

DAĞILIM AŞAMASINI ETKİLEYEN ÖNEMLİ FAKTÖRLER

Plazma proteinlerine bağlanma:

Dağılımı belirleyen primer parametre plazma proteinlerine bağlanma oranıdır.

Bu bağlanma en fazla albüminle olur. Bağlanmanın en önemli özelliği nonselektif ve reversibl olmasıdır.

İstisna olarak alkilleyici ilaçlarla plazma proteinleri arasındaki bağ kovalent bağdır (en kuvvetli bağ).

Plazma proteinlerine bağlanma:

Plazma proteinlerine bağlanan ilaçlar genelde lipofilik ve zayıf asidik yapıdadırlar. Lipofilik maddeler plazmada bir taşıyıcıya ihtiyaç duyarlar.

Albümine bağlı ilaç farmakolojik olarak etki ortaya çıkartmaz.

Etki gösteren ilaç serbest formdur. Sonuç olarak plazma proteinine bağlı ilaç etki göstermez. Ancak bir depo şekildir.

Serbest fraksiyon kullanılıp tüketildikçe albümine bağlı ilaç bağlandığı yerden ayrılır ve serbest form oluşturur.

Plazma proteinlerine bağlanma:

Plazma proteinlerine bağlanmış olan ilaçlar; ilaç etkileşimine çok açıktır.

Örneğin varfarin; fazla plazma proteinine bağlanan ilaçtır (%99.6). Serbest fraksiyonu %0.4'dür. Yani etkiyi bu %0.4'lük kısım oluşturur.

Varfarin tedavisi alan hasta, plazma proteinlerine bağlanma eğilimi gösteren başka bir ilaç aldığıında (örneğin NSAİİ), varfarinin küçük bir miktarı plazma proteinine bağlandığı yerden ayrılır.

Diyelim ki %0.4'lük küçük bir kısım daha ayrıldı ve varfarinin serbest fraksiyonu %0.8'e yükseldi. Serbest fraksiyonun %0.4'den %0.8'e çıkması demek, dozun iki katına çıkması ve belki de toksisite demektir.

Bu nedenle bir ilaç plazma proteinine ne kadar fazla bağlanıyorsa, ilaç etkileşimine o kadar açık demektir.

En fazla toksisite oluşturan ilaçlardan bir tanesi bu nedenle varfarindir. Terapötik aralığı en dar ilaçlardan biridir.

Aynı şekilde plazma proteinine bağlı ilaç metabolik etkileşime de açık demektir.

Örneğin, kişide karaciğer yetmezliği var ve yeterince albümin sentezleyemiyor veya böbrek yetmezliği var idrarla albümin kaybediyor.

Bu gibi hipoalbüminemi durumlarında ilacın dozunu azaltmak gereklidir. Çünkü plazma proteinine bağlanan miktar azalacağı için serbest form artar ve toksisite riskinde artış oluşur.

Sekestrasyon:

Vücuda alınan bir ilacın, belli bir hücre veya dokuya affinite gösterip o dokuda birikmesidir.

Sanal dağılım hacmi:

Absorbsiyon sonucu kana giren ilaç molekülleri, genellikle kapillerlerden damar dışına geçmek suretiyle ekstravasküler sıvıda dağılırlar.

İlaçların kandan dokuların içine yayılmasına, dağılım denilmektedir.

İlaçların vücutta dağıldığı varsayılan hacmi veren parametre, sanal dağılım hacmidir.

iv olarak verilen ilaç dozunun, belirli bir denge zamanından sonra plazmadaki ilaç konsantrasyonuna bölünmesi ile bulunan değer; sanal dağılım hacmidir (Vd).

$V_d (L/kg) = \text{Vücuttaki toplam ilaç miktarı (g/kg)} / \text{İlacın plazma konsantrasyonu (g/L)}$

Bu bulunan değer, ilacın gerçekte dağıldığı hacime karşılık gelmez.

Buna en iyi örnek digoksindir.

Digoksin belirgin olarak kas dokuya sekestre olduğu için sanal dağılım hacimi hesaplandığında çok yüksek değerler bulunabilir. Çünkü plazma konsantrasyonları gerçek miktarına oranla daha küçüktür.

Evans mavisi ve heparin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıkları için dağılım hacimleri plazma hacmine yakın değerdedir.

Antipirin, alkol ve üre ise bütün vücut kompartmanlarında eşit dağıldığı için total vücut hacmi ölçmek için kullanılır.

Örneğin digoksinin sanal dağılım hacmi 600 litre/kg'dır. Fakat plazma proteinlerine fazla bağlanan ve kandaki konsantrasyonu dokulara göre yüksek olan bir ilacın sanal dağılım hacmi ise, formülden de anlaşılacağı gibi, gerçek dağılım hacmine göre daha küçük bulunur. Sanal dağılım hacminin büyüklüğü genellikle etki süresinin uzunluğunu da gösterir.

$t_{1/2} (\text{Yarılanma ömrü}) = 0,693 \times V_d / \text{klerens}$

Redistribüsyon:

Redistribüsyon kavramı; genel anestetikler, benzodiazepinler ve barbitüratlar gibi lipofilitesi çok yüksek ilaçlar için geçerlidir.

Genel anestetikler, etkilerini santral sinir sisteminde gösterirler. Bu yüzden ilk uygulanmalarıyla birlikte yüksek konsantrasyonda santral sinir sisteminde birikirler.

Daha sonra gene hızlı bir şekilde santral sinir sisteminden çıkar ve toplamda en büyük yapı olan kas dokusuna, oradan da adipoz dokuya geçerler. Bu şekilde üç aşamalı bir dağılım, yani redistribüsyon ortaya çıkartırlar.

Redistribüsyon; bir etkinin sonlandırılması mekanizmasıdır. Metabolizma ya da atılımla hiçbir ilişkisi yoktur.

Redistribüsyona; intravenöz veya inhalasyon yoluyla kullanılan lipofilik ilaçlar uğrar.

Organ büyüklüğü:

Bu parametre, kan ile organ arasındaki konsantrasyon gradientini belirler.

Kas dokusu geniş bir alan olduğu ve bu büyüklükten dolayı burada ilaç konsantrasyonu uzun süre düşük düzeyde kaldığı için buraya büyük oranda ilaç dağılımı olabilir.

Kan akımı:

İyi perfüze olan dokularda ilaç daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur.

Yaş ve cinsiyet:

Kadın ve erkeklerde yağ kitlesinin ve kas dokusunun farklı olması nedeniyle ilaç dağılımı farklılıklar gösterir.

Yaşlılarda kas kitlesi azalmakta, yağ kitlesi ise artmaktadır. Plazma albümininin düzeyi de azalmaktadır.

Dağılım Düzeyindeki Etkileşimler

Albumin üzerinde aynı yere bağlanan ilaçlar arasında, bu bağlanma noktası için yarışma vardır. Affinitesi fazla olan ilaç, düşük affiniteli olanı kovarak onun yerini alır. Kovulan ilacın plazmaki serbest fraksiyonu artar.

İlaç ve maddeler arasındaki etkileşimlere örnekler:

1. Bilirubin ile etkileşme:

En fazla sulfonamidler ile oluşur.

2. Serbest yağ asitleri ile etkileşme:

Plazma serbest yağ asid düzeyini azaltan ilaçlarla birlikte benzodiazepinler (Bz.) kullanılırlarsa, benzodiazepinlerin serbest fraksiyonu yaklaşık 2 kat azalır.

3. Diüretikler:

Dağılım hacmini azaltarak diğer ilaçlarla etkileşir.

4. Oral kontraseptifler (OKS) ile etkileşim:

OKS'ler su ve tuz tutulumu yaptıkları için, örneğin fenitoin gibi antiepileptiklerin dağılım hacmini artırır. Bu nedenle fenitoin ile tedavi edilen epilepsili kadınlar, OKS kullandıklarında konvülsiyonlar oluşabilir.

5. NSAI, OAK etkileşimi: NSAI ilaçlar plazma proteinlerinden varfarin ve dikumarol gibi oral antikoagülanları kovarak serbest düzeylerini arttırıp etkinliklerinde ve yan etkilerinde artışa neden olabilirler.