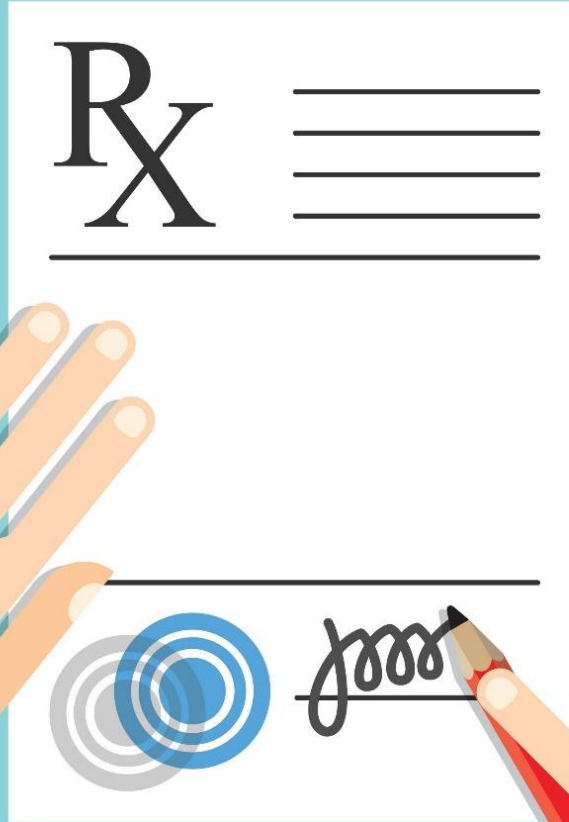


TÜRKİYE AKILCI İLAÇ KULLANIMI BÜLTENİ

CİLT: 5 SAYI: 8 AĞUSTOS 2018



EDİTÖR

Uzm. Ecz. Emre Umut GÜRPINAR

ÇEVİRMEN

Ecz. Seray ECEMİŞ

DÜZELTMEN

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

YAYIN KURULU

Dr. Hakkı GÜRSÖZ
Doç. Dr. İsmail Mert VURAL
Ecz. Mesil AKSOY
Uzm. Ecz. Şerife BEKMEZCİ

İletişim Adresi: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
06520 Çankaya/ANKARA

Telefon: +90 (312) 218 30 00

Fax: +90 (312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

İÇİNDEKİLER

Editörün Önsözü	3
Hasta Günlerde İlaç Yönetimi	4
Tom N. Lea-Henry, Jonathan Baird-Gunning, Elizabeth Petzel, Darren M. Roberts (Aust Prescr 2016;39:168–73)	

İletişim Adresi: Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
Söğütözü Mahallesi 2176. Sok. No:5
06520 Çankaya/ANKARA

Telefon: +90 (312) 218 30 00

Fax: +90 (312) 218 34 60

Soru ve önerilerinizi akilci.ilac@titck.gov.tr e-posta adresine gönderebilirsiniz.

EDİTÖRÜN ÖNSÖZÜ

Kronik hastalıkların prevalansları toplumda her geçen gün artmakta ve buna bağlı olarak da sürekli ilaç kullanmaya ihtiyaç duyan hastaların sayısı artmaktadır. Ülkemizde de birçok kronik hastalığa sahip birey bulunmakta olup, özellikle Tip-2 diyabete sahip hasta sayımız maalesef giderek artmaktadır. Bunun dışında hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler rahatsızlıklar, depresyon tedavisi, yaşlılık döneminde görülen Parkinson hastalığı vb. hastalıklara bağlı olarak ilaç kullanımı giderek artmaktadır.

