

Terapötik İlaç Monitörizasyonu

Kutay DEMİRKAN*

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, ANKARA

Terapötik ilaç monitörizasyonu sonucu, kandaki ilaç konsantrasyonlarını terapötik aralıkta tutarak hem tedaviden optimum verim alınması hem de muhtemel ilaç toksisitesi riskinin minimuma indirilmesi hedeflenir.

Terapötik ilaç monitörizasyonu, sadece ilacın kan konsantrasyonunu ölçmek ve ölçülen değeri olması gereken konsantrasyon aralığı ile kıyaslamak olarak düşünülmemelidir. İlaç tedavisi izlemi, ilacın hastanın klinik durumuna göre bireyselleştirilmesi (yaş, kilo, böbrek fonksiyonu gibi) ve kullanılan diğer ilaçlar göz önünde tutularak, doz ve dozaaj formunun seçilmesi ile başlar. İlaç kan düzeyi takibinde örnekleme zamanı, kararlı duruma ulaşılması ve arzulanan klinik hedef gibi faktörler değerlendirilerek, ilaçtan minimum toksisiteyle en uygun cevabın alınabilmesi için dozun uygun şekilde ayarlanması sağlanır.

En uygun örnekleme zamanı, ilaç kan düzeyinin hangi amaçla (uyunç, toksisite, uygun

dozlama) bakılması istendiğine bağlıdır. Genel olarak pik (tepe) düzeyi yerine vadi (trough, çukur) düzeyi takibi yapılmaktadır. Vadi düzeyi, bir sonraki dozdan hemen önce kan örneği alınarak bakılan düzeydir ve uygulanan tedavi dozunun en düşük konsantrasyonunu gösterir. Pik düzeyi ise, uygulanan tedavi dozu ile ilacın dağılımı sonrası ulaşılan en yüksek konsantrasyonunu gösterir. Ancak, pik düzeyi bakmak için uygun örnekleme zamanını etkileyen çok sayıda faktör vardır. Uygulama yolu [intravenöz (IV), oral], ürün formülasyonu (hızlı veya yavaş salım), hastalık durumu (gastrik boşalmaya etki) ve ilacın farmakokinetik özellikleri bu faktörler arasında sayılabilir.

İlacın serum konsantrasyonu ölçümünü uygun bir biçimde değerlendirebilmek için örnek alma zamanı, ilacın son dozunun verildiği zaman, yakında atlanmış doz olup olmadığı, IV verilen ilaçlar için ilacın infüzyon süresi gibi bilgilere ihtiyaç vardır. Ayrıca ilacın kararlı duruma (4-5 yarılanma ömrü) ulaşmış olması

diği da kan düzeyini uygun olarak değerlendirmek için gerekli bilgiler arasındadır. Eğer yükleme dozu verilmişse, kararlı duruma daha erken ulaşılabilmesi de göz önünde tutulmalıdır.

Örneğin; kararlı duruma ulaşmış bir ilacın vadi düzeyine, bir sonraki dozdan hemen önce değil de dört saat önce bakılırsa, düzeye erken bakıldığı için konsantrasyon yüksek olacaktır. Bu durumda, düzeye ne zaman bakıldığı göz önünde tutulmadan sadece sonuca bakılarak değerlendirme yapılırsa, ya ilacın dozu azaltılacak ya da ilacın verilmiş aralığı artırılabilecektir. Böylece hastaya düşük doz ilaç verilecek ve tedaviden yetersiz sonuç alınacaktır.

