ANKEM Derg 15 (No. 3): 447-451 (2001)

KRİTİK HASTALARDA ANTİMİKROBİK İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE KLİNİK ÖNEMİ

Nahit ÇAKAR

Tedavi edici ajan olarak kullanılan çok çeşitli bileşiklerin kimyasal yapıları, fiziksel özellikleri ve farmakolojik etkilerindeki farklılıklar bir arada kullanılan drogların herhangi ikisinin çok çeşitli yollarla etkileşmelerinin olası olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber deneysel çalışmalar ve klinik tecrübeler göstermiştir ki ilaç etkileşmelerinin pek çoğu az sayıda temel mekanizmalarla oluşur (9).

Bu mekanizmalar:

A) İlaç emilimi yoluyla etkileşim
B) İlaç eliminasyonu yoluyla etkileşim
  1) İlaç metabolizmasına ilişkin etkileşimler
    i- İlaç metabolizmasının indüksiyonu
    ii- İlaç metabolizmasının inhibisyonu
  2) Üriner atılım mekanizması ile etkileşim
    i- Glomerülar filtrasyon
    ii- Aktif sekresyon
    iii-Tübüler reabsorbsiyon
C) İlacın dağılımı mekanizması ile etkileşim
  1) Dokulara dağılım
  2) Plazma proteinlerine bağlanma
D) Etki yerinde etkileşim.

Kritik hastayı tanımlarsak bir veya birden fazla organ yetersizliği bulunan veya organ yetersizliği gelişmesine aday olup hemşire ve doktorun yakın takibine ve gelişmiş monitorizasyon tekniklerine gereksinim duyan, ilaç ve tedavilerin titre edildiği hasta grubudur. Bu hasta grubunda uygulanan droglar açısından yapılacak yanlışlar ciddi morbidite ve mortalite oluşturacaktır. Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalar sıklıkla çoğul organ işlev bozukluğu ile birlikte çeşitli karmaşık problemlere sahiptirler (3). Bu durum onları ilaç yan etkileri açısından olağanüstü yüksek riskli hale getirir; çünkü ilaçların metabolizmasının ve atılımının genel yolunda değişiklikler oluşur. Güvenli ilaç uygulaması ve etkinlik garantisinin temini için atılımdaki değişiklikler, bozulmuş metabolizma, değişmiş drog dağılımı ve yukarıda sözü edilen ilaç etkileşmeleri veya problemleri aşılmalıdır (1). Kritik hastaların tedavisinde ve bakımında sıklıkla kullanılan droglar tabloda gösterilmiştir.

Tablo. Kritik hastaların tedavisinde ve bakımında sıklıkla kullanılan droglar (7).

- Sedatifler (benzodiazepinler)
- Analjezikler (opioidler)
- Organ desteği için gerekli olanlar (inotroplar)
- Antimikrobik ilaçlar
- Diüretikler
- H2 reseptör antagonistleri
- Antiaritmikler
- Bronkodilatatörler
- İmmunsupressifler

İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

İlaç etkileşimlerinin mekanizmaları yoğun bakımdaki kritik hastalardaki farmakokinetik değişikliklerle beraber değerlendirildiğinde olayın öneminin boyutu ortaya çıkmaktadır.

Bu mekanizmalar aşağıda yeniden ele alınarak kritik hastalıklara özgü önemleri vurgulanacaktır:

A)İlaç emilişi yoluyla etkileşim

Kritik hastalarda özellikle gastrointestinal sistem ilaç emilimi açısından güvenilir değildir. Bu sebeple şüpheli durumlar dahil pek çok koşulda intravenöz yol tercih edilmelidir (intramusküler injeksiyonların emilişi de güvenilir değildir). İlaçların emilim yoluyla etkileşimlerinin kritik hastalıklardaki önemi bu uygulama ile aşılacaktır.

B)İlaç eliminasyonu yoluyla etkileşim

1) İlaç metabolizmasına ilişkin etkileşimler: Yoğun bakım öncesi, sırası ve sonrası dönemler içerisinde drogların metabolizmalarında değişiklikler meydana gelebilir. Buna etkili faktörler inflamatuar mediatörler, beslenme, interferon, hipoksi, yaş, cinsiyet hormonlar gibi faktörlerdir. Bunun yanında birlikte kullanılan droglar da bir faktör olarak rol oynar (7).