Söz konusu hastalar bu endikasyonları için ilaçlarını uzun süre kullandıklarından dolayı ilaçlarıyla ilgili yeterli bilgiye görece sahiptirler ve uyunçaları yüksektir. Ancak bu kronik hastalıklara eşlik eden akut hastalıklar olduğunda bu bireylerin kullandıkları ilaç sayısı bir anda artmakta ve bu da hastalardaki farmakodinamik ve farmakokinetik süreçleri etkilemektedir. Bu sebeplere bağlı olarak birçok farklı klinik sonuç meydana çıkar. Örneğin; oral kontraseptif kullananlarda tedavi başarısızlığı, varfarin gibi oral antikoagülanlar kullananlarda kanama gibi yan etkilerde artış veya insülin kullanan diyabetlilerde doz ayarlaması yapılmaması sonucu hiperglisemi gelişmesi bunlara örnek olabilir. Dolayısıyla hekimler kronik hastalıklara sahip bireylerin akut bir hastalık geçirdiği 'hasta günlerinde' dikkat etmesi gereken bazı ilkeler bulunmaktadır.

Ülkemizde sağlık çalışanlarımızı ve halkımızı bu konuda bilinçlendirmek adına Akılcı İlaç Kullanımı Bülteni'nin Ağustos 2018 sayısında "Hasta Günlerde İlaç Yönetimi" makalesinin çevirisi yapılmıştır.

HASTA GÜNLERDE İLAÇ YÖNETİMİ

Özet

Hastalar, komorbidite veya ilaç kullanımı nedeniyle akut hastalık sırasında advers ilaç olaylarına karşı duyarlı olabilirler. Akut hastalık esnasında, belli ilaçların reçete edildiği hastalarda hasta dikkatli izlenmeli veya doz ayarlaması yapılmalıdır.

Advers ilaç olayları riskini en aza indirmek için hastalığın şiddeti, hastalığın öngörülen süresi, ilacın sınıfı düşünülmelidir.

Hipovolemi riski varsa metformin, diüretikler ve sodyum glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri gibi bazı ilaçların geçici olarak ertelenmesi gerekebilir.

Kronik böbrek hastalığı olanlar, fizyolojik rezervlerindeki limitler nedeniyle akut böbrek hasarı riski altındadır. Bu ilaç kullanımı ile artabilir.

İnsülin ve kortikosteroidler için dozda geçici artışlar gerekebilir.

Yoksunluk sendromları, emilim bozukluğu nedeniyle dopamin agonistleri, antidepresanlar ve analjezikler gibi kontrollü salınımlı ilaçlarla ortaya çıkabilir.

Hasta günlerinde ilaç kullanımı için bir eylem planı gerekebilir. Akut hastalıktan sonra etkiyi sürdürmek için oral kontraseptiflerin ek dozları hakkında hastaların eğitimi önemlidir.

Giriş

Eşzamanlı hastalık sırasında, hastaların zaten kullandıkları bir ilaç varsa bu hastalık sırasında eklenen ilaçların da kullanımına bağlı olarak advers ilaç olayı riski artabilir. Hastalık sırasında ilacın sürekli kullanımı veya aniden kesilmesi hastaya zarar verebilir. Örneğin hasta günlerde antihipertansif ajan kullanımının devam etmesiyle akut hastalıkla ilişkili hipotansiyon bir araya gelebilir. Doz ayarlaması düşünülmesi gereken faktörler ilacın tipi, formülasyonu, farmakokinetiği, hastalık süresi ve komorbiditelerdir.

Patofizyoloji

Önemli hastalıklarla ilişkili farmakokinetik faktörlerin anlaşılması risk altındaki hastaları tahmin etmek ve yönetmede yararlıdır. İlaç absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımındaki değişiklikler kritik hastalığı olan kişilerde iyi iyi bir şekilde araştırılırlar ve dolayısıyla sağlık çalışanlarının bu konuda bilgileri daha fazladır. Ne yazık ki şiddeti daha az olan hastalıklarda kullanılan düzenli ilaçların reçete edilmesine rehberlik edecek veri azdır. Bir hastanın hipovolemi altında olduğunu gösteren yaygın semptomlar arasında anoreksi, ishal, kusma ve ateş vardır. Hastalığın çeşidine ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak renal disfonksiyon meydana gelebilir. Bu ilaçların atılımını azaltabilir, akümülyasyona ve toksisiteye neden olabilir. Ağır gastroenterit, azalan bağırsak geçiş süresi ve azalan ilaç emilimi nedeniyle biyoyararlanımı azaltabilir, buna bağlı olarak da bazı ilaçlar bir miktar doz artışına ihtiyaç duyabilir.

