

## İLAÇLARIN FARMAKOKİNETİĞİ ÜZERİNE HASTALIKLARIN ETKİSİ—I

### BÖBREK YETMEZLİĞİ

#### A. Absorpsiyon

(Üzerinde çok az şey biliniyor.)

Trimetoprim, sulfametoksazol, kloksasillin, sefazdinin absorpsiyonu değişmez. Üremi, ilaç metabolizmasını ve ilk geçiş metabolik fraksiyonunu azaltabileceğinden, örneğin, ipropranolol, pindolol, deskropropoksifenin daha iyi absorbe edilebileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır.

#### B. Dağılım

Birçok ilacın proteine bağlanması etkilenir. Fenitoin, fenilbutazon, fenobarbital, salisilat, valproik asit, warfarin gibi asidik ilaçların bağlanması, böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak azalır.

Morfin, diazepam, triamteren gibi bazik ilaçlar üzerine değişik etkiler sözkonusudur; genellikle değişiklik olmaz, bazen azalır.

Proteine bağlanma değişikliklerinin olası nedenleri:

- 1) Hipoproteinemi (Genellikle, tüm azalmaları açıklamak için yetersizdir);
- 2) Üremide ortaya çıkan, bağlayıcı proteinin yapısındaki farklılık;
- 3) Üremik hastalarda, plazmada biriken organik asitler ve peptidler gibi endojen ligandların, ilaç bağlanmasını kompetitif veya non-kompetitif inhibe etmesi.

Diyaliz, bağlanmayı normale çevirmez; ama transplantasyon çevirir.

Böbrek yetmezliğinde serbest ilaç fraksiyonu değiştiğinden, toplam ilaç konsantrasyonunun terapötik aralığı düşer.

Örneğin, fenitoinin böbrek yetmezliği olan hastada dozu 5-10 g/ml iken, normal kişide 10-20 g/ml dir.

Böbrek yetmezliğinde, proteine bağlanması azalan ilaçlar:

Azopropazon	Fenitoin
Benzilpenisilin	Prazosin
Sefaleksis	Sulfametaksazol
Kloksasillin	Doksisilelin
Drazoksit	

Böbrek yetmezliğinde proteine bağlanması etkilenmeyenler:

Kloramfenikol
Desmetilimipramin
Minoksilin
Nitrofurantoin
Trimetoprim

#### C. Metabolizma

— Oksidasyon: Lignokain, barbitürat, petidin-de olduğu gibi, normal kalır veya fenitoin, propranolol, dijitoksinde olduğu gibi, hızlanır. Oksidasyonu yavaşlayan kinidin, bir istisnadır.

— Redüksiyon: Kortizolde olduğu gibi, yavaşladığından kuşkulanılmaktadır.

— Hidroliz: Prokain, süksinilkolin, sefalotin ve insülinde olduğu gibi, yavaşlar. Aynı zamanda, klindamisin fosfat ve indanilkarbenisilinden aktif ilacın serbestleşmesi azalır.

— Konjugasyon: Glukronik asit, sülfat ve glisinle konjugasyon normaldir; fakat bazı asetilasyonlar, ya p-aminosalisilat örneğinde olduğu gibi belirgin şekilde, ya da sadece küçük oranda yavaşlar.

#### D. Eliminasyon

Toplam ilaç eliminasyonu, böbreklerden elimine edilen oran ile böbrek dışı yollarla elimine edilen oranın toplamına eşittir.

İlaçlar bu açıdan üçe ayrılır:

Tip A: Bu tip ilaçlar, tamamen böbrek yoluyla

elimine edilir. Gentamisin, kanamisin ve diğer aminoglikozitler, sefaloridin, sefaleksın, lityum.

**Tip B:** Tamamen böbrek dışı yolla (örneğin, karaciğer) elimine edilirler. Adriamisin, kortikosteroidler, kloramfenikol, diazepam, propranolol, rifampisin.

**Tip C:** Hem böbrek, hem de böbrek dışı yolla elimine edilirler. Digoksin, etambutol, metildopa, metotreksat, prokainamid.

A ve C tipi ilaçlar için, doz ayarlanmalıdır. Böbrek yoluyla elimine edilen aktif metabolitler sözkonusu olmadıkça, B tipi ilaçlar için böbrek yetmezliğinde doz rejiminin değiştirilmesine gerek yoktur.

#### Farmakodinamik Değişiklikler:

Böbrek fonksiyonları normal iken önem taşımayan bazı ilaç etkileri, böbrek yetmezliğinde önem kazanabilir. Örneğin, tetrasiklin ve glukokortikoidler antianabolik etkilerine bağlı olarak üre seviyesini yükseltirler. Karbenoksolon, fenilbutazon ve bazı non-steroidal antiinflamatuvarlar su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Benzodiazepinler, barbitüratlar, fenotiazinler ve opiyatlar, böbrek yetmezliğinde daha ciddi S.S.S. depresyonuna neden olurlar.

