

BÖLÜM 1

Kritik Hastalığın İlaç Farmokokinetiği Üzerine Etkisi

Kutay DEMİRKAN¹
Nursel SÜRMEİİÖĞLU²

GİRİŞ

Farmakokinetik, ilaçların vücutta geçirdiği absorpsiyon, dağılım, biyotransformasyon (metabolizma) ve itrah (atılım) olaylarından oluşan süreç olarak tanımlanabilmektedir. Farmakodinami ise, ilacın reseptörüne veya etki alanına ulaştığında ortaya çıkan farmakolojik tepkiyi açıklamaktadır (1). İlaçların farmakokinetik profili, sağlıklı gönüllüler veya stabil hastalardan elde edilen verilerden olduğundan, bu profil kritik hastalarda aynı farmakodinamik etkiyi göstermemektedir.

Kritik hastalarda uygun ilaç tedavisi, kaliteli bakımın sağlanması açısından önemlidir (2). Bu hasta grubunun sıklıkla değişen fizyolojileri, ilaçların farmakokinetiğini ve dolayısı ile etkinliğini değiştirmektedir. Kullanılan ilaç sayısı ile paralel olarak ilaç etkileşimi riski de artmaktadır (3). Kritik hastalardaki farmakokinetik değişikliklerin tahmin edilememesi ve izlenememesi, düşük kan konsantrasyonları ile klinik başarısızlıklara veya yüksek kan konsantrasyonları ile yan etki ve komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Bunların sonucu olarak ise hastanede kalış süresinin artması ve/veya yüksek tedavi maliyetleri ile karşılaşmaktadır (2,4). Bu bölümde kritik hastalığın ilaçların farmakokinetiği üzerine olan etkisi tartışılacaktır.

¹ Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık AD., kutay@hacettepe.edu.tr

² Dr. Öğr. Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık AD., nurseliscig@gmail.com

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çok sayıda gözlemsel çalışmada, pozitif basınçlı mekanik ventilasyonun, kalp debisini azaltması sonucu öncelikle idrar çıkışında azalmaya ve glomeruler filtrasyon hızında (GFR) düşüşe yol açarak böbrek fonksiyonunda doğrudan ve olumsuz bir etkiye yol açtığı gösterilmiştir (41). Ayrıca hem hayvan modellerinde hem de insanlarda mekanik ventilasyon sempatik tonusu artırarak plazma renin aktivitesini artırmakta, böylece kan akışını azaltarak GFR'yi düşürmekte ve daha fazla sıvı tutulmasına neden olduğu bildirilmektedir (38).

Kritik hastalarda ilaç metabolizasyonunu etkileyebilen faktörlere ait bu bilgilerin özeti Tablo 1'de yer almaktadır.

SONUÇ

Kritik hastalık sırasında pek çok fizyolojik değişiklik meydana gelebilmektedir. Bu değişiklikler ilacın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini dolayısı ile klinik başarıyı etkilemektedir. Klinisyenlerin bu değişikliklerin farkında olarak tedavi planı oluşturmaları gerekmektedir. Bu nedenle biyoyararlanımı düşürmemek amacı ile intravenöz yolun tercih edilmesi, dağılım değişikliğinden en fazla etkilenen hidrofilik ilaçların yükleme dozunun ve idame dozlarının düzenlenmesi ve mümkün olan ilaçlarda terapötik ilaç izleminin yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. İskit A. Antibiyotik tedavisinin farmakokinetik/farmakodinamik yönü: temel kavramlar ve parametreler. *J Crit Intensive Care*. 2007;7(1):11-6.
2. Smith BS, Yogaratnam D, Levasseur-Franklin KE et al. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient. *Chest*. 2012;141(5):1327-36.
3. Sürmelioglu N, Demirkan K. Septik hastaların tedavisinde polifarmasinin ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi. *Turk J Intensive Care*. 2020. DOI: 10.4274/tybd.galenos.2020.36844
4. Roberts JA, Roberts MS, Semark A et al. Antibiotic dosing in the 'at risk' critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiol*. 2011;11:3-7.
5. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. *Crit Care Clin*. 2006;22(2):255-71.
6. Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA et al. Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010;182(4):357-63.
7. Jochberger S, Mayr V, Luckner G et al. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care*. 2005;9(5):R541-8.
8. Nguyen NQ, Ng MP, Chapman M et al. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients. *Crit Care*. 2007;11(1):R16.