Hastalık kısa ömürlü ve nispeten küçük olduğunda fizyolojideki ve farmakokinetikteki değişikliklerin çoğu ilaçlarda ve hastalarda problem yaratmaz. Doz ayarlaması ve advers sonuçların izlenmesi ile ilgili hasta tavsiyesinin gerekli olabileceği istisnalar vardır.

Önemli Komorbiditeler

Araya giren hastalık olduğunda kronik böbrek hastalığı olan hastalar belirli riskler taşıyabilir. Hipovolemiye neden olan koşullar böbrek homeostatik rezervi azalanlarda akut böbrek hasarı riskini artırır. Bu potansiyel olarak renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri (ACE inhibitörleri, sartanlar vb.) gibi renal homeostazı bozan ilaçlarla artabilir.

Birleşik Krallık kılavuzları¹ akut böbrek hasarı riski olan hastalarda, sıvı dengesi bozulduğunda hastaların hasta günlerinin yönetimine eşlik eder. Kılavuz hastaların renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri, diüretikler, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, metformin veya böbrekten atılan sülfonilürelerin; kusma, ishal (hafif değilse), ateş, terleme ve titreme olduğunda kullanmamalarını önerir.

Bozulmuş sıvı dengesine normal homeostatik cevabın verilmesini engelleyen diğer komorbiditeler ise diyabet ve konjestif kalp yetmezliğidir. Ek olarak, normal homeostatik hormon yanıtları diyabette glisemik kontrolü etkileyebilir. Kortikosteroidlere bağlı olarak gerçekleşen hipotalamik-pituiter-adrenal eksenin baskılanması durumu ya da adrenal yetmezlikler, strese karşı hormon yanıtının bozulmasına neden olabilir.

Kontrollü Salım Preparatları

Kontrollü salım formülasyonu olan ilaçlar ağır ishalde biyoyararlanımın azalmasına daha duyarlı olabilir.² Bazı ilaçlar için bu kesilme ve yoksunluk sendromu ile ilişkilidir (Tablo).³⁻⁴ Bu durum tahmin edilebilir ve kaçınılabılır olabilir. Bununla alakalı önemli sorunlardan biri kısa süreli işlev gören ilaçların kontrollü salınım yapan formülasyonlarıdır. Plazma konsantrasyonlarında düşüş yaşandığında hastanın fonksiyonel durumu azalmaktadır (Örneğin; opioidlerin ve dopamin agonistlerinin kontrollü salım preparatları).

Renin-Angiotensin Sistem İnhibitörleri

Kan hacmi azaldığında anjiyotensin II'deki bir artış, proksimal tübülden sodyum Emilimini, aldosteron sentezini ve susama, böbrek perfüzyonunu ve glomerüler filtrasyon oranını korumak için birlikte hareket ederler. Hipovolemiye neden olan hastalıklar böbrek perfüzyonunu azaltabilir. Hipovolemiye verilen normal fizyolojik yanıt ACE inhibitörleri ve sartanlar tarafından bozulduğunda, bu ilaçları alan hastalar akut böbrek hasarı riski altındadır.