#### Diyaliz

İlaçlar, yapay diyaliz membranından diyaliz sıvısına diffüzyon yoluyla vücuttan uzaklaştırılırlar. İlacın diyaliz edilebilirliğini etkileyen faktörler:

1. Molekül ağırlığı: Molekül ağırlığı 500'den küçük olan ilaçlar kolay diyaliz edilir. Daha büyük molekül ağırlığına sahip ilaçların diyaliz edilebilirlikleri buna bağlı olarak azalır.

2. Proteine bağlanma: Diyaliz pasif bir olay olduğundan, kuvvetle bağlı ilaçlar uzaklaştırılmaz.

3. Polarite: Glutetimid gibi yağda çözünen (polar) ilaçlar diyaliz edilemezler.

4. Zahiri dağılım hacmi: Digoksin, imipramin gibi büyük oranda dağılan ilaçların diyalizi yavaştır. Çünkü, hız sınırlayıcı faktör, diyaliz aygıtına kanın giriş hızıdır. Dokularda yoğunlaşan ilaçların diyaliz ile uzaklaştırılması güçtür.

## KALP YETMEZLİĞİ

### A. Absorpsiyon

1. Mide-bağırsak sisteminde motilitenin azalması (sempatik aktivitenin artması).
2. Mukoza ödemi.
3. Mide-bağırsak sisteminde kan akımının azalması.

Hidroklorotiozid frusemid, prokainamid gibi bazı ilaçların mide-bağırsak sisteminde absorpsiyonu azalabilir, düzensizleşebilir veya gecikebilir.

### B. Dağılım

Azalan doku kan akımı, dağılımı değiştirir. Proteine bağlanma konusundaki bilgiler yetersizdir. Prazosinin bağlanması azalır.

Kinidin, lignokain, prokainamidin zahiri dağılım hacmi azalır. Diğer dokulara perfüzyonun azalmasından dolayı, kan konsantrasyonu artar ve toksik reaksiyon görülür. Frusemidin zahiri dağılım hacmi arttığından, idrardaki konsantrasyonu azalır ve etkisi idrardaki konsantrasyonuna bağlı olduğundan, kalp yetmezliğinde diüretik etkisi farklılık gösterir.

### C. Metabolizma

1. Kalbin debisiyle oranlı olarak, karaciğerde kan akımı düşer.

2. Mikrozomal enzimler için gerekli oksijenin azalmasıyla birlikte, hipoksi, hipoperfüzyon, konjesyona bağlı hepatosellüler hasar, karaciğer metabolizma kapasitesini azaltır.

Kan konsantrasyonlarının yükselmesinden dolayı, ekstraksiyon oranı yüksek olan ilaçların toksisitesinde artış görülür. Örneğin, propranolol, teofilin ve lignokain (ilacın yanı sıra, toksik metabolitleri monoetilglisin) lesilidid ve glisin ksilidid de birikir. Azalmış klerens, ilaç alımının azaltılmasını gerektirir.

### D. Eliminasyon

Renal klerens: a) Hipoperfüzyon nedeniyle, glomerüler filtrasyon hızının azalmasından; b) İnterrenal kan akımının değişmesine bağlı olarak,

reabsorpsiyonun artmasından etkilenir. Örneğin, prokainamid (daha uzun yarılanma ömrü ve büyük oranda böbrek yoluyla elimine edildiğinden, biriken N-asetil prokainamid aktif metabolitine metabolize olan fraksiyonun artması) digoksin.

*Kısaltarak çeviren: Ecz. Aygül BALCIOĞLU*  
*Kaynak: "Effect of disease on Pharmacokinetics", H.Roger, R.Spector, Aids to Clinical Pharmacology and Therapeutics, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1984, s. 54-64.*

## DIABET ve ECZACINIZ

Diabetli kişiler, doktor tavsiyesi dışında gelişigüzel ilaç kullanmamalıdır. Ancak bazı acil durumlarda eczacınıza da danışarak kullanılması gereken ilacın içeriği, kullanma şekli, yan etkileri hakkında bilgi alınız. Eczacınıza diabetli olduğunuzu özellikle belirtiniz.

İlaç kullanma durumlarında eczacınız veya doktorunuza :

- Son birkaç hafta içinde kullandığınız veya kullanmakta olduğunuz ilacın ad ve miktarlarını,
- Herhangi bir ilaca karşı alerjinizin olup olmadığını,
- Hamile olma, hamile kalma veya bebek emzirme durumlarınızı **ANLATINIZ**.
- Kullanacağınız ilacın özelliklerini, hangi miktarlarda ne zamanlar kullanılması gerektiğini,
- Ne türlü yan etkilerin oluşabileceğini,
- İlacı kullandığınız sürece nelere dikkat etmeniz gerektiğini (alkol, diğer ilaçlar, bazı yiyecekler vs),
- İlacı almayı unuttuğunuz zamanlarda ne yapılması gerektiğini,
- İlacın nasıl saklanması gerektiğini **SORUNUZ**.
- İlacın etkili olup olmadığını,
- Değişik veya beklenmeyen durumların belirip belirmediğini,
- İlacın son kullanma tarihinin geçip geçmediğini **KONTROL EDİNİZ**.
- İlaçtan, yanlışlıkla fazla aldığınızı zannederseniz derhal doktor veya eczacınıza haber verip, yapılması gerekenleri öğreniniz.

*Diabetes Mellitus TEB Yayınları: 13*