İlaç kan düzeyi izleminde sıklıkla yapılan hatalar arasında uygun bir endikasyon olmaksızın kan düzeyi bakılması, hatalı örnekleme zamanı (vadi veya pik düzeylerinin yanlış zaman dilimi içinde bakılması, kararlı duruma ulaşılmadan düzey bakılması gibi) ve kan düzeylerinin hekimler tarafından hatalı değerlendirilmesi gelmektedir. Bu hatalar sonucu gereksiz kan düzeyi izlemine bağlı olarak tedavi masrafları artmakta ve sonuçların hatalı değerlendirilmesine bağlı olarak tedaviden yetersiz cevap alınmakta veya toksisite ortaya çıkmaktadır. Kan düzeyi izleminin uygun şekilde yapılabilmesi için gerekli endikasyonlar, uygun örnek alma zamanı ve sonuçların değerlendirilmesi

rilmesi/yorumlanması konularında klinik eczacılar tarafından hekimlere verilen eğitimlerden olumlu sonuçlar alınmaktadır (Tablo 1,2).

DİGOKSİN

Kan düzeyi en sık takip edilen ilaçlar arasında olmasına rağmen, digoksin kan düzeyi takibinde örnekleme uygun şekilde yapılmamaktadır. Geniş dağılıma hacmi (6-7 L/kg) nedeniyle, digoksinin dağılımı uzun zaman almaktadır. Bu nedenle, kan örnekleri erken alındığında digoksin kan düzeyi, kararlı durumdayken olması gerekenden yaklaşık üç kat fazla değerlerde çıkmakta ve buna bağlı olarak da, hatalı değerlendirmeler ve doz ayarlamasında sıklıkla yanlışlıklar yapılmaktadır.

Tablo 1. İlaç kan düzeyi bakılmasını gerektiren durumlar.

- Tedaviye uyuncun kontrol edilmesi,
- İlaç başlandıktan sonra kararlı duruma ulaşılması,
- İlaç dozunda değişiklik yapıldıktan sonra kararlı duruma ulaşılması,
- İlacın toksisitesinden şüphelenilmesi,
- İlacın klerensinde değişiklik olmasından şüphelenilmesi,
- Tedaviden yetersiz cevap alınması,
- Potansiyel ilaç etkileşmesi.

Tablo 2. İlaç kan düzeyleri.

	Terapötik aralık	Örnek alma zamanı
Amikasin ^a	Pik 15-35 µg/mL Vadi 5-10 µg/mL	Tedaviye başladıktan 48 saat içinde vadi düzeyi
Amikasin ^b	Pik bakılmaz Vadi < 5 µg/mL	Tedaviye başladıktan 48 saat içinde vadi düzeyi
Digoksin	0.5-2.0 ng/mL	Tedaviye başladıktan altı-sekiz gün sonra, dozdan en az sekiz saat (ideali 12 saat) sonraki düzey
Fenitoin	10-20 µg/mL	Tedaviye başladıktan beş-yedi gün sonra vadi düzeyi
Gentamisin/ tobramisin ^a	Pik 4-10 µg/mL Vadi < 3 µg/mL	Tedaviye başladıktan 48 saat içinde vadi düzeyi
Gentamisin/ tobramisin ^b	Pik bakılmaz Vadi: "sıfır"a yakın	Tedaviye başladıktan 48 saat içinde vadi düzeyi
Teofilin	5-15 µg/mL	Tedaviye başladıktan iki-üç gün sonra, oral veya IV enjeksiyon uygulamada vadi düzeyi, sürekli infüzyonla uygulamada herhangi bir andaki düzey
Vankomisin	Pik 20-40 µg/mL Vadi 5-10 µg/mL	Üçüncü doz öncesi vadi düzeyi

^a: Standart dozlama.

^b: Günde tek doz uygulama.

Digoksinin %60-80'i değişmeden böbreklerden atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda digoksinin yarılanma ömrü yaklaşık 36 saattir.

Kan örneği, kararlı duruma ulaşılması için, ilaca başladıktan altı-sekiz gün (4-5 yarı ömür) sonra ve dağılma fazının tamamlanması için son dozdan en az altı-sekiz saat (ideali 12 saat) sonra alınmalıdır. Digoksinin hedeflenen terapötik aralığı 0.5-2 ng/mL'dir.

