

FARMAKOKİNETİK / FARMAKODİNAMİK TEMEL TANIMLAR

A.Gökhan AKKAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
gakkan@istanbul.edu.tr

ÖZET

Tıbbi Farmakoloji, "Teşhis, korunma ve tedavi için kullanılan ilaçları inceleyen bilim dalı" olarak tarif edilmektedir. Farmakolojinin temelini ise Farmakokinetik (FK) ve Farmakodinamik (FD) oluşturmaktadır. Farmakokinetik ilaçların plazma konsantrasyonlarının değişimindeki çalışmalara dayanmaktadır, çünkü bu tek kolayca ulaşılabilen parametredir. Bu parametrelerin en önemlileri difüzyon (absorpsiyon) hızı, yarı ömür, eğri altındaki alan, biyoyararlanım, biyoşdeşerlilik, sanal dağılım hacmi, klirens ve kararlı durum konsantrasyonudur. Farmakodinami, insanlarda (biyolojik sistemlerde) ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır. Sık kullanılan farmakodinamik parametreler reseptör, agonist, antagonist, fizyolojik antagonist, kimyasal antagonist, efikasite, potens, terapötik indeks ve terapötik pencere-dir.

Anahtar sözcükler: farmakokinetik, farmakodinamik, temel parametreler

SUMMARY

Definition of Basic FK / FD Parameters

Medical Pharmacology is described as "the science that investigates the drugs used for diagnosis, prevention and treatment". The basis of Pharmacology is Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD). Pharmacokinetics is based on the study of the variation of plasma concentrations of drugs, because it is the only easily accessible parameter. The most important pharmacokinetic parameters are diffusion (absorption) rate, half-life, area under the curve, bioavailability, bioequivalence, apparent volume of distribution, clearance, and the steady-state concentrations. Pharmacodynamics is the branch of science that investigates the effects of drugs on physiological, biochemical and pathological events in humans (in biological systems). The most important pharmacodynamic parameters are receptor, agonists, antagonists, physiological antagonists, chemical antagonist, efficacy, potency, therapeutic index and the therapeutic window.

Keywords: basic parameter, pharmacokinetic, pharmacodynamic

Farmakoloji, "Kimyasalların canlı sistemlerle etkileşimini inceleyen bilim dalı", Tıbbi Farmakoloji ise, "Teşhis, korunma ve tedavi için kullanılan ilaçları inceleyen bilim dalı" olarak tarif edilmektedir⁽³⁾. Farmakolojinin temelini ise Farmakokinetik (FK) ve Farmakodinamik (FD) oluşturmaktadır.

İlaçlardan beklenen temel üç özellik:

1. Selektivite (seçicilik)
2. Etkisinin doza bağlı olması
3. Etkisinin geçici olmasıdır

İlaçlar genellikle kimyasal olarak ya zayıf asit ya da zayıf baz (alkali) niteliğindedirler ve etki yerlerine ulaşabilmek için vücutta birçok

membrandan geçmek (emilmek) zorundadırlar. Bunun için de, aktif transport gibi özel mekanizmaların dışında vücutta pasif difüzyonla lipoprotein yapısındaki membranları geçerler, bu mekanizmanın da temel şartı vücut sıvılarında non-iyonize formda olmalarıdır, çünkü non-iyonize ilaçların yağda çözünürlükleri artmıştır. Zayıf asitlerin asit ortamda, zayıf bazların bazik ortamda non-iyonize oldukları (Henderson-Hasselbach Denklemi) bilindiğinden, bu ortamların pH'ları değiştirilerek ilaçların emilimleri de artırılabilir veya azaltılabilir (İyon Tuzağı).