İngiltere Ulusal Sağlık Enstitüsü kılavuzunu hazırlarken araya giren hastalık olduğunda renin anjiyotensin sistem inhibitörlerinden sakınılmasını öneren ilgili bir yayında bulunmamıştır. Ancak renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerinin kullanımına devam edilmesiyle ortaya çıkabilecek olan akut böbrek hasarı riski, kullanımına ara verilmesiyle ortaya çıkabilecek olan potansiyel kardiyovasküler hasara ağır basar.⁵

Kılavuzlar ishal, kusma, hipotansiyon veya majör enfeksiyon hastalıkları sırasında hastalar tam anlamıyla düzelene kadar renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri kullanımına ara verilmesini tavsiye etmektedir.⁵

KDIGO kılavuzu dehidratasyona neden olan bir hastalık sırasında renin-anjiyotensin sistemi inhibitörü alan hastaların böbrek fonksiyonunun ve serum potasyumunun izlenmesini önermektedir.⁶ Belirsizlik göz önüne alındığında, bu ilaçları durumu iyi olmayan hastalarda kullanmamak mantıklı gelmektedir.

Bu tavsiye mantıklı gelse de diğer koşullarda renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerinin kesilmesini destekleyen veriler çelişkilidir. Cerrahi operasyon geçiren hastaların bulunduğu gözlemsel çalışmaların meta-analizinde, hemodinamide olası değişiklikler olduğunda renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri ameliyat sonrası akut böbrek hasarını ve mortalite oranlarını artırdığı bulunmuştur.⁷ Bununla birlikte randomize kontrollü bir çalışmada (normal bazal kreatinini olan hastalarda)⁸ ve bir meta analizde renin anjiyotensin sistem inhibitörlerinin koruyucu olduğu önerilmiştir.⁹ Daha yaygın kullanılan renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri oldukça uzun bir yarı ömre sahiptir, dolayısıyla ilaç birkaç gün kesildiğinde hızlı bir etki ile kesilme olmaz.

Renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerinin yararları, yıllar boyunca tedaviyi takip eden kardiyak ve vasküler yeniden şekillenmeyi sağlar. Ayrıca, renin-anjiyotensin inhibitörlerinin kesilmesinden sonra aşırı ilaç kullanımına bağlı hipertansiyon oluşmaz. Daha fazla veri elde edilinceye kadar eşzamanlı hastalıkları olan hastalarda renin-anjiyotensin sistem inhibitörlerini semptomlar düzelene kadar kullanmamak akılcı olacaktır.

Diüretikler

Diüretikler, böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilen ve elektrolitleri dengesini değiştirebilen volem kaybını sağlar. Bu, eşzamanlı hastalıkları olan hastalarda daha da şiddetlenebilir. Kalp yetmezliği için ACE inhibitörü ile spironolakton reçete edilen yaşlı hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, eşzamanlı hastalığı olanlarda ağır böbrek yetmezliği ve hiperkalemi riskini artırdığını gösterilmiştir. Çalışma spironolaktonun dehidratasyonla ilgili hastalık durumunda geçici kesilmesini önermektedir.¹⁰ Dehidratasyon veya hipotansiyon riski olan hastalarda, spironolakton ve muhtemelen diğer diüretikler geçici olarak kesilmelidir.

Merkezi Etkili Antihipertansifler

Antihipertansiflerin birçoğu, azalan absorpsiyondan kaynaklanan geçici subterapötik konsantrasyona bağlı olarak gerçekleşen ribaund hipertansiyon veya başka komplikasyonlarla (birkaç önemli istisna dışında) ilişkili değildir.

Klonidin α_2 ve imidazolin reseptörü reseptöründe agonist iken, moksidin ağırlıklı olarak I_1 imidazolin reseptörü üzerinde etki eder.¹¹ İkisi de sempatik kuvveti azaltarak kan basıncını düşürür. Klonidinin aniden kesilmesi ile ilişkili ortaya çıkan ribaund hipertansiyon tedaviden önceki değerlerden bile yüksek hipertansiyona neden olur.¹² Bu risk moksidin ile daha az olabilir.^{13,14} Ribaund hipertansiyonu hasta uygun beta bloker aldığı anda alfa reseptörlerinin de uyarılmasına bağlı olarak daha belirgin olur.¹⁵ Hasta

günlerde rutin olarak klonidin ve moksininin çekilmesini önermiyoruz, fakat ilacın biyoyararlanımı azalabileceğinden kan basıncı izlenmelidir.