Pek çok drog karaciğerde metabolize olduğundan ve kritik hastalarda karaciğer yetersizliği gözlenebildiğinden bu mekanizma halihazırda önem taşımaktadır. Bu arada herhangi iki ilaç etkileşiminde bu mekanizma rol oynuyor ise sorun büyüyecektir. Drogların kritik hastalarda metabolizmalarını etkileyen faktörler iki grup halinde aşağıda belirtilmiştir:

-Eliminasyonu arttıranlar: sıcak, sepsis, kistik fibroz, hamilelik ve doğum sonrası, yanıklar, nörotravma, genç erişkinler, spinal kord hasarı, dializ, çoğul organ disfonksiyonu.

-Eliminasyonu azaltanlar: Ciddi preeklampsi, yüksek doz pressörler, renal yetersizlik, yaşlı hasta, çoğul organ disfonksiyonu, ciddi şok, diğer nefrotoksinlerin varlığı, karaciğer hastalığı, dializin sonlandırılması, asit varlığı (4).

2) Üriner atılım mekanizması ile etkileşim: Pek çok ilaç karaciğerde metabolize edildikten sonra idrar yoluyla üriner sistemden atılacaktır. Renal yetersizlik sık karşılaşılacak organ yetersizliklerindendir. Herhangi iki drog bu açıdan etkileşiyor ise üriner atılım daha da azalacaktır. Dozlar bu duruma göre ayarlanmalıdır (aminoglikozid ve vankomisin). Yoğun bakım sonrası organ fonksiyonlarının düzelmesi (örneğin renal fonksiyonların düzelmesi) veya bu dönemde yaşanabilecek dehidratasyon eliminasyonu değiştirebilir.

Nefrotoksisite oluşturan ve renal elimine olan antibiyotiklerin eliminasyonunu azaltanlar aşağıda sıralanmıştır:

- Direkt nefrotoksikler: aminoglikozidler, amfoterisin B, mannitol, vankomisin, kontrast maddeler, bazı sefalosporinler, dekstran, foskarnet, sisplatin, siklosporin A, metoksifloran, pentamidine.
- İmmunolojik nefrotoksikler: penisilinler, flurokinolonlar, penisilamin, sefalosporinler, analjezikler, allopurinol, NSAID'ler, altın tuzları.
- İndirekt nefrotoksikler: NSAID'ler, diüretikler, metoklopramide, ACE inhibitörleri, vazopresssörler.
- Obstruktif nefrotoksikler: metotraksat, sulfonamidler.
- Psödonefrotoksisite: kreatinin sekresyonu testinde yanıltıcı sonuç: flusitozin, androjenler, levodopa, trimetoprim, simetidin, askorbik asit, metildopa, ko-trimoksazol, sefoksitin, sefalotin, penisilin.

C)İlacın dağılımı mekanizması ile etkileşim

1)Dokulara dağılım: Yoğun bakıma alınma öncesinde hastalık kronik ve ciddi katabolik bir infeksiyon söz konusu ise dehidratasyon mevcuttur. Dehidratasyon bazı antibiyotik-

ler için hem dağılım hacmini hem de renal fonksiyonları değiştirir. Ayrıca ciddi katabolizma albümin seviyesini düşürerek bu olgularda serbest antibiyotik miktarını arttırır. Bu artış dağılım hacmi artışı ve/veya eliminasyon artışı ile sonuçlanır. Klinik yansımasının miktarını belirlemek çok zordur. Kritik hastada antibiyotik eliminasyonu ve dağılım hacmi değişiklikleri önemli olarak etkilenen faktörler olmakla beraber proteinlere bağlanmaya ilişkin değişiklikler de oluşur ve bu da dolaylı veya dolaysız olarak ilk iki faktörü etkiler.

2) Plazma proteinlerine bağlanma: Yoğun bakım döneminde pek çok hastada hipoalbüminemi gözlenir. Bu albümine bağlanma yoluyla etkileşen drogların her ikisinin de serbest miktarını arttıracaktır.