A. Farmakokinetik ilaçların plazma konsantrasyonlarının değişimindeki çalışmalara dayanmaktadır, çünkü bu kolayca ulaşılabi-

len tek parametredir⁽²⁾. Sık kullanılan farmakokinetik parametrelerin tanımlarını hatırlamak (bilmek) gerekirse:

a. Absorpsiyon (Difüzyon) Hızı:

$$V = k_a \times C$$

k_a = Absorpsiyon Hız Sabiti

$$C = (C_{dış} - C_{iç}) \rightarrow C_{dış} \gg C_{iç} \rightarrow C = C_{dış} = C$$

b. Birinci Derece Kinetik: İlaçların uygulandıkları yerlerden (i.m., GIS...vs) pasif difüzyonla emilmeleri durumunda absorpsiyon hızı C ile doğru orantılıdır ve şu denkleme uyar (Fick Yasası):

$$V = k_a \times C^1 \quad C^1 \gg k_a \text{ ve } C^1 = C \text{ olduğundan}$$

$$V = C' \text{ dir.}$$

c. Sıfır Derece Kinetiği: Eğer ilaçların membrandan geçişi konsantrasyondan bağımsız olarak (aktif transport, sabit salımlı ilaç vs.) meydana geliyorsa absorpsiyon hızı (Michalis-Menten Kinetiği):

$$V = k_a \times C^0 \quad C^0 = 1 \text{ olduğundan}$$

$$V = k_a' \text{ dir yani } V = V_{max}' \text{ dir.}$$

d. Bir ilacın ($t_{1/2}$) plazma yarı ömrü, plazma konsantrasyonunun yarıya inmesi için örneğin, 100'den 50 mg/L'ye azaltması için, gerekli olan zamandır. Formülü:

$$t_{1/2} = 0.693 \times [V_d / \text{total klerens}]$$

V_d : Sanal dağılım hacmi

Yarılanma ömrü bilgisi, istenen plazma konsantrasyonu elde etmek için bir ilacın (günde alımının sayısı) verilme sıklığının belirlenmesi için yararlıdır. Genel olarak, belirli bir ilacın yarı ömrü uygulanan dozdan bağımsızdır. Bazı özel durumlarda doza göre farklılık gösterir; örneğin bir doygunluk mekanizmasına göre artabilir veya azalabilir (eliminasyon, katabolizma, plazma proteinlerine bağlanma vs.). Klirens ve dağılım hacmi gibi farmakokinetik parametrelerden etkilenir. Örneğin dağılım hacmi fazla, klirensi düşük olan bir ilacın yarı ömrü uzar. Tersisi durumda ise yarı ömür kısalır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde klirens azalacaktır ancak, dağılım hacmi değişmediğinden yarı ömür uzar. Buna karşın şişman hastalarda klirens değişmediği halde dağılım hacmi arttığından yarı ömür yine artacaktır. Çocuklarda ve kas kitlesi azalan kişilerde dağılım hacmi da az olduğundan ilaçların yarı ömürleri normal

kişilere göre daha kısadır. Genel olarak bir ilacın 4-5 yarı ömürde tamamen vücuttan atıldığı kabul edilir.

e. Eğri altında kalan alan, AUC (= EAA), belirli bir zaman aralığına karşı plazma konsantrasyonunun entegraline karşılık gelir. Uygulamada aşağıdaki formül kullanılmaktadır:

$$AUC (=EAA) = f ([C] \times Dt)$$

[C]: ölçülen konsantrasyon

D_t : iki ölçüm arasındaki zaman intervali

EAA'nın kesinliği (hassasiyeti), yapılan ölçümlerin sayısı ile artar. EAA, [kütle (mg, g) X litre⁻¹ X saat (h)] olarak ifade edilir. Çıkarımlarından biri, ilaçların biyoyararlanımlarının ölçümlerine olanak sağlamasıdır.

f. Biyoyararlanım, uygulanan ilacın santral kompartmana (genel olarak sistemik dolaşıma, kana) geçen yüzdesini ifade eder. Bu genel olarak örneğin, ilacın damar içine uygulanmasından sonra ve oral yoldan verilmesinden sonra elde edilen EAA değerlerinin karşılaştırılmasıyla ölçülür. İntravenöz uygulamadan sonra elde edilen EAA, tanım gereği % 100 biyoyararlanıma karşılık gelir. Oral uygulamadan sonra elde edilen EAA değeri, o ilacın oral biyoyararlanımını ifade eder (% 50, % 85 gibi) ve genellikle daha düşüktür.

g. Bıyodeşdeğerlilik: Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmelerinden sonra biyoyararlanımlarının ve böylece terapötik etkilerinin hem etkililik (efikasite= efficacy) hem de güvenlilik (safety) bakımından aynı olmasını sağlayacak derecede benzer olmalarıdır.

h. Kompartıman: ilaçların vücutta dağıldığı kabul edilen sanal bir hacmi ifade eder. Örneğin, birinci kompartıman denilen kan hacmine ya da kan dışındaki tüm vücuda karşılık gelebilir veya gelmeyebilir. İlacın farklı konsantrasyonlarda dağıldığı gerçek anatomik alanlar, ilacın homojen dağıldığı kabul edilen bir, iki veya nadiren üç sanal alan olarak temsil edilir. Kompartıman kavramı böylece bir ilacın vücuttaki yazgısının ölçülebildiği bir model oluşturulmasına olanak sağlar.

1. Tek Kompartımanlı Model: Tüm vücu-

dun absorbe edilen ilacın derhal ve üniform şekilde dağıldığı tek bir kompartmandan ibaret olduğu kabul edilir. Fizyolojiye çok uymaz (Kuaterner amonyum türevi çizgili kas gevşeticisi ilaçlar).

2. İki Kompartmanlı Dışarıya Açık Model: Tüm vücudun iki kompartmandan oluştuğu kabul edilen ve fizyolojiye daha çok uyan modeldir (İlaçların çoğu için geçerli):

- Ufak sanal hacimli ve çok kanlanan **Santral Kompartman:** Kalp + Akciğer+ Böbrekler + Karaciğer + Beyin
- Daha büyük sanal hacimli ve az kanlanan **Periferik Kompartman:** Cilt + Yağ Dokusu + İskelet Kasları + Kemikler

i. Sanal Dağılım Hacmi (V_d), isminden de anlaşılacağı gibi sanal bir hacimdir ve ilacın ortalama doku konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuna eşit olduğu kabul edilir ve litre veya litre/kilogram olarak ifade edilir. Formülü:

$$V_d = \text{Doz (A)} / C_0 \text{ (başlangıç konsantrasyonu)}$$

Örneğin; 100 mg intravenöz verilen bir ilacın başlangıç konsantrasyonu (C_0) 10 mg/L ise, bu ilacın sanal dağılım hacmi $100/10 = 10$ L'dir.

Klinik açıdan üç önemli yararı vardır⁽¹⁾.

- Ölçülen plazma konsantrasyonundan vücutta o anda varolan ilaç miktarı hesaplanabilir ($A = C \times V_d$). Aynı formülle belirli bir plazma konsantrasyonunu sağlamak için verilmesi gereken ilaç dozu da hesaplanabilir,
 - Vücutta bilinen miktarda ilaç bulunduğu plazma konsantrasyonunun kestirilmesine olanak sağlar ($C = A / V_d$).
- j. Klirens,** birim zamanda tamamen temizlenmiş teorik hacim fraksiyonunu (yani söz konusu ilaçtan hiç içermeyen) ifade eder. Plazma klirensi, birim zamanda ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmidir. Total klirens (Cl_r), birim zamanda ilaçtan tamamen temizlenmiş dağılım hacminin (V_d) bir fraksiyonudur. Total klirens, V_d , $t_{1/2}$ ve eliminasyon sabitine bağlıdır. Klirens, doğrusal (linear) kinetikte sabittir.

$$t_{1/2} = 0.693 \times [V_d / \text{total klirens}] \longrightarrow \text{Total klirens} = 0.693 \times [V_d / t_{1/2}]$$

$$Cl_r = k_e \times V_d \text{ veya } k_e = Cl_r / V_d$$

Yani bu formülden klinik olarak ilacın total klirensine dayanarak eliminasyon hızı veya onun göstergesi olan eliminasyon hız sabiti (k_e) hesaplanabilir.

k. Kararlı Durum Konsantrasyonu (C_{ss}), belirli sayıda uygulama sonunda elde edilen denge durumundaki konsantrasyonu ifade eder. Tekrarlanan uygulamalar ile plazma konsantrasyonunda artış elde etmek için, bir sonraki uygulama zamanında plazmada hala ilaç (rezidüel ilaç) bulunmalıdır. Kararlı durumda, doz ve uygulama sıklığı sabit kalırsa, elde edilen konsantrasyon da sabit kalır. Kararlı durum yaklaşık beş yarı ömür sonra elde edilir.

B. Farmakodinami, insanlarda (biyolojik sistemlerde) ilaçların fizyolojik, biyokimyasal ve patolojik olaylar üzerindeki etkilerini inceleyen bilim dalıdır⁽³⁾. Sık kullanılan farmakodinamik parametrelerin⁽⁴⁾ tanımlarını hatırlamak (bilmek) gerekirse:

- Reseptör:** İlaçlarla etkileşerek biyolojik sistem fonksiyonunda değişiklikler oluşturan spesifik moleküllerdir.
- Reseptör Bölgesi:** Reseptörde ilacın bağlandığı spesifik kısım.
- Efektör:** Reseptör ilaç ile aktive edildikten sonra sıklıkla bir kanal (Ca^{++} kanalı gibi) veya adenilat siklaz gibi bir enzim aracılığıyla biyolojik etkiyi gösteren biyolojik sistem bileşeni.
- Agonist:** Bağlandığı reseptörü aktive eden ilaçtır.
- Parsiyel Agonist:** Tek başına agonistik (tam agonisten daha az etki), bir agonistle birlikte kullanıldığında antagonistik etki yapan ilaç (Nalorfin).
- Antagonist:** Reseptörü aktive etmeden bağlanan ilaçtır.
 - Kompetitif Antagonist:** Agonistin dozu artırılarak üstesinden gelinebilen bir farmakolojik antagonistir (Atropin/Asetilkolin).
 - İrreversibl Antagonist:** Agonistin

- dozu arttırılarak üstesinden gelinmeyen bir farmakolojik antagonisttir.
- iii. **Fizyolojik Antagonist:** Farklı bir reseptöre bağlanarak diğer bir ilacın etkisine zıt yönde etki oluşturan ilaç (Asetilkolin/Adrenalin).
- iv. **Kimyasal Antagonist:** Bir ilaca bağlanıp etkisini önleyerek zıt etki oluşturan ilaç (EDTA, BAL ve metal iyonları, heparin/protamin.vb.).
- g. **Kademeli Doz-Yanıt Eğrisi:** Bir ilacın artan dozlarına artan yanıtlar gösteren bir grafik.
- h. **Kuantal Doz-Yanıt Eğrisi:** Toplumun bir kısmında bir ilacın artan dozlarına spesifik bir yanıtı gösteren grafik.
- i. **EC₅₀:** Kademeli doz- yanıt eğrisinde, olası maksimum yanıtın % 50'ini oluşturan doz veya konsantrasyon; kuantal doz- yanıt eğrisinde toplumun % 50'inde spesifik yanıtı neden olan doz.
- j. **Efikasite (E_{maks.}):** Doza bakılmaksızın bir ilacın meydana getirdiği maksimum etki.
- k. **Potens (EC₅₀):** Bir ilacın maksimum etkisinin % 50'ini oluşturması için gerekli doz veya konsantrasyon.
- l. **Terapötik İndeks:** Kuantal doz- yanıt eğrisinden belirlenen TD₅₀ (Toksik Doz- 50) veya Letal Doz-50 (LD₅₀) değerinin ED₅₀

(Efektif/Etkili Doz-50) değerine oranıdır. Örneğin: LD₅₀ = 150 mg ve ED₅₀ = 3 mg ise terapötik indeks=150/3=50'dir. Genel olarak kötü bir güvenlik indeksi olarak kabul edilir.

- m. **Terapötik Pencere:** Minimum etkili doz/ konsantrasyon ile minimum toksik doz/ konsantrasyon arasındaki dağılımı tanımlar. Örneğin: Teofilinin minimum terapötik plazma konsantrasyonu 8 mg/L ve 18 mg/L plazma düzeylerinde toksik etkiler gözlenirse, teofilinin terapötik penceresi 8- 18 mg/L'dir.

KAYNAKLAR

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli, Çev. Ed. Süzer O. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2009).
2. <http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Pharmacokinetics-1.php>, Erişim tarihi: 17.03.2014, saat: 09.07
3. Katzung BG, Trevor AJ and Masters SB. Katzung ve Trevor Farmakoloji, Sınav ve Gözden Geçirme, Çev. Eds. Akkan AG ve ark., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2005).
4. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 11. Baskı, Hacettepe-TAŞ, Ankara (2005).