Digoksin ile etkileşen çok sayıda ilaç bulunduğu unutulmamalı ve etkileşen ilaçlar sözkonusu olduğunda digoksin kan düzeyi takip edilerek uygun doz ayarlanmalıdır. Çeşitli mekanizmalarla digoksinle etkileşerek toksisiteye yol açan ilaçların başında amiodaron, makrolidler (eritromisin, klaritromisin), propafenon, kinidin, spironolakton ve verapamil gelmektedir. Hipokalemi, hiponatremi ve hiperkalsemi gibi elektrolitik bozuklukları da digoksin toksisitesine etkili risk faktörleri arasındadır.

Uzun dönem digoksin kullananlarda yaşlanma ve böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikler göz önünde tutulmadığı takdirde, zamanla ilacın kanda birikimi sonucu toksisite gözlenmektedir. Digoksin intoksikasyonuna bağlı olarak mide-bağırsak sisteminde bulantı, kusma, iştahsızlık ve karın ağrısı, santral sinir sisteminde konfüzyon, deliryum, halüsinasyonlar gibi belirtiler ve ritm bozuklukları (ventriküler fibrilasyon veya taşikardi, supraventriküler aritmi ve ikinci veya üçüncü derece AV blok) görülebilmektedir.

TEOFİLİN

Metilksantin türevi bronkodilatör etkili bir ilaç olan teofilin, çoğunlukla karaciğerde metabolize edildiğinden ve klerensini etkileyen çok sayıda faktör olduğundan, verilecek dozun bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Yaş, hastalıklar, tiroid fonksiyonu, sigara, diyet (düşük karbonhidrat/yüksek protein) ve diğer ilaçlar nedeniyle değişen hepatik biyotransformasyon hızına bağlı olarak ilacın klerensi değişmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, kor pulmonale, siroz, viral hepatit, pnömoni, viral solunum yolu hastalıkları ve hipotiroidizm teofilinin kan konsantrasyonunu yükseltirken, sigara, düşük karbonhidrat/yüksek protein içeren diyet, kistik fibrozis ve hipertiroidizmin ise teofilin klerensini artırarak, kan konsantrasyonunu azaltmaktadır.

Ayrıca, teofilinin kan konsantrasyonu çok sayıda ilaç tarafından etkilenmektedir. Özellikle ilacın sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe eden ilaçlarla (eritromisin, siprofloksasin) birlikte kullanımı sonucu gözlenen kan düzeyinde artma ve sitokrom P-450 enzim sistemini indükleyen ilaçlarla (fenitoin, rifampin, karbamazepin, fenobarbital) birlikte kullanımı sonucu gözlenen kan düzeyinde azalma, klinik açıdan daha da önem taşımaktadır.

Teofilinin biyoyararlanımının yüksek olması (> %90), oral dozdan IV doza (veya tam tersi) birebir geçişe olanak sağlamaktadır. Teofilinin yarılanma ömrü yedi-dokuz saat olduğundan, kararlı duruma ulaşılması iki-üç gün sürmektedir.

Bazı kaynaklarda terapötik aralık 10-20 µg/mL olarak verilse de, teofilin kan konsantrasyonu 15 µg/mL'nin üzerinde olduğunda toksisite için risk oluşturmaktadır. Dolayısıyla kararlı duruma ulaşıldığında, teofilin için daha güvenli ve etkin olduğu kabul edilen terapötik aralık 5-15 µg/mL olarak kabul edilmektedir.

Teofilin intoksikasyonuna bağlı olarak kan düzeyi 20 µg/mL üzerine çıktığında karın ağrısı, bulantı, kusma görülürken, 30 µg/mL üzerine çıktığında taşikardi, aritmi ve inme görülmektedir. Özellikle yaşlılarda toksisite daha düşük kan düzeylerinde ortaya çıkabilmektedir.

FENİTOİN

Hidantoin türevi olan fenitoin, sedatif etkisi olmadan antikonvülsan aktivite gösterdiği için tonik-klonik nöbetlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Fenitoin, oral uygulama sonucu yavaş emilim göstermektedir. Biyoyararlanımı %100'e yakındır. Fenitoin, intramusküler (IM) uygulama sonucu kristalleşerek, lokal dokuda hasara ve aşırı ağrıya yol açtığından, IM olarak uygulanmamalıdır. IV uygulamada ise, infüzyon hızı 50 mg/dakika'yı geçerse hipotansiyon ve kardiyak aritmeye yol açma riski yüksektir.

Fenitoin, genel olarak %90 oranında plazma proteinlerine (büyük ölçüde albumine) bağlanır. Böbrek yetmezliği, hipoalbuminemi ve bazı ilaçlarla beraber kullanımı sonucu fenitoinin proteinlere bağlanması azalarak, serbest fraksiyonu ve dağılma hacmi artmaktadır. Bu nedenle, hipoalbuminemi ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda, düzeltilmiş fenitoin

düzeyleri hesaplanarak, doz değerlendirilmesi yapılmalıdır (Tablo 3).

Örneğin; kararlı duruma ulaşıldıktan sonra bakılan fenitoin düzeyi 16 µg/mL olan bir hasta için, uygulanan fenitoin dozunun uygun olduğu düşünülebilir. Eğer bu hastanın albumin düzeyi 1.8 (normal 3.8-4.5) ve böbrek fonksiyonu normal ise, hipoalbuminemiye göre düzeltilmiş fenitoin düzeyi hesaplandığında, fenitoin düzeyinin toksik düzeyde (yaklaşık 29 µg/mL) olduğu görülmektedir (Tablo 3). Dolayısıyla, uygulanan fenitoin dozunun azaltılması gerekmektedir.

Fenitoin esas olarak karaciğerde metabolizasyonla elimine edilir. İlacın yaklaşık %5'i değişmeden idrar yoluyla vücuttan atılır. Fenitoinin yarılanma ömrü yaklaşık 23 saat olduğu için, kararlı duruma ulaşılması beş-yedi gün sürmektedir. Fenitoinin terapötik düzeyi 10-20 µg/mL aralığındadır.

Oral yoldan uygulanan fenitoinin absorpsiyonu, antasitler ve sürekli enteral beslenme tarafından etkilendiği için, aynı anda kullanılması gerekmektedir. Fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit gibi ilaçlar, fenitoin metabolizasyonunu indükleyerek, fenitoin düzeyinin azalmasına yol açmaktadır. İzoniazid ve flukonazol ise fenitoin metabolizasyonunu inhibe ederek, fenitoin düzeyinin artmasına yol açmaktadır. Farklı çalışmalarda, siprofloksasin ile fenitoinin birlikte kullanımı sonucu fenitoinin kan konsantrasyonunun arttığı, azaldığı veya değişmediği gösterildiğinden, bu iki ilacın etkileşmesi henüz açıklık kazanmamıştır, dolayısıyla fenitoin kan düzeyi dikkatle izlenmelidir.

Fenitoinin kendisi de sitokrom P-450 enzim sistemini indüklediği için, aynı zamanda bu enzim sistemi ile metabolize olan çok sayıda ilacın (valproik asit, karbamazepin, teofilin, siklosporin gibi) kan düzeyinin azalmasına yol açtığı da unutulmamalıdır.

Tablo 3. Düzeltilmiş fenitoin düzeyi.

$$\text{Hipoalbuminemiye göre düzeltme} = \frac{\text{Ölçülen fenitoin düzeyi}}{(\text{Albumin} \times 0.25) + 0.1}$$

$$\text{Hipoalbuminemi + azotemiye göre düzeltme} = \frac{\text{Ölçülen fenitoin düzeyi}}{(\text{Albumin} \times 0.1) + 0.1}$$

Uzun süre kullanımları sonucu diş etlerinde büyüme, D vitamini eksikliği, folik asit eksikliği gibi yan etkilerinin yanı sıra, kan konsantrasyonunun 20 µg/mL'nin üzerine çıktığında nistagmus, 30 µg/mL'nin üzerinde ataksi, dizatri, elde titreme ve 40 µg/mL'nin üzerinde ise mental bozukluklar ve koma görülebilmektedir.

VANKOMİSİN

Bakteri hücre duvarının sentezini inhibe ederek çoğu gram-pozitif organizmalar üzerine bakterisidal etki gösteren vankomisin, glikopeptid bir antibiyotiktir. Gastrointestinal sistem (GIS) tarafından emilimi çok az olduğundan ve IM uygulama sonucu aşırı ağrıya yol açtığından, parenteral kullanımı ancak IV yolla olabilmektedir. Antibiyotik kullanımının yol açtığı *Clostridium difficile*'ye bağlı kolit tedavisinde metronidazole alternatif olarak oral vankomisin kullanımı söz konusu olsa da, ülkemizde oral formu bulunmamaktadır.

Normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda yaklaşık altı saat olan eliminasyon yarılanma ömrü, anüri varlığında 7.5 güne ulaşabilmektedir. IV uygulama sonrasındaki 24 saat içinde ilacın %70-90'ı değişmemiş şekilde glomerüler filtrasyonla atılmaktadır. Vankomisin, yaygın olarak kullanılan hemodiyaliz ve periton diyalizi ile vücuttan atılamamaktadır.

Genel olarak, vankomisin serum konsantrasyonlarının rutin olarak ölçülmesi gerekli değildir. Vankomisinin terapötik pik düzeyi 20-40 µg/mL ve vadi düzeyi ise 5-10 µg/mL aralığındadır. Vankomisine bağlı geri dönüşümsüz ototoksitenin çok nadiren ve ancak kan düzeyinin 80 µg/mL'nin üzerine çıktığında görülmesi nedeniyle, pik düzeyi yerine sadece vadi düzeyi izlemi daha uygundur. Ayrıca, vadi düzeyi istenilen aralıkta tutulduğunda, pik düzeyi 40 µg/mL'nin üzerinde olmayacağından ve pik düzeyine bağlı toksisiteye ilişkin kanıt olmaması nedeniyle, yaygın olarak pik düzeyi takibi önerilmemektedir. Ancak, pik düzeyi bakılacaksa da, infüzyonun bitiminden en az bir saat (tercihen iki saat) sonra örnek alınmalıdır.

Vankomisin vadi düzeyi takibi ile hem konsantrasyonun minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK)'nin üzerinde tutulması, hem de ilacın vücutta birikmesini önleyecek şekilde uygun doz ayarlanması sağlanır.

Vadi düzeyine üçüncü dozdan hemen önce bakılmalıdır. Eğer vadi düzeyi uygunsa (5-10

$\mu\text{g/mL}$), böbrek fonksiyonu stabilse ve hastadan klinik olarak uygun cevap alınıyorsa, tekrar vadi düzeyi bakmak gerekmemektedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ise, böbrek yetmezliğinin derecesine göre, uygulanan vankomisin dozundan iki-beş gün sonra düzey bakılmalı, kan düzeyi hedef aralığa ulaştıktan sonra doz tekrarlanmalıdır.

Vankomisin hızlı infüzyonu sonucu yüz, boyun ve vücudun üst kısımlarında kızarıklık, kaşıntı ve döküntü ile karakterize red-man veya red-neck sendromu görülebildiğinden, 1 g vankomisin için bir saat infüzyon süresi önerilmektedir. Aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksisite ve ototoksisite riski artmaktadır.

AMİNOGLİKOZİDLER

Bakteri ribozomlarının 30 S alt birimlerine bağlanmak suretiyle ribozomlardan protein sentezini inhibe ederek, özellikle gram-negatif organizmalar üzerinde bakterisidal etki gösteren antibiyotiklerdir. Beta-laktam antibiyotiklerden farklı olarak, aminoglikozidlerin bakterisidal etkileri konsantrasyonlarına bağlıdır ve pik düzeyleri arttıkça, postantibiyotik etki süreleri de artar.

Oral absorpsiyonları zayıf olduğundan, yeterli kan düzeylerine ulaşabilmek için parenteral uygulama yapılmaktadır. Parenteral uygulama sonrası ekstraselüler alana dağılım gösterdiklerinden, ekstraselüler sıvı kompartmanlarındaki değişiklik (assit, konjestif kalp yetmezliği, dehidratasyon gibi) sonucu aminoglikozidlerin dağılıma hacmi değişebileceğinden, doz ayarlaması gerekebileceği göz önünde tutulmalıdır.

Aminoglikozidlerin normal böbrek fonksiyonunda yaklaşık iki saat olan yarılanma ömrü, ileri böbrek yetmezliğinde 24 saatin üzerine çıktığından, böbrek yetmezliğinde aminoglikozidlerin dozunun uygun şekilde ayarlanması gerekmektedir. Ayrıca, 60 yaş üstü hastalarda serum kreatinin değeri normal de olsa, aminoglikozidlerin eliminasyonunun değiştiği göz önünde tutulmalıdır. Aminoglikozidler vücuttan glomerüler filtrasyonla değişmeden hızlı bir şekilde uzaklaştırılmaktadır.

Aminoglikozidlerde hem uygulama rahatlığı, hem de maliyetinin daha az olması nedeniyle, standart dozlama yerine günde tek doz uygulamasına geçiş söz konusudur. Günde tek

doz uygulama, standart dozlama kadar etkin, aynı zamanda da nefrotoksisite açısından daha güvenlidir. Ayrıca, günde tek doz uygulama ile ototoksisite riski artmamaktadır.

Tedaviye başlandıktan 48 saat içinde pik ve vadi düzeylerine bakılmalı ve stabil hastalarda beş-yedi gün sonra tekrarlanmalıdır. Pik düzeyine infüzyonun bitiminden yarım saat sonra (IM uygulamadan bir saat sonra), vadi düzeyine ise bir sonraki dozdan hemen önce bakılmalıdır. Pik düzeyinin hedef aralığa ulaşması için doz azaltılmalı veya artırılmalıdır. Vadi düzeyinin yüksek olması, ilacın vücutta biriktiğini gösterdiğinden, doz aralığı artırılmalıdır.

Standart dozlamada terapötik pik düzeyi tobramisin ve gentamisin için 4-10 $\mu\text{g/mL}$, amikasin için ise 15-35 $\mu\text{g/mL}$ aralığındadır. Günde tek doz uygulamasında pik düzeyi izlemi gerekmemektedir. Standart dozlamada terapötik vadi düzeyi tobramisin ve gentamisin için < 2 $\mu\text{g/mL}$, amikasin için ise 5-10 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Günde tek doz uygulamasında vadi düzeyi tobramisin ve gentamisin için sifıra yakın, amikasin için ise < 5 $\mu\text{g/mL}$ olmalıdır.

Aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite genel olarak, en az bir hafta tedavi uygulandıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Nefrotoksisitenin aksine, aminoglikozidlere bağlı ototoksisite genel olarak geri dönüşümsüzdür. Ayrıca az görülse de, nöromusküler blok da, aminoglikozidlerle ortaya çıkan ciddi komplikasyonlar arasındadır.

SONUÇ

Terapötik ilaç monitörizasyonu sonucu, ilaçtan minimum toksisiteyle en uygun cevabın alınabilmesi hedeflenmektedir. İlaç tedavisi izlemi sadece hastanın ilaç kan konsantrasyonunu ölçerek, olması gereken konsantrasyon aralığı ile kıyaslamak olarak düşünülmemelidir. İlacın kan konsantrasyonu ölçümünü uygun bir biçimde değerlendirebilmek için ilacın kararlı duruma ulaşmış olmadığı, örnek alma zamanı, ilacın son dozunun verildiği zaman, yakında atlanmış doz olup olmadığı, IV verilen ilaçlar için ilacın infüzyon süresi gibi bilgilere ihtiyaç vardır. Ayrıca, dar terapötik aralıklı ilaç izlemi bilinçli olarak yapıldığında, gereksiz ve hatalı kan örneği alınmasının önlenmesi suretiyle, tedavi masraflarındaki artış da azaltılmaktadır.