

Tek doz ilaç uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik:

Pasif diffüzyon gibi doyurulamayan kinetiklerde t_{max} dozdan bağımsızdır. Bunun nedeni, absorpsiyon arttıkça eliminasyon hızında artması, ve bu nedenle; K_{abs} ve K_{elim} sabitlerinin değişmemesidir.

Dolayısıyla bu değerlere bağlı olarak gelişen hızlar denge durumunda sabit kalmaktadır.

Buna karşılık doyuma ulaşan kinetiklerde (aktif transport), artan ilaç dozlarında, transport sistemi bir noktada doyuma ulaşacağı için, t_{max} uzamaktadır.

Konsantrasyon – zaman eğrilerinin matematiksel olarak değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında farmakokinetik olarak 3 parametre kullanılmaktadır

t_{max} : İlaç uygulandıktan sonra $V_{abs} = V_{elim}$ oluncaya kadar, yani kandaki ilaç konsantrasyonu maksimuma ulaşmaya kadar geçen süreye denir.

C_{max} : İlacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyondur.

Eğri Altındaki Alan (EAA): İlaç konsantrasyonunun zamana karşı çizdiği tüm eğrinin altında kalan alandır.

Konsantrasyon – zaman eğrilerinin matematiksel olarak değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında farmakokinetik olarak 3 parametre kullanılmaktadır

Aynı ilacı İV olarak uygularsak eğri C_{max} 'dan başlar.

Çünkü ilaç damara ilk verildiğinde kan konsantrasyonu en yüksek seviyededir.

Dolayısıyla T_{max} 'da 0 (sıfır) olarak tespit edilir.

İV uygulamada da bir eğri altı alanı mevcuttur ve bu eğri altındaki alan diğer bütün uygulama yollarından daha büyüktür.

iv uygulamada bir ilacın biyoyararlanımı %100 olduğu varsayılır.

Konsantrasyon – zaman eğrilerinin matematiksel olarak değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında farmakokinetik olarak 3 parametre kullanılmaktadır

BIYOYARARLANIM

Biyoyararlanım; ilacın etken maddesinin müstahzardan absorbe edilerek etki bölgesine ulaşma oranı ve hızıdır.

İlaç molekülü, müstahzar (tablet, draje vb.), fizyolojik ve patolojik faktörler gibi pek çok faktör biyoyararlanımı etkilemektedir.

Biyoyararlanımın iki temel ögesi bulunmaktadır:

1. İlacın absorpsiyon derecesi
2. İlacın absorpsiyon hızı

Mutlak Biyoyararlanım

Oral, rektal, intramusküler, intrakutan, transdermal yollarla verilen ilacın sistemik dolaşımında oluşturduğu ilaç miktarının, aynı ilacın intravenöz yolla verilmesiyle oluşturduğu sistemik dolaşımdaki ilaç miktarına bölünmesiyle elde edilir.

Her veriliş yolu (oral, rektal vs.) intravenöz uygulamayla tek tek oranlanarak ilacın mutlak biyoyararlanımları hesaplanır.

Mutlak biyoyararlanımın formülü:

$EAA (oral) / EAA (iv)$

Sistemik biyoyararlanım; F ile gösterilir.

$F = \text{absorpsiyon oranı} \times (1 - \text{Ekstraksiyon Oranı})$

$\text{Ekstraksiyon Oranı} = \text{Karaciğer klerensi} / \text{Hepatik kan akımı}$

Görelî biyoyararlanım

Suda yeterince çözülemeyen ilaçlar intravenöz uygulanamaz ise bu durumda;

ilacın intravenöz yol dışında en yüksek biyoyararlanımı sağlayan uygulama şekli referans kabul edilerek biyoyararlanım hesaplanır.

Biyoeşdeğerlilik

Etken maddesi aynı olan iki ilaç aynı dozlarda oral yoldan uygulandıklarında oluşturdukları biyoyararlanımlar arasında fark olmaması halinde

(biyoyarlanımların %80-%120 aralığında olması) iki ilaç biyoeşdeğer olarak kabul edilir.

Yinelenen İlaç Uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik

İlaç alımını takiben ilaç metabolize olarak plazmada giderek azalır.

İlaç konsantrasyonu plazmada sifira inmeden tekrar yeni dozun alınması ile zamanla ilaç plazmada kararlı durum konsantrasyonuna (C_{ss}) ulaşır.

Kararlı durum konsantrasyonu belli zaman aralığında vücuda giren ve çıkan ilaç konsantrasyonunun birbirine eşit olduğu aralıktır.

Yinelenen İlaç Uygulamalarında absorpsiyon ve farmakokinetik

Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi $4 \times t_{1/2}$ 'dir ve formülden de anlaşılacağı gibi dozdan bağımsızdır.

Kararlı duruma erişme hızı; K_{elim}'e ve dolayısıyla T_{1/2}'ye bağlıdır.

Kararlı durum konsantrasyonu ise doza biyoyararlanıma klerense ve dozlam aralığına bağlıdır.

Kararlı durum konsantrasyonu (C_{ss}) = doz x biyoyararlanım/ klerens x doz aralığı

ABSORPSİYONUN ORANINI DEĞİŞTİREN BAZI SPESİFİK DURUMLAR

Presistemik eliminasyon:

Gastrointestinal sistemden emilen ilaçlar öncelikle karaciğere gelirler.

Karaciğer, ilk geçiş sırasında bazı ilaçları büyük oranda parçalar ve sistemik dolaşıma çok düşük miktarlarda geçmesine neden olur.

Yani ilacın biyoyararlanımı belirgin olarak azalır. Bu olay presistemik eliminasyondur.

Presistemik eliminasyona uğrayan ilaçlar genellikle lipofilik ilaçlardır. En iyi örnek de propranololdür.

Propranololun oral dozu ile parenteral dozu arasında bu nedenle onlarca kat fark vardır.

ABSORPSİYONUN ORANINI DEĞİŞTİREN BAZI SPESİFİK DURUMLAR

Enterohepatik sirkülasyon:

Faz II reaksiyon sonucunda glukuronat ve sülfat ile konjüğe edilen ilaçlar barsaklara atılır.

Barsaklarda ilaçla konjüгатı arasındaki bağı koparan sülfataz ve α -glukuronidaz enzimi salgılayan bakteriler vardır.

Bakteriler bu enzimler sayesinde ilacı konjüгатından serbestler ve ilaç tekrar absorbe olarak dolaşıma geçer.

Enterohepatik sirkülasyon çoğu ilacın plazma konsantrasyonunun ve etki sürelerinin uzamasına neden olur.

Sadece oral olarak alınan ilaçlar değil, parenteral olarak uygulanan ilaçlar da enterohepatik sirkülasyona girer.

Absorbsiyon düzeyindeki etkileşimler

1. GIS Motilitesinin Değişmesine Bağlı Etkileşimler:

Antikolinergikler etkili ilaçlar ve opiyatlar barsak motilitesini azaltarak diğer ilaçların barsaktan geçiş süresini uzatırlar ve absorpsiyonunu arttırabilirler.

Metoklopramid gibi prokinetik ilaçlar mide boşalmasını hızlandırır ve ilaç absorpsiyonlarını arttırır.

2. Mide pH'ının Değiştirilmesine Bağlı Etkileşimler:

3. GIS İçinde Kimyasal-Fiziksel Kompleks Oluşturmaya Bağlı Etkileşimler:

Tetrasiklin gibi bazı ilaçlar inorganik metal bileşiklerle birlikte alındıklarında, GIS'den absorbe edilemeyen kompleksler oluştururlar. Şelat oluşturan ve antasidlerle alınmaması gereken ilaçlar:

Şelat oluşturan ve antasidlerle alınmaması gereken ilaçlar:

4. Barsak çeperinde P-glikoprotein düzeyinde etkileşim:

P-glikoprotein ilaçların barsak epitel hücrelerinden aktif olarak lümene eflüksünde (atılımında) rol oynayan bir pompa sistemidir.

P-glikoprotein, ilaç metabolizmasından sorumlu bir başka enzim olan CYP3A enzimi ile birlikte barsakta yaygın olarak bulunur.

Bu iki proteini inhibe eden ve indükleyen maddeler genelde aynıdır. P-glikoprotein inhibisyonu ilaçların plazma seviyelerinde artışa neden olabilir.

Verapamil ve diltiazem P-glikoproteini inhibe ederek kanser ve protozoa kemoterapisinde kanser ve antiprotozoal ilaçlara karşı direnç gelişimini engellemek amacıyla kullanılırlar.

5. Taşıyıcı Moleküller İçin Yarışmaya Bağlı Etkileşimler:

Bazı ilaçlar aktif transport ve kolaylaştırılmış diffüzyon gibi mekanizmalarla emilirler ve taşıyıcı moleküller için birbirleri ile yarışır.

6. Barsak Florasını Bozarak Etkileşme:

Barsak florasını bozan ilaçlar K vitamininin sentez ve absorpsiyonunu azaltır.

Yine tetrasiklin ve ampicilin tedavisi sırasında mikrofloranın azalmasına bağlı olarak oral kontraseptiflerin etkinliğini azalır.

Bunun nedeni; safra atılımı ile enterohepatik sirkülasyona uğrayan steroid konjugatların, mikroflora tarafından hidrolize olamaması ve reabsorbsiyonunun (enterohepatik sirkülasyonun) azalmasıdır.