Tablo: Eş Zamanlı Hastalıklarda Yan Etki Görülen İlaçlar			
İlacın Sınıfı	İlaç Örneği	Eşzamanlı Hastalıktan Kaynaklanan Problemler	Potansiyel Advers Sonuç
Analjezikler	Hidromorfin, morfin, oksikodon, tramadol	Kontrollü salım formülasyonların absorpsiyonunun azalması, veya bilinçli kesilmesi	Ağrının alevlenmesi Opioid yoksunluk sendromu – disfori, huzursuzluk, tükürük salgılama, mide bulantısı, karın ağrısı ve ishal
	Morfin, hidromorfon	Renal disfonksiyonda klerensin azalması, birikme ve toksisite riski	Opioid toksisitesi
Antidepresanlar	Venlafaksin, desvenlafaksin	Kontrollü salım formülasyonların absorpsiyonunun azalması, veya bilinçli kesilmesi	Geri çekilme sendromu-ajitasyon, anksiyete, diyare, fasikülasyon, duyumsal rahatsızlık (şok benzeri sendrom, titreme, baş dönmesi ve kusma)
Antihipertansifler	Kontrollü salımlı metoprolol	Absorpsiyonun azalması veya bilinçli kesilmesi	Anjina alevlenmesi Ribaund hipertansiyon, aritmilerle ilgili çelişen veriler ³
	Renin-anjiyotensin inhibitörleri	Bozulmuş fizyolojik hemostaz, böbrek perfüzyonunun bozulması	Akut böbrek yetmezliği ve hiperkalemi
	Diüretikler	Hipovoleminin alevlenmesi ve değiştirilmiş elektrolit atılımı	Dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği
	Klonidin veya moksonidin	Absorpsiyonun azalması veya bilinçli kesilmesinin neden olduğu merkezi inhibitör etkinin yoksunluğu	Taşikardi ve hipertansiyon
Parkinson İlaçları	Levodopa ile karbidopa veya benserazidin	Kontrollü salım formülasyonların absorpsiyonunun azalması, veya bilinçli kesilmesi	Motor fonksiyonda azalma Akut yoksunlukla birlikte bağlı nöroleptik malign sendromlara ait vaka raporları (ateş, mental

			durumun bozulması, rabdomiyoliz, rijidite)
Durum Stabilize Ediciler	Lityum	Renal disfonksiyonda klirensinin azalması, birikme ve toksisite riski	Lityum toksisitesi – mide bulantısı, konfüzyon, kas zayıflığı, hissizlik, hiperrefleksi, miyoklonik gerginlik, dizartri, nöbetler
Antikoagülanlar	Varfarin, rivanoksaban, apiksaban, dabigatran	Absorbsiyonun azalması veya veya bilinçli kesilmesi	Azalmış antikoagülan etki ve artmış tromboz riski
	Dabigatran, rivanoksaban, apiksaban	Böbrek fonksiyon bozukluğunda birikim riski	Antikoagülan aktivitenin artmasıyla kanama komplikasyonları
	Varfarin	Oral alımın bozulmasının K vitamini eksikliğine katkısı	Antikoagülan aktivitenin artmasıyla kanama komplikasyonları
	Varfarin, rivanoksaban, apiksaban	İlaçların atılımını azaltan antiinfektiflerin eşzamanlı uygulanması, örneğin eritromisin (varfarin, rivanoksaban, apiksaban), siprofloksasin (varfarin) veya flukonazol(varfarin)	Antikoagülan aktivitenin artmasıyla kanama komplikasyonları
Antiaritmikler	Disopramid, flekainid, sotalol, digoksin	Absorbsiyonun azalması veya veya bilinçli kesilmesi	Antiaritmik aktivitenin azalması ve hayatı tehdit eden aritmiler
	Sotalol, digoksin	Renal disfonksiyonda atılımın azalması	Bradikardi (sotalol ve digoksin) ve hiperkalemi (digoksin)
Antiepileptikler	Karbamazepin, valproat, fenitoin, levetirasetam, topiramet	Absorbsiyonun azalması veya veya bilinçli kesilmesi	Serum konsantrasyonunun azalması ve nöbet riskinin artması
Antidiyabetikler	Sodyum-glukoz ko-transport 2 inhibitörleri	Hipovoleminin alevlenmesi ve elektrolit kaybı	Dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği
	Metformin	Renal disfonksiyonla klirensin azalması birikim ve toksisiteye neden olur	Mide bulantısı, anoreksi, laktik asidoz
	İnsülin, sülfonilüreler	Alınan miktar ve düzenleyici hormonun yanıtıyla (insülin ve sülfonilüreler) veya renal	Hipoglisemi veya hiperglisemi