D)Etki yerinde etkileşim

Antibiyotikler açısından ikili kullanım etki yerlerinde additif etki, sinerji, inhibisyon vb. etkileşimlere yol açabilir. Bu açıdan kritik hastalıklara özgü değişikliklere ilişkin bilgi yoktur.

Bundan sonraki bölümde droglara spesifik ilaç etkileşimleri ve kritik hastalıklarla bu ilaçların ilişkileri başlıklar halinde incelenmiştir.

Vankomisin

Vankomisin ile ilaç etkileşmeleri nadirdir. Azotemi ve renal yetersizlik gözlenen olguların çoğunluğu eşzamanlı olarak aminoglikozid kullananlar veya altta yatan renal yetersizliği olanlardır. Birlikte amforterisin B kullanımı da vankomisin ilişkili nefrotoksisite için önemli bir risk faktörüdür. Vankomisin ve anestezik ajanların birlikte uygulanması ile anafilaktoid reaksiyonlar ilişkili görülmüştür. Bu vankomisinin anestezi indüksiyonundan önce 60 dakikalık yavaş infüzyonu ile engellenebilir. Vankomisin heparini parçaladığından bu drogla aynı damar yolu hattından verilmemelidir (5,8).

Vankomisin oral kullanıldığında kolestiramin gibi reçine bağlıyan ajanlar psödomembranöz enterokolit tedavisinde istenen etkiyi değiştirebilirler ve vankomisinin fonksiyonel konsantrasyonunu azaltırlar. Bu sebeple oral vankomisin ve kolestiramin hiçbir zaman bir arada verilmemelidir.

Bunun dışında vankomisin dializörlerle etkileşecektir. Düşük permeabiliteli hemodializör kullanıldığında (cuprophane vb.) hiç elimine olmadığı bilinmelidir. Yüksek permeabiliteli membranlar kullanıldığında (poliakrilonitril, polisulfon, selluloz diasetat veya triasetat) düşük permeabiliteli membranlara göre doz aralıkları azaltılmalı veya ek dozlar verilmelidir. Yoğun bakım ünitelerinde devamlı renal replasman tedavisinde kullanılan hemofiltrasyon membranları yüksek permeabilitesi bulunanlardır (2) (örneğin poliakrilonitril membranlar).

Vankomisinin kritik hastalıkla etkileşiminde önemli bir faktör eliminasyonun akım bağımlı olması sebebiyle kalp debisinin arttığı durumlarda eliminasyonun artacağı ve kalp debisinin azaldığı durumlarda eliminasyonun azalacağı bilinmeli ve doz ayarlanmalıdır. Ayrıca total renal yetersizlikte vankomisin için düşük miktarda olan nonrenal klirens mekanizmalarından hepatik klirensi arttırır. Pek çok total renal yetersizlikli hastada vankomisinin haftada bir dozu yeterlidir.

Karbapenemler

Aminoglikozidlerle sinerjik etkili olduklarından birlikte kullanılabilirler. Diğer beta-laktamlarla (aztreonam, ureidopenisilinler, ikinci ve üçüncü jenerasyon sefalosporinler) aralarında antagonizma mevcuttur. Karbapenemlerde vankomisin gibi eliminasyon akım tarafından sınırlanır ve yukarıda eliminasyona ilişkin söylenenler burada da geçerlidir.

Aminoglikozidler

Çeşitli antibiyotiklerle ilgili bölümlerde söz edildiği şekilde kullanımı sinerjik etkilidir. Bununla beraber aynı şişe ya da torba içerisinde karıştırıldığında antipsödomonal penisilinleri inaktive edecektir.

Eliminasyonu vankomisin ve karbapenemlerde olduğu gibi kalp debisine ve renal kan akımına bağlıdır Kalp hızı ve atım hacmini değiştiren klinik girişimler veya droglar kalp debisini değiştirdiklerinden klirensi azaltacak ya da arttıracaklardır. Aminoglikozidlerin bazı diüretiklerle beraber kullanımı duyma ve vestibüler sorunlarla seyreden ototoksisiteyi arttıracaktır. Bu drogların kombinasyonundan kaçınmak en iyisidir (1).

Klindamisin

Klindamisinin nöromusküler blokaj özelliği vardır ve nöromusküler blokerlerin (vekuronium ve atrakuryum bizde en sık kullanılanlar) etkisini arttırırlar. Bir arada kullanım gerektiğinde kas blokaj etkileri periferik sinir stimulatörü ile monitörize edilmelidir. Klindamisin ve eritromisin arasında in-vitro antagonizma tespit edilmiştir. Kritik hastalıklara ilişkin bir etkileşim travma ve stress durumlarında klindamisinin % 60-90 oranında bağlandığı alfa 1 asit glikoproteinin (AAG) normalin birkaç katına çıkacak şekilde artmasıdır. Teorik olarak azalmış serbest ilaç konsantrasyonu ve azalmış eliminasyona yol açacaktır, fakat klinik önemi henüz bilinmemektedir.

Diğer

Amfoterisin B total parenteral nütrisyon (TPN) solüsyonları ile geçimsiz olduğundan TPN torbalarına konulmamalı veya aynı hattan injekte edilmemelidirler (6). Eritromisin, izoniazid, rifampin veya ketakonazol benzodiazepinlerin metabolizmasını hızlandırır, doz gerektiği gibi arttırılmalıdır. Siprofloksasin, eritromisin, izoniazid, metronidazol ve trimetoprim-sulfametoksazol, flukonazol kumadinin amtikoagulan etkisini arttırır. Nafsilin ve rifampin kumadinin antikoagulan etkisini azaltır. INR monitorizasyonu daha fazla önem kazanır. Flukonazol, izoniazid ve metronidazol fenitoin toksisitesini arttırabileceğinden birlikte kullanımda serum fenitoin seviyesinin takibinin önemi artacaktır (6). Siprofloksasin, eritromisin ve enoksasin teofilin ile birlikte kullanıldığında % 30-50 oranında teofilin dozu azaltılmalı ve serum teofilin düzeyi takibi daha önemli hale gelmelidir. Antitüberküloz droglar hepatik sitokrom p450 çok fonksiyonlu enzimleri indükleyerek siklosporinin kan düzeyini azaltarak rejeksiyon olasılığını arttırırlar (1)

KAYNAKLAR

1- Bennett WM: Nephrotoxic acute renal dysfunction, "Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*" kitabında s. 847, Springer-Verlag, Heidelberg (1997).

2- Buckmaster JN, Davies A: Guidelines for drug dosing during continuos renal replacement therapy, "Ronco C, Bellomo R (eds): *Critical Care Nephrology*" kitabında s. 1327, Kluwer Academic Publ, Dordrecht (1998).

3- Çakar N, Tütüncü A: Yoğun bakım birimine yatış sebepleri, invazif girişimler ve infeksiyon sorunu, *Klimik Derg 9*: 3 (1996).

4- Haug TM, Slugg PH: Antibiotic pharmakokinetics, "Sivak ED, Higgins TL, Seiver A (eds): *The Management of the Critically Ill and High Risk Patient*" kitabında s. 1338, William and Wilkins, Philedelphia (1995).

5- MacGregor DA, Martin TA: Basic pharmacologic principles and drug monitoring, "Grenvik A, Ayres SM, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds): *Textbook of Critical Care*"' kitabında s. 984, WB Saunders Co, Philadelphia (2000).

6- Marino PL: Drug dosing and adjustments in the ICU, *"ICU Book"* ch. 54, s.849, William and Wilkins, Baltimore (1998) .

7- Meara ME, Woodrooffe AJM, Park GR: What changes drug metabolism in the critically ill? "Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*" kitabında s. 329, Springer-Verlag, Heidelberg (1993).

8- Rotschafer JC, Hoang AD, Peterson Marnie L: "Irwin RS, Cerra FB, Rippe JM (eds): *Antimicrobial Agents in Intensive Care Medicine"* kitabında s. 1551, Lippincott-Raven Publ, Philadelphia (1999).

9- Shinn FA, Shrewsburry RP: *Evaluations of Drug Interactions*, 3.baskı, Mosby Co, St. Louis (1985).