9. Pea F, Pavan F, Furlanut M. Clinical relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in cardiac critical care patients. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(7):449-462
10. Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues.* 2000;11(4):580-589.
11. Ekincioglu Bayraktar A, Demirkan K. Clinical nutrition and drug interactions. *Turk J Surg.* 2013;29(4):177-86.
12. Gonzalez DJ, Conrado D, Theuretzbacher U et al. The effect of critical illness on drug distribution. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; 12(12): 2030-2036.
13. Trigriner C, Izquierdo I, Fernandez R et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med.* 1990;16(5):303-6.
14. Varghese JM, Roberts JA, Lipman J. Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):19-34.
15. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2001;29(2):385-91.
16. Roberts JA, Lipman, J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med.* 2009;37(3):840-851.
17. Rall DP, Stabenau JR, Zubrod CG. Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: general methodology and effect of pH gradients. *J Pharmacol Exp Ther.* 1959; 125(3):185-193.
18. Cheifetz IM. Cardiorespiratory interactions: the relationship between mechanical ventilation and hemodynamics. *Respir Care.* 2014;59(12):1937-45.
19. Perkins MW, Dasta JE, DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP.* 1989;23(4):316-23.
20. Richard C, Berdeaux A, Delion F et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest.* 1986;90(6):837-41.
21. HA Michael A, SIEG Adam C. Evaluation of altered drug pharmacokinetics in critically ill adults receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy.* 2017;37(2):221-235.
22. Shekar K., Fraser JF, Smith MT et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27(6):741-e9.
23. Richard C, Berdeaux A, Delion F et al. Effect of mechanical ventilation on hepatic drug pharmacokinetics. *Chest.* 1986;90(6):837-41.
24. Da Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(14):1135-1151.
25. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):755-773.
26. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf.* 2005;28(6):529-545.
27. McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy.* 1998;18(4):759-778.
28. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-649.
29. Blanchet B, Jullien V, Vinsonneau C et al. Influence of burns on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs used in the care of burn patients. *Clin Pharmacokinet.* 2008; 47(10):635-654.
30. Sun H, Frassetto L, Benet LZ. Effects of renal failure on drug transport and metabolism. *Pharmacol Ther.* 2006;109(1-2): 1-11.

31. Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: drug metabolism and nonrenal clearance in acute kidney injury. *Crit Care*. 2008;12(6):235.
32. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-1161.
33. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-545.
34. Haas CE, Kaufman DC, Jones CE et al. Cytochrome P450 3A4 activity after surgical stress. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1338-1346.
35. Harbrecht BG, Frye RF, Zenati MS et al. Cytochrome P-450 activity is differentially altered in severely injured patients. *Crit Care Med*. 2005;33(3):541-546.
36. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: a focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med*. 2007;35(9):2196-2204.
37. Van den Broek MPH, Groenendaal F, Egberts ACG et al. Effects of hypothermia on pharmacokinetics and pharmacodynamics: a systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(5): 277-294.
38. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif*. 2010;29(1):52-68.
39. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2013;39(12):2070-82.
40. Shah S, Barton G, Fischer A. Pharmacokinetic considerations and dosing strategies of antibiotics in the critically ill patient. *J Intensive Care Soc*. 2015;16(2):147-53.
41. Pannu N, Mehta RL. Effect of mechanical ventilation on the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004;18(1):189-203.