		disfonksiyonda klirensin azalmasıyla oluşan birikim ve toksisite (glibenklamid, glimepirid) sonucu uygunsuz doz	
Oral Kontraseptifler	Östrojen ve progesteron kombinasyonları	Absorbsiyonun azalması veya veya bilinçli kesilmesi	Kontraseptif başarısızlık

Beta Blokerler

Beta blokerlerinin ani kesilmesi, ribaund hipertansiyona neden olabilir. Koroner arter hastalığı olmayan hastalarda bile akut koroner sendrom bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁷ Bunların riski ilacın yarı ömrü ve reseptörün down-regülasyonun ölçüsü ile ters ilişkili görünmektedir.

Diyabet İlaçları

Diyabet ilaçlarını kendi düzenleyebilen hastalar, hasta günlerinde kullanacağı ilaç yönetim planına sahip olmalıdır. Kendi kan şekeri izlemeyen hastalara, hasta olduklarında doktorlarını görmeleri tavsiye edilmelidir.

İnsülin

Eş zamanlı hastalık sırasında, karşı-düzenleyici hormonların, özellikle de kortizolün yükselmesi nedeniyle artan insülin ihtiyacı vardır. Bu nedenle insülin dozunda geçici değişiklik gerekebilir. Besin alımı azalmasına rağmen insülin tip 1 ve tip 2 diyabette kesilmemelidir.

Tip 1 diyabetliler için kılavuzlar kan glikozunun yüksek seyretmesi durumunda her 2-4 saatte bir kısa etkili insülin dozları uygulanmasını önermektedir. Eklenen iki ek insülin dozundan sonra kan şekeri ve kan ketonlarında bir düzelleme olmazsa, medikal gözlem gerekmektedir.¹⁹ Hastalar, kan glukozu izlemesinin sıklığını artırmalı ve glukometresi uygunsa kan ketonlarını düzenli ölçmelidir.

Tip 2 diyabette, hastalar akut hastalık döneminde günde 3-4 kez kan şekeri izlemelidir. İzlemler sürekli olarak 15 mmol/L'nin üzerindeyse, uzun veya orta etkili insülinin sabah dozunu % 10-20 oranında artırmak gerekebilir. Kısa etkili insülin alan kişiler için, dozun kan şekeri ölçümleri ve beslenmedeki karbonhidrat alımına göre ayarlanması gerekecektir.

Metformin

Hastalık sırasında hastalar laktik asidoz riskini azaltmak için metformin kesmelidir. Öncüsü olan fenformin ile laktik asidoz riski daha güçlü ilişkili olmasına rağmen, metformin ile de laktik asidoz olguları bildirilmiştir.²¹ Gözlemsel çalışmalar eşzamanlı hastalık sırasında özellikle de kusma, ishal ve akut böbrek hasarı durumunda daha sık görülebileceğini söylemektedir.²² Metformin hipoglisemiye neden olmaz, ancak böbrek fonksiyon bozukluğu riskini artırabilecek bulantı, kusma ve ishal gibi semptomları şiddetlendirebilir. Kusma ve ishal, laktik asidozun erken belirtileri olabilir ve acil araştırılmalıdır.²²

Sülfonilüreler

Eşzamanlı ağır hastalığı olan hastaların genellikle kan glikozunda bir artış vardır. Sülfonilürelerin kullanımı hiperglisemi ve hiperosmolar sendrom riskini sınırlayabilir. Bununla birlikte, şiddetli anoreksiya ve gastroenteritin kalori alımını azalttığı durumlarda kan glukozunun azalması mümkündür. Hastalara sülfonilüre kullanımının hipoglisemi riskini arttırdığı söylenmeli ve sülfonilüreyi kesmek için düşük bir eşik değerinin yetebileceği ve düşük kan şekeri ölçümleri geliştirmeleri gerektiğinde tıbbi yardıma ihtiyaç duyacakları söylenmelidir. Sülfonilüre veya repaglinid alanlar, tedaviye devam etmeli ve kan glukoz takibini en az iki kez artırmalıdır (kahvaltı öncesi de dâhil olmak üzere, yemeklerden önce). Bu aktif metabolitleri böbreklerden salgılanan glibenklamid ve glimepirid için daha dikkatle yapılmalı ve kan glikozunun daha yakından izlenmelidir.^{23,24}

Glukagon Benzeri Peptid-1 (GLP-1) Analogları Ve Dipeptidil Peptidaz-4 İnhibitörleri

Glukagon benzeri peptid-1 analoglarının gastrointestinal yan etkileri olsa da, hipoglisemi veya laktik asidoz veya böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar ile ilişkili olmadıklarından akut hastalıkta güvenli kabul edilirler.^{25,26} Bunun nedeni, glukoz düzenleyici mekanizma yoluyla insülin salımını uyarmalarıdır.

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4 veya gliptinler) de güvenli kabul edilir. Endojen glukagon benzeri peptid-1'in metabolizmasını inhibe ederek etki eder. Bu ilaç sınıflarından herhangi birini alan hastalarda, akut karın ağrısının, ek hastalığın bir parçası olabileceği gibi ayrıca ilaca bağlı pankreatite bağlı da olabileceğinin düşünülmesi gerekir.

Sodyum-Glikoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Sodyum-glikoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, ozmotik diüretik etkiye sahiptir ve dehidrasyonu kötüleştirebileceğinden kesilmelidir. Ayrıca, öglisemik ketoasidoz ile ilişkilidir ve bu nedenle diyabetik ketoasidoz gelişimine katkıda bulunabilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroid (prednizolon \geq 5 mg/gün veya eşdeğeri) alan hastalarda hipotalamik-hipofiz-adrenal aks ve şiddetli hastalığa verilen yanıt baskılanır. Kortikosteroid dozları, hipoadrenal durumdan hemodinamik

kararsızlığı önlemek, normal fizyolojik cevabı taklit etmek için artırılmalıdır. Örneğin, akut hastalıkta steroid dozunu artırma yöntemleri şunlardır:

- dozu 50-75 mg/gün hidrokortizon eşdeğerine (veya prednizolon 12.5–20 mg/gün) arttırın²⁷
- hastalar kendini daha iyi hissettiklerinde normal dozuna dönmeden önce iki gün boyunca dozu ikiye katlayın.²⁸

Oral tedavi ciddi diyare veya kusma açısından risk altında ise, parenteral hidrokortizon gerekli olabilir.²⁸ Mineralokortikoidlerin ayarlanmasına gerek yoktur.

Digoksin

Kusma ve ishal, iki mekanizma ile digoksin toksisitesine neden olabilir. Öncelikle gastroenterit, digoksinin etkisini artıran hipokalemi ile sonuçlanabilir. İkincisi, hipovolemiyle ilişkili glomerüler filtrasyon oranının azalması digoksin klirensini azaltır. Digoksin toksisitesi, bulantı ve kusma olarak belirti verebilir, bu da hipovolemi ve hipokalemiyi daha da şiddetlendirebilir. Normal böbrek fonksiyonunda uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir, bu nedenle ciddi gastroenteritlerde 1-2 gün boyunca digoksin almaktan sakınmak güvenlidir. Belirtilen terapötik referans aralığı 0.6–2.6 nmol /L iken,²⁹ şu anki tavsiye edilen durum daha düşük dozlar kullanmak ve terapötik aralıktaki daha düşük hedef konsantrasyonu amaçlamaktır.

Oral Kontrasepsiyon

Oral kontraseptiflerin (kombine ve sadece progestojen için) diyare ile etki kaybı bildirilmiş, bu muhtemelen oral kontraseptifin absorpsiyonun bozulması ve subterapötik hormon seviyeleri ile ilgilidir. Kullanımı unutilan haplar için uygulanan rehber aynı zamanda eşlik eden hastalıklar sırasında da uygulanabilir.

Kombine Oral Kontraseptif Hapları

Hastalıktan sadece bir doz etkilenmişse, semptomlar durduğunda hap alınmalı ve daha sonra ilacın geri kalanı her zamanki gibi kullanılmaya devam etmelidir. Aynı gün iki dozun alınması gerekebilir. Ek kontrasepsiyon gerekli değildir.²⁹

Hastalık iki veya daha fazla ilaç alma gününe denk geliyorsa, kontrasepsiyon etkilenecektir. Son unutilan hap, hastalığın sonunda alınmalı ve daha sonra paketin geri kalanı her zamanki gibi kullanılmalıdır. Önümüzdeki yedi gün için bariyer kontrasepsiyon gereklidir. Kontrasepsiyonun sağlandığından emin olmak için takip eden yedi gün boyunca aktif haplar alınmalıdır. Bu, hapın kullanılmadığı süreyi atlamayı ve bir sonraki paketin aktif haplarını başlatmayı gerektirebilir.²⁹

Progestojen – Sadece Hap

Hastalık üç saatten uzun sürerse, doğum kontrolün etkisi etkilenecektir. Hastalık biter bitmez bir sonraki hap alınmalıdır (bu, aynı günde iki hap alınması anlamına gelebilir). Önümüzdeki iki gün bariyer kontrasepsiyon kullanılmalıdır.³⁰

Diğer İlaçlar

Tedaviye ara vermenin tedaviyle ilgili olumsuz sonuçlara neden olabileceği birçok başka ilaç sınıfı vardır (Tabloya bakınız). Akut hastalığın kısa bir döneminde bu ilaçları değişmeyen bir doz rejimi ile kullanımına devam etmek, hastaları advers olaylara açık hale getirmez. Semptomları sürekli ya da ciddi elektrolit düzensizliğine ya da akut böbrek hasarına neden olacak kadar şiddetli olan bir hastada, serum elektrolitlerinin ve böbrek fonksiyonlarının erken değerlendirmesi erken teşhis ve müdahaleye sebep olabilir.

HIV için antiretroviral gibi kronik antimikrobiyal tedavi alan insanlar, mümkünse bunları devam ettirmelidir. Bu, enfeksiyonun kontrolünü kaybetme riskini ve antimikrobiyal direncin ortaya çıkma olasılığını azaltır.

Sonuç

Akut hastalık, ilaç farmakokinetiğinde önemli değişikliklere yol açabilir, bu da ya advers ilaç olaylarına neden olabilir ya da hastalığı güçlendirebilir. Nispeten sağlıklı bireylerde, farmakokinetikteki değişiklikler genellikle kısa sürelidir ve klinik olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte, bazı hastalar ciddi bir yan etki riski taşırlar. Bu nedenle ilaç rejimlerine ve komorbiditelerine göre bunları tanımlamak önemlidir. Farmakokinetik ve potansiyel komplikasyