygulanacak FK-FD modeli rahatlıkla seçilebilir. Fakat, bu metotta uygulanan sayısal prosedür tamamen deneyseldir; dolayısıyla döngüyü, histeresise sebep olan faktörlerin uygun şekilde belirlenmesini sağlayabilecek bir yolla yıkamayabilir.

III.c. Plazma Dışındaki Örnekleme Alanları

Plazmadaki konsantrasyon miktarını, ilaç etkisinin zamanlamasıyla ilişkilendirmek için etki-kompartman modelini uygulamak yerine, ilacın asıl etki alanını yakından incelemek de mümkündür. Örneğin lup diüretikleri, Henle kulbunun çıkan kolunun lümenini kaplayan apikal hücre zarında bulunan Na^+2Cl-K^+ taşıyıcılarına etki ederler. Bu taşıyıcıların fizyolojik görevi, potasyum, sodyum ve klor iyonlarının tübüler geri alınımını sağlamaktır. Lup diüretikleri, primer idrara asit sekretuar sistem tarafından taşınırlar ve böylece lümen içi etki alanlarına ulaşmış olurlar. Dolayısıyla ilaç etkisi açısından ilacın bu etki alanındaki varlığı, plazmadaki varlığından daha belirleyicidir. Primer idrar tübüler sistemden geçerken pek çok

işleme tabi tutulmasına rağmen -yaklaşık %99'luk bir elektrolit- sıvı geri alınımıyla-, FK-FD değerlendirmesi için lup diüretiklerinin üriner ekskresyon hızları, plazmadaki konsantrasyon miktarlarından daha faydalı olacaktır (Şekil 11.8).

İlacın plazma kompartmanındaki miktarının değişmesinin etki açısından belirleyiciliğini yitirdiği başka durumlara örnek olarak ilacın akciğerde lokal olarak birikmesi, proton pompası inhibitörlerinin gastrik paryetal hücrelerde spesifik olarak bağlanmaları, ilacın bozulmamış cilde uygulanması, ilaçların etki alanı olarak organlar içindeki spesifik bölgeleri seçmesi (örneğin: prostat bezi için kullanılan 5-alfa- redüktaz inhibitörleri, meme bezlerindeki ve yumurtalıklardaki hormon reseptörlerini inhibe eden ilaçlar) ve ilaçların kan-beyin bariyerindeki CNS içinde etki etmeleri verilebilir. Bu örneklerin bazılarında, ilaç konsantrasyonları, asıl dokuların mikrodializ edilmesi sonucunda elde edilebilir. Diğer durumlarda ise, FK-FD değerlendirmesi asıl etki alanı dışındaki bilgilere dayanmak zorundadır, örneğin: kontrollü dozlar veya eğri altında kalan alan (EAA).



Şekil 11.8. Natritürez ve furosemidin boşaltım hızı arasındaki ilişki. İlk gözlemlerde oluşan -saat yönünün aksine- histeresise, sigmoidal E_{max} modelinin uygulanmasına dahil edilmemiştir. (Wakelkamp M, 1997)

Eğer ilaç etkisi subselelirse, başka bir deyişle etki kanser hücreleri gibi endojen hücreler içinde ya da parazit hücreler içinde oluşuyorsa, bu hücreler içindeki ilaç konsantrasyonlarının belirlenmesi faydalı olacaktır. Fakat beta-laktam antibiyotikleri için ilaç etkisinin belirlenmesi, plazmadaki konsantrasyonun bakterileri öldürme hızının değerlendirilmesiyle mümkün olmuştur. Bu durum ilaç konsantrasyonunun hedeflenen hücre içinde ve dışında dengeli bir biçimde yer aldığı varsayımını destekler.

IV. İLAÇ ETKİSİNİN F

ARMAKODİNAMİK ÖGELERİ

IV.a. İndirekt Yanıt Modelleri

İlaç dağılımı, saat yönünün aksine oluşan histeresisi açıklayan tek faktör değildir. Diğer bir faktör, ilaç etki alanına ulaştığında, ilaç etkisinin oluşmasına yol açan reseptör ve post reseptörle ilişkili olaylar zincirinin zaman alması ve bu esnada plazma konsantrasyonunda oluşan değişimlerin gerisinde kalmasıdır. Dolayısıyla, ilaç konsantrasyonundaki değişimler (etki alanında dahi), ilaca verilen yanıtlardaki değişimlere direkt olarak yansımaz. Diğer bir deyişle, ilaç yanıtı "indirekt" olabilir. Önceki çalışmalara dayanarak, Dayneka v.d. (1993) dört temel yanıt modeli belirlemiştir. Bu modellerin genel varsayımı, fizyolojik yanıt değişkeninde zaman içinde oluşan bir değişimin, bu değişkenin sıfırıncı-derece üretim hızıyla birinci-derece tasfiyesi arasındaki dengenin bir yansıması olduğudur (Denklem 11):

$$dR/dt = k_m - k_{out} X R \quad (11)$$

Fizyolojik değişken olarak serum kreatinini ele almak iyi bir örnek teşkil edecektir. Kreatinin, kas kütesinden üretilen, dolayısıyla onu yansılayan endojen bir metabolittir. Vücuttaki toplam kas miktarı, serum kreatinin miktarı ölçümüne – ki bu

ölçüm renal fonksiyonun değerlendirilmesine yardımcı olacaktır- elverişli olacak derecede sabittir. Kreatinin serum değeri (R), kanda sürekli olarak gerçekleşen (sıfırıncı-derece) kreatinin girdisine (k_m) ve bunun renal klirensine ($k_{out} X R$) bağlıdır. Kasların ileri derecede zarar gördüğü durumlarda, k_m geçici olarak artacaktır. İleri yaşlarda, vücuttaki toplam kas miktarının azaldığı durumlarda, k_m kalıcı olarak azalabilir. Benzer olarak kreatinin klirensi belli nedenlerle düşebilir, bu da k_{out} 'un azalmasına yol açar. Renal bir rahatsızlığın iyileşmesi sonucunda kreatinin klirensinde bir artış da gerçekleşebilir. "Farmakodinamik indirekt yanıt modelleri"ne göre, kin ve/ya kout üzerine etki eden ilaçlar, bunları inhibe ya da stimüle ederek yanıt değişkeni üzerinde değişimler yaratırlar. k_m 'i stimüle, k_{out} 'u inhibe ederek "tersine çevrilebilir" pozitif bir yanıt, ya da k_m 'i inhibe, k_{out} 'u stimüle ederek "tersine çevrilebilir" Negatif bir yanıt elde edebileceğimizi göz önünde bulundurduğumuzda, aşağıdaki denklemleri elde ederiz:

$$dR/dt = k_m X S - k_{out} X R \quad (12)$$

$$dR/dt = k_m - k_{out} X I X R \quad (13)$$

$$dR/dt = k_m X I - k_{out} X R \quad (14)$$

$$dR/dt = k_m - k_{out} X S X R \quad (15)$$

Burada S ilaç konsantrasyonuna (C) bağlı bir stimülasyon fonksiyonunu temsil eder:

$$S = 1 + (E_{max} X C^s) / C_{50}^s + C^s \quad (16)$$

Buna paralel olarak, inhibisyon fonksiyonu (I) da şöyle açıklanabilir:

$$I = 1 - (I_{max} X C^s) / C_{50}^s + C^s \quad (17)$$

Diğer stimülasyon veya inhibisyon fonksiyonları da durum için uygun olabilir.

İndirekt yanıt modelleri, etki alanlarındaki dağılıma hızlarına oranla düşük bir etki etme hızı gösteren

birçok ilaç üzerinde başarıyla uygulanmıştır. Örneğin: kortikosteroidler, varfarin, furosemid, terbülaitin.

IV.b. Tersine Çevrilemeyen Etkiler

Çoğu ilaç-reseptör etkileşimi tersine çevrilebilir olsa da, bazı ilaçlar etkilerini kovalent bağlar kurarak gösterirler. Örneğin anti-kanserojen ilaçlar, özellikle de alkilleyici ajanlar, DNA ile kovalent bağlar kurarak etkilerini gösterirler. Bu tip ilaçlar için, sitotoksik etkiyle klinik etki arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Değerlendirme için kullanılacak bir değişken "konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA)" olabilir. Buna ek olarak, bazı anti-kanserojen ilaçlarda (örneğin karboplatin), EAA, uygulanması gereken toplam dozun hesaplanması amacıyla bir hedef olarak kullanılmıştır.

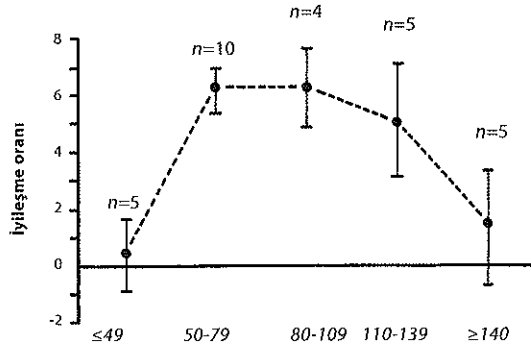
Tersine çevrilemeyen ilaç-reseptör etkileşimi sadece anti-kanserojen ilaçlara özgü bir durum değildir. Yaygın olarak kullanılan aspirin, proton pompası inhibitörü gibi ilaçlar da hedefledikleri yapılarla kovalent bağlar kurarlar. Aspirin, etkisini, belli aminoasitlerin "tersine çevrilemez" biçimde asetile edilmesiyle (bu siklo-oksijenaz 1 ve 2'nin etkisini göstermesi için gereklidir) gösterir. Plateletler protein sentezlemediklerinden, aspirinin platelet agregasyonu üzerindeki etkisi, plateletin kalan ömrü boyunca sürecektir (7-10 gün). Omeprazol, lansoprazol ve pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleri, ilk olarak paryetal hücrenin asidik bölümünde aktif hallerine dönüşürler (sulfenamidler); bu dönüşümü,

H^+ , K^+ -ATfaz enzimleriyle yapılan kovalent bağlar izler. Gastrik asit sekresyonunun bastırılma derecesi herhangi bir zamanda plazmada yer alan ilaç konsantrasyonu ile değil EAA ile ilişkilidir.

IV.c. Çan Şeklinde Konsantrasyon-Etki İlişkileri

Pek çok ilaçta, çan şeklinde (konsantrasyon arttıkça etkinin azaldığı bir E_{max} eğrisi) konsantrasyon-etki ilişkisi gözlenir. Serotonin ($5-HT_3$) reseptör antagonistleriyle ilgili olarak, tropisetron ve dolasetron dozları arttıkça etkinin azaldığı gözlenmiştir. Bu çan şeklinde bir etki-konsantrasyon ilişkisinin varlığına işaret eder; bu durum, bu tip ilaçların aynı zamanda $5-HT_4$ agonisti olma özelliğini taşımaları ve gastrik prokinetik aktiviteyi tetiklemeleriyle ilgili olabilir.

Nöroleptik ve antidepresan ilaçlar tek bir reseptöre bağlanmak yerine beyindeki birçok reseptörle etkileşim içine girerler, bu durum onların FK-FD ilişkilerini açıklamada yararlı olacaktır. Şekil 11.9'da, bir antidepresan olan nortriptilin adlı ilacın çan şeklindeki konsantrasyon-yanıt ilişkisi görülmektedir.



Şekil 11.9 Depresyonlu hastalardaki iyileşme oranlarıyla plazmadaki sabit nortriptilin oranları arasındaki ilişki. Hem düşük hem de yüksek dozda minimum terapötik etki görülmektedir. (Asberg M., Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D (1971) Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 3, 331-4, BMJ Publishing Group izniyle)

IV.d. Bazal Etki ve Referans Çizgi

İlaçlar vücuttaki (pato) fizyolojik süreçlere müdahale ettiklerinden, bazal etki, bir ilacın varlığı olmaksızın vücudun verdiği yanıt olarak tanımlanabilir; örneğin, anti-hipertansif ilaç tedavisine başlanmadan önceki kan basıncı. Bir ilacın etkisinin gözlemlenebileceği ve ölçülebileceği varsayıldığında, bu etkinin sayısal olarak ifade edilebilmesi için bazal etkinin bilinmesi şarttır. Zira ilacın sebep olduğu yanıt, referans çizgisinden itibaren gerçekleşen değişimi yansıtır. Bazal etki, plasebo etkisiyle (bu tip bir etki-de, referans çizgisinden itibaren gerçekleşen değişime sebep olan tedavidir, fakat tedavi farmakolojik açıdan aktif olan hiçbir bileşimi içermez) karıştırılmamalıdır. Eğer referans çizgisindeki etki sabitse ve hiçbir sistematik ölçüm hatasına maruz kalmadıysa, ilacın sebep olduğu etkiyi bulmak için yapılması gereken şey bu sabit değerini ilaç verildikten sonra gözlemlenen etki değerlerinden çıkartılmasıdır. Fakat birçok durumda, referans çizgisindeki etkiler ölçüm hatalarına maruz kalır, dolayısıyla bu hata ilaç-kaynaklı etkilere de yansır. Ayrıca referans çizgisindeki etkiler kişiden kişiye ya da aynı kişi için farklı zamanlarda önemli değişiklikler gösterebilir (örn. kan basıncı ya da ağrı düzeyi). Birçok durumda ilaç, referans çizgisindeki etkileri sağlayan endojen maddelerin düzeyini ve aktivitelerini etkileyebilir. Bu da, referans çizgisindeki etkilerin farmakodinamik modele entegre edilmesini gerektiren faktörlerden biridir. *E_{max}* modelinde, taban etkisini belirtmek için *E₀* parametresi kullanılabilir:

$$E = \frac{(E_{\max} \cdot X \cdot C)}{(C_{50} + C)} + E_0 \quad (18)$$

İdeal bir çalışmada, ilaç başlanmadan önceki süreç gözlemlenmeli, referans çizgisindeki etkiler tekrar tekrar ölçülmelidir. Zamana bağlı değişkenler, örne-

ğin fizyolojik ritimler oldukça karmaşık bir bazal etki modelini gerektirebilir. Şiddeti sürekli olarak değişen rahatsızlıklarla ilgili olarak yapılan ilaç etkisi çalışmalarında (örneğin romatoid artrit, enflamatuvar bağırsak rahatsızlığı, psöriasis), çalışmaların çok daha özenli bir şekilde yürütülmesi gerekmektedir. Örneğin, bazal rahatsızlık aktivitelerinin net olarak belirlenmesi için hiçbir tedavinin uygulanmadığı periyodlar oluşturulmalı ya da bazal rahatsızlık aktivitelerinin kişiden kişiye değişimlerini önemsiz kılmaya yetecek kadar geniş bir hasta grubuyla çalışılmalıdır.

Etki değişkeni olarak psikomotor performans ele alındığında, asıl çalışma başlamadan önce denekler görevleri doğrultusunda maksimum düzeyde eğitilmelidir. Bu, pozitif öğrenme ve referans çizgi etkilerindeki sapmaları önleyecektir. Bazı ölçümler, örneğin yanıp sönmeye kaynaşması testleri, eğitim etkisine elverişli değildir, dolayısıyla yapılması gereken bilgisayar ortamında bir zorunlu-seçim tekniğinin kullanılmasıdır. Aynı şey, işitme düzeyi testi için de geçerlidir (burada deneyin aktif katılımından emin olunmalıdır). Bu uzun deney süreçlerinde kişinin aşırı derecede yorulması önlenmeli, kişiye yeterli miktarda yiyecek-içecek sağlanmalıdır. Bazı etki ölçümleri, örneğin psikolojik dürtüler karşısında verilen tepkilerin gözlemlenmesi, FK-FD analizi için pek uygun değildir, zira birkaç uyarıdan sonra psikolojik tolerans devreye girecek ve verilen tepkiler ortadan kaybolacaktır.

IV.e. Tolerans ve Karşı Hareket

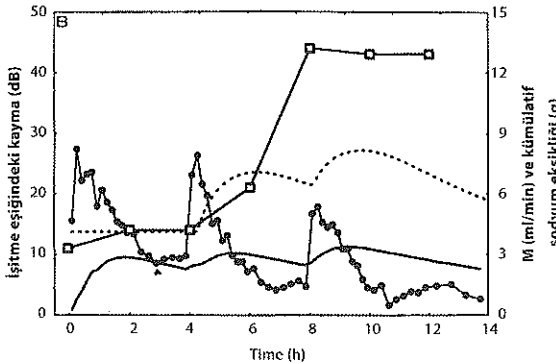
Tolerans en geniş tanımıyla tekrarlanan maruz kalma sonucunda verilen yanıtın şiddetinin azalması ya da sabit dozda bir ilacın etkisinin zaman içinde azalmasıdır. Tolerans gelişimi en çok merkezi sinir sistemine etki eden afyon analjezikleri, nikotin, benzodiazepin, etanol, kokain, amfetamin vb. gibi

adrenoseptör-aktive edici ilaçlarda gözlenmiştir. Tolerans kavramının çok net bir tanımı yoktur, zira tolerans gelişiminde pek çok farklı fizyolojik ve farmakolojik mekanizma etkili olabilir. Örneğin reseptörlerin sürekli olarak bir agoniste maruz kalmaları, reseptörlerin ayrılmalarına ve bozulmalarına, sonuçta da reseptör yoğunluğunun azalmasına sebep olabilir. İzoproterenol gibi beta-reseptör agonistlerine verilen yanıtın azalmasında bu tip bir reseptör-down regülasyonu rol oynar. Kofaktörlerde ya da selüler/subselüler hücre düzeyindeki kontrol mekanizması aktiviterinde meydana gelen değişimler, reseptörle ilaç arasındaki ilişkiyi zedeleyebilir veya "reseptörün duyarsızlaşması"na neden olabilir. Örneğin, alyona karşı geliştirilen tolerans, siklik AMP yolunun up-regülasyonuna ve transkripsiyon faktörlerindeki kalıcı değişimlere bağlıdır.

Tolerans gelişimindeki başka bir mekanizma da ilacın ilk etkisine karşı hareket eden homeostatik kontrol sistemlerinin varlığıdır. Bu sebeple bunlara "karşı-hareket eden mekanizmalar" adı verilir. Anti-hipertansif ilaçların hızlı bir şekilde alınması, kalp atışının kompensatuar bir şekilde artmasına

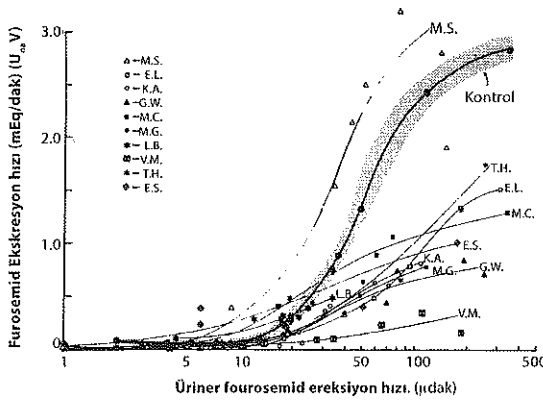
sebeplendir (nifedipinde gözlemlendiği gibi). Furosemid gibi güçlü diüretik ilaçların etkilerinin, renin-anjiyotensin-aldosteron ve buna yakın sinir sistemlerinin "karşı hareketlerini" aktive ettiği gözlemlenmiştir. Tekrarlanan maruz kalma karşısında azalan yanıt için yapılabilecek farmakokinetik açıklama oto-indüksiyondur (metabolik tolerans olarak da geçer). Bu mekanizma, barbitürat ve etanol gibi ilaçlara karşı gelişen toleransı kısmen açıklayabilir.

Akut doz- (doz miktarı değişmeksizin) toleransı, pozitif yanıtta etki-konsantrasyon ilişkisini gösteren bir şemada saat yönünde oluşan histeresis (proteresis) döngüsüyle açıklanabilir. Bu histeresinin görünürlüğü ilaç girdisi hızı ve örnek alınma sıklığından etkilenir (özellikle de saat yönünün aksine oluşan bir histeresis tarafından nötralize edilmişse). İlaç girdisinin hızı da tolerans gelişiminin hızı ve oranı üzerinde oldukça önemli bir etkiye sahip olabilir (bu durum özellikle benzodiazepin ve nitrat için geçerli olmuştur). Bu durum, çalışmaların şeklinin belirlenmesi, ilaçların formülasyonu ve geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Çoklu dozlarda tolerans gelişimi, her dozdan sonra verilen kümülatif yanıtın azalması şeklinde gözlenebilir.



Şekil 11.10 Dört saatlik aralıklarla üç kez uygulanan 30mg'lık furosemid sonrası azalan diüretik yanıt (●), plazma aktif renin (□), uyarılmış yanıt hafleticisi (noktalı çizgi), sodyum eksikliği (düz çizgi). (Wakelkamp M, Alvan G, Gabriëlsson J, Paintaud G (1996) Pharmacodynamic modeling of intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 60, 75-88, MOSBY Inc. İznile)

E_{max} 'da bir azalma ya da C_{50} 'de bir sağa kayma olduğu da gözlenmiştir. Fakat tüm bu değişimlerin sayılarla ifade edilebilmesi için konsantrasyon-yanıt ilişkisinin bütününe bilgisine sahip olmak gereklidir. Eğer bir E_{max} modeli kullanılıyorsa, reseptör-down regülasyonu, E_{max} 'da zamana bağlı olarak meydana gelen bir düşüş şeklinde gösterilebilir; reseptör duyarsızlaşması ise C_{50} 'deki artış olarak gösterilebilir.



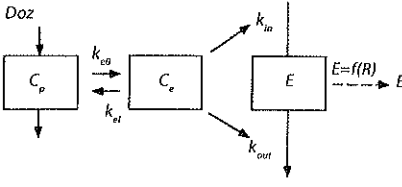
Şekil 11.11 Kontrol deneklerinde ve kalp rahatsızlığı olan hastalarda, furosemid ekskresyon hızıyla sodyum ekskresyon hızı arasındaki ilişki. Koyu renkle çizilmiş geniş daireler bulunan çizgi ve gölgelenmiş alan kontrollerdeki ortalama değerleri vermektedir. Kontrol deneklerindeki performansıyla kıyaslandığında, ilacın bir hasta dışındaki tüm hastalarda oldukça düşük bir potense ve etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. (Brater C. Chennavasın P, Seiwel R. (1980) Furosemide in patients with heart failure: Shift in dose-response curves. *Clin Pharmacol Ther* 28, 182-6, MOSBY Inc. İznile)

Daha esnek bir yaklaşım olan "hipotetik antagonist modeli" nikotin üzerinde uygulanmıştır. Tolerans gelişiminin, hipotetik bir maddeyi (örn. bir metabolit) ayrı bir bölümde kullanma ve böylece nikotinin etkileri karşısında rekabetçi olmayan bir antagonist gibi davranma şeklinde seyrettiği gözlenmiştir. Tolerans kompartmanının yanı sıra etki kompartmanına da sahip olan tolerans modelleri morfin üzerinde uygulanmıştır. Yanıt üretimi ve yanıt kaybının (k_{in} , k_{out}) sabit hızını stimüle veya inhibe eden tolerans parametrelerinin eklenmesiyle, tolerans modelleri indirekt yanıt modellerine de uygulanmıştır (Şekil.11.10). Literatürde, bu tip tolerans modellerinin furosemid ve prolaktin üzerinde uygulandığı görülebilir. Kalp yetmezliğinin furosemid'in farmakodinamikleri üzerindeki etkisi Şekil 11.11'de verilmiştir. Bu klinik koşula bağlı olarak E_{max} 'da bir azalma C_{50} 'de ise bir artış gözlenmektedir.

IV. f. Sinyal İletimi

İlaçlar, farmakolojik etki yaratabilmek için pek çok farklı çeşitte fizyolojik fonksiyona müdahale ederler. Örneğin: koagülasyon faktör sentezinin inhibe edilmesi (varfarin), gen ekspresyonunun teşvik edilmesi ya da bastırılması (steroidler, antisens nükleotidler), elektrolit (ko) taşıyıcısının inhibe edilmesi (furosemid), ATP-ase inhibisyonu (dijitalis) ya da belli reseptörlerin bloke edilmesi (benzodiazepinler, nöroleptikler). Bu tür müdahalelerin oluşması kaçınılmaz olarak belli bir zaman gerektirir. Farmakodinamik indirekt yanıt modelleri (bkz. Bölüm IV.a.), geçen bu zamanı da modelin bir parçası

olarak değerlendiren bir metodu kullanıldığını önerir. Fakat etki-kompartman modelinin kullanıldığı metod, sadece ilacın yayılımını tamamlaması için gereken zamana izin verir. Her iki modelin de gerçeği fazlasıyla basite indirgemeye çalıştığı söylenebilir; zira hem ilacın yayılması hem de reseptör/post-reseptör olayları, ilacın farmakolojik etkisinin ortaya çıkması sırasında meydana gelen olaylar zincirinin bir parçasıdır (Şekil 11.12). Olayların hızını kesen adımın hangisi olduğuna karar verildikten sonra, verilen karara göre, konsantrasyon-etki verileri etki-kompartman modeli ya da indirekt yanıt modeli ışığında değerlendirilebilir. Dolayısıyla eğer olayların hızını kesen ilacın reseptör öncesi yayılma süreciyse, etki kompartman modeli kullanılabilir. Eğer olayların hızını kesen reseptör sonrası süreçse,



Şekil 11.12 İlaç etkisinin farmakokinetik ve farmakodinamik determinantlarının şematik anlatımı. Ölçüm alanından (C_p) biyofaza (C_e) dağılım, bir dağılım hızı sabiti (k_{12}) tarafından belirlenir; bunu bir mediyatörün (R) üretiminin (k_{in}) ya da klirensinin (k_{out}) ilaç tarafından inhibe ya da stimüle edilmesi, ardından da R yanıtının iletimi ve yanıtı etkisi dönüşmesi izler (eğer ölçülen etki değişkeni R değilse). (Jusko WJ, Ko HC, Ebling WF (1995) Convergence of direct and indirect pharmacodynamic response models. *J Pharmacokinetic Biopharm* 23, 5-6)

IV.g. Ani ve "Yerini Tutucu" Etkiler,

Klinik Etkiler, Son nokta ve Biyomarkerler

İlaçlar çoklu dozlarda, uzun dönemler boyunca uygulandıklarında, terapötik yanıtın değerlendirilmesi genelde indirekt bir son noktayı temel alır. Bu son nokta, başarılması gereken klinik etkiyle ilişkilidir, fakat ölçümü ve takibi klinik etkiden çok daha zordur. "Klinik son nokta", bir hastanın nasıl hissettiğini, fonksiyonlarını nasıl gerçekleştirdiğini ve ömrünü nasıl sürdürdüğünü anlatan karakteristik bir değişkendir. Örneğin, kan basıncında antihipertansif ilaca bağlı olarak gerçekleşen düşüş sadece "*indirekt son nokta*" olarak görülebilir; çünkü burada "*klinik son nokta*" arteryel hipertansiyona bağlı ölüm ve hastalık riskini azaltmaktadır. "*İndirekt son nokta*"ya bir başka örnek ise, yağları düşüren ilaçların etkisi sonucu kan yağları seviyesinde meydana gelen düşüştür. Fakat kandaki yağ miktarında ve hastalık-ölüm düzeyinde meydana gelen azalmalar arasındaki nedensellik ilişkisi sadece statinler söz konusu olduğunda gözlemlenmiştir. Çok sonraları, aynı indirekt son etkinin fibratlar ta-

rafından da sınırlı sayıda hasta (düşük iyi huylu kolestrol düzeyi) üzerinde yaratıldığı gözlemlenmiştir. "*İndirekt son noktalar*" aynı zamanda biyomarker olarak da bilinirler. Biyomarkerler, fizyolojik-biyolojik süreçlerin, patolojik süreçlerin ya da terapötik bir müdahaleye karşı verilen farmakolojik yanıtların yaygın olarak ölçülen ve değerlendirilen göstergeleri olarak tanımlanabilen karakteristiklerdir. Klinik son noktanın yerini tutması amaçlanan biyomarkere "*yerini tutucu son nokta*" adı verilir. Yukarıda fibratlarla ilgili olarak belirtildiği üzere, *indirekt son noktalar* her zaman uygun *yerini tutucu son noktalar* değildirler.

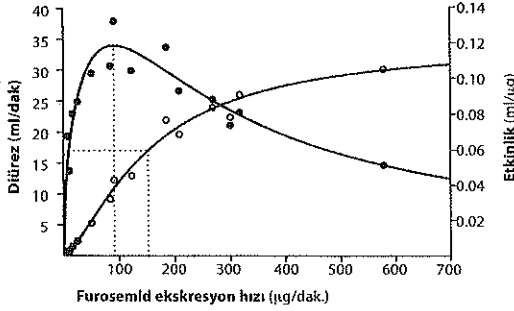
IV.h. Ani-Kümülatif Etki, Etkinlik Kavramı

İlaç etkisini sıkça kullanılan farmakodinamik parametrelerle (E_{max} , C_{50} , s) anlatmak yerine, etkinlik (eff) adını verdiğimiz—"E/C" şeklinde yeni bir değişkeni de kullanabiliriz (denklem 10'un her iki tarafının da C 'ye bölünmesiyle elde edilir). Etkinlik kavramı farmakoloji dışındaki alanlarda da kullanılır ve genelde "yararlı bir yanıtın çıktısının, o yanıtı sebep olan faktörün girdisine oranı" olarak tanımlanır. Sigmoid E_{max} modeli için, etkinlik aşağıdaki gibi elde edilir:

$$E/C = E_{max} \cdot C^s / (C_{50}^s + C^s) \quad (19)$$

Etki maksimum değere ulaştığında (E_{max}), ilaç konsantrasyonu arttıkça etkinlik azalır. Etkinlik eğrisi Şekil 11.13'te verilmiştir.

Bu şekil, etkinliğin maksimuma ulaştığı (birim uyarımı başına en yüksek etki) bir dozun (C_{effmax}) varlığını gösterir. C_{effmax} değeri C_{50} ve s 'in bir fonksiyonudur ($C_{effmax} = C_{50} \cdot (1-s) / s$). Bu durum, $s > 1$



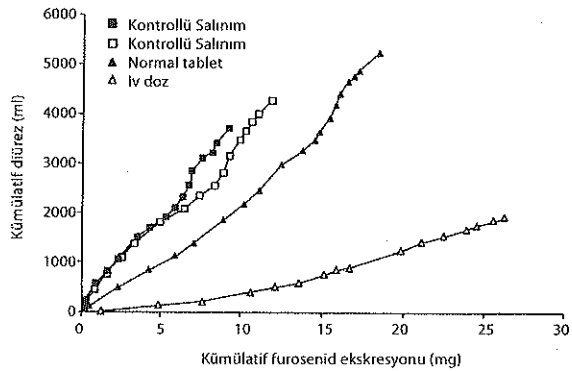
Şekil 11.13 0.5mg/kg'lık furosemid uygulanan kişinin diürez (○) ve diüretik (●) etkinliği (Alvan G., Helleday L, Lindholm A, Sanz E, Villén T. (1990) Diuretic effect and diuretic efficiency after intravenous dosage of frusemide. *Br J Clin Pharmacol* 29, 215-9, izine yayınlanmıştır)

için geçerlidir; $s < 1$ için konsantrasyonun azaldığı durumlarda bile etkinlik artar.

Etkinlik kavramı, yavaş emilimli ve eksik biyoyararlanımlı bazı ilaçların (örn. pek çok kontrollü üretim için geçerlidir) bu özelliklerine rağmen neden uzun bir dönem sonra tatmin edici farmakolojik etkiler yaratabildiğinin açıklanmasına yardımcı olur. Bu durum özellikle lup diüretiklere için geçerlidir. Furosemid'in kontrollü bir formülasyonunun kullanımında, -normal bir tablete oranla- daha uzun bir dönem sonra C_{effmax} 'a yakın bir ilaç ekskresyon oranına ulaşılacaktır. Lup diüretiklerinin daha az etkinliğe sahip bir dozu da intravenöz bolus dozudur. Bu tip bir kullanım bir noktada maksimum farmakolojik etkiyi yaratsa da, ilacın çoğu böbrek tarafından hızlı bir şekilde atılacağından genel etkinlik azalacaktır (Şekil 11.14).

IV.i. Metodolojik Öğeler

Bir FK-FD modeli, modelin seçimi için temel oluşturan etki-konsantrasyon gözlemleriyle ilgili çıkarımlar yapmanın ötesinde kullanılmamalıdır. Örneğin, Monte Carlo simülasyonlarının kullanılmasıyla (sigmoid) E_{max} modeli için ortaya şu durum çıkmıştır: veri gözlemlerinin asıl maksimum etkinin %95'inden azına ulaştığı durumlarda, E_{max} ve C_{350} parametreleri muğlak ve yanlış olarak hesaplanabilmektedir. Küçük bir terapötik indekse sahip olan ilaçlarda, pratikte görülen başka bir zorluk da çalışmalarda -toksisitenin yol açtığı engeller sebebiyle- E_{max} 'a ulaşmanın mümkün olmamasıdır. Kının bunun için iyi bir örnek teşkil eder (Aşağıda buna değinilmiştir). Bazı vakalarda, örneğin antikoagülant ilaçlarda, ilaç etkilerinin -yeterli K vitamini desteğiyle- E_{max} 'a kadar çıktığı gözlemlenmiştir. Eğer E_{max} 'a yakın etki



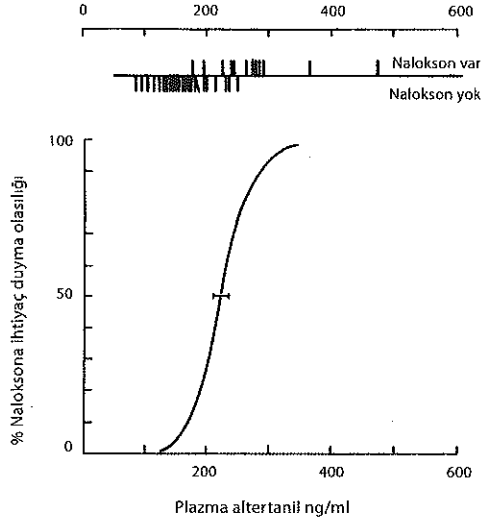
Şekil 11.14 iki kontrollü tablet (kutular), iki normal tablet (içi dolu üçgenler) halinde 60.mg.'lik doz ve 0.5 mg'lik intravenöz (içi boş üçgenler) doz uygulanması sonrası, ortalama kümülatif diürez vs. ortalama kümülatif furosemid ekskresyonu (Paintaud G1993) Kinetics of drug absorption and influence of absorption rate on pharmacological effect. Dissertation, Karolinska Institutet, Stockholm, izine yayınlanmıştır)

düzeylerine ulaşamıyorsa, FK-FD modellemesi için E_{max} modelinin kullanılması –parametrelerin sağlıklı olması sebebiyle- uygun değildir. Bunun yerine, varolan verileri lineer ya da üstel modeller gibi daha basit modellerle ele almak gerekmektedir. Şekil 11.5'de kinin kullanımından kaynaklanan tersine çevrilebilir işitme kaybı, üstel FK-FD modeliyle analiz edilmiştir: $E = k X (C-b)$ s. Burada b , ölçülebilir hiçbir etkinin olmadığı dozun limitini belirler. Üstel model, sigmoid E_{max} modelinin C_{50} 'nin çok altındaki konsantrasyonlar için indirgenmiş bir versiyonu olarak ele alınabilir. Eğer eğim faktörü bire yakınsa, konsantrasyonla etki arasındaki ilişki de lineer olmaya yakındır.

IV.j. Kuantal Yanıt ve Hayatta Kalma Oranı

Sürekli bir etki parametresinin değerlendirilmesine alternatif olarak, bir kuantal yanıt belirlenebilir. Bu durumda y-aksisi bu önceden belirlenmiş cevaba ulaşma olasılığı olarak tanımlanabilir (örn. Kan basıncı düzeyinde kesin olarak belirlenmiş bir azalma, nörolojik bir refleksin varlığı, vs.). Dency sırasında, kuantal yanıtın varlığı ya da yokluğu değerlendirilebilir. Her bir durağan konsantrasyon düzeyinde cevap alma olasılığını yakalamak için lojistik regresyon gerçekleştirilir. Şekil 11.15'de, anesteziyolojide kuantal tepki analiz edilmiştir.

Hayatta kalma oranı, çok ciddi medikal koşullara kullanılabilir yararlı bir *son nokta* olabilir. Teda-



Şekil.11.15 Alfetanil plazma konsantrasyonları ve yeterli spontan ventilasyonu tekrar sağlayabilmek için naloksona ihtiyaç duyma olasılığı arasındaki ilişki. Üst kısımdaki diyagram, nalokson kullanımı gerektiren (yukarı sapma) / gerektirmeyen (aşağı sapma) hastalardaki alfetanil plazma miktarını göstermektedir. Bu klinik *son nokta*'nın plazma konsantrasyon- etki eğrisi, lojistik regresyon kullanan (üst kısımdaki) diyagramda gösterilen kuantal verileriyle belirlenmiştir. Çizgiler $C_p\%50$ 'nin SE değerini göstermektedir. (Ausems ME, Hug CC, Stanski Dr, Burn AGI. (1986) Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for general surgery. *Anaesthesiology* 65, 362-73, izinin alınmıştır)

viye alınan hastalar ileriye dönük olarak takip edilebilir ve çalışma gruplarındaki hastaların kayıpları Kaplan–Meier istatistikleriyle değerlendirilebilir. Gruplar arasındaki hayatta kalma oranlarında meydana gelen farklılıklar Log-Rank testi ile değerlendirilir. Bu esnada sürekli bir değişkenin etkisi Cox'un regresyon modeli kullanılarak test edilebilir.

V. PERSPEKTİFLER

Farmakoterapideki temel problemlerden biri hem farmakokinetikte hem de farmakodinamikte birey-

den bireye çok çeşitli farklılıklar görülmesidir. Bu farklılıklar, ilaç etkilerinin nasıl oluştuğuna ve bu oluşumların nasıl kontrol edilebileceğine dair çok geniş çaplı araştırmalar yapılmasını gerektirir. Bu bölümde, etkinlik kavramına göre doz ayarlaması yoluyla ilaç etkilerinin nasıl optimize edilebileceğine, böylece advers etkiler minimum düzeyde tutulurken terapötik etkinin nasıl maksimize edilebileceğine değinilmiştir. "Şedüle bağlı olma" adı verilen bu durum, ilacın genel etkisinin dozaj şedülünün ayarlanma biçimine bağlı olduğunu gösterir. Karşı-regülasyon veya tolerans, ilaç girdisi tarafından farklı şekillerde tetiklenebilir. Bir ilacın konsantrasyon-etki ilişkisinin bilgisine sahip olmak, o ilacın etkilerinin oluşumunu anlayabilmek ve kontrol edebilmek için gereklidir.

KAYNAKÇA

- Alvan G, Paintaud G, Wakelkamp M (1999) The efficiency concept in pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 36,375-89.
- Breimer DD, Danhof M (1997) Relevance of the application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling concepts in drug development. The 'wooden shoe' paradigm. *Clin Pharmacokinet* 32,259-67.
- Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ (1993) Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. *J Pharmacokinet Biopharm* 21,457-78.
- Derendorf H, Hochaus G (der) (1995) *Handbook of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Correlation*. CRC Press, Gainesville, FL.
- Dutta S, Matsumoto Y, Ebling WF (1996) Is it possible to estimate the parameters of the sigmoid E_{max} model with truncated data typical of clinical studies? *J Pharm Sci* 85, 232-8.
- Fuseau E, Sheiner LB (1984) Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 35, 733-41.
- Gabrielsson J, Weiner D (1997) *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*, 2nd edition. Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm.
- Gustafsson LL, Ebling WF, Osaki E, Stanski D (1996) Quantitation of depth of thiopental anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 84,415-27.
- Hill AV (1910) The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J Physiol* 40,4-7.
- Holford NGH, Sheiner LB (1981) Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 6, 429-53.
- Jusko WJ, Ko HC (1994) Physiologic indirect response models characterize diverse types of pharmacodynamic effects. *Clin Pharmacol Ther* 56,406-19.
- Katzung BG (der) (1995) *Basic & Clinical Pharmacology*. Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, NJ.
- Kleinbloesem CH, van Brummelen P, Danhof M v.d. (1987) Rate of increase in the plasma concentration of nifedipine as a major determinant of its hemodynamic effects in humans. *Clin Pharmacol Ther* 41,26-30.
- Levy G (1994) Mechanism-based pharmacodynamic modeling. *Clin Pharmacol Ther* 56,356-8.

Nagashima R, O'Reilly RA, Levy G (1969) Kinetics of pharmacologic effects in man: the anticoagulant action of warfarin. *Clin Pharmacol Ther* 10,22-35.

Rowland M, Tozer TN (1995) *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. 3rd edition. Williams & Wilkins, Media, PA.

Sheiner LB, Verotta D (1995) Further notes on physiologic indirect response models. *Clin Pharmacol Ther* 58,238-40.

van Boxtel CJ, Holford NHG, Danhof M (1992) *The In Vivo Study of Drug Action. Principles and Applications of Kinetic-Dynamic Modelling*. Elsevier, Amsterdam.

Wakelkamp M, Alvan G, Gabrielsson J, Paintaud G (1996) Pharmacodynamic modeling of furosemide tolerance after multiple intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 60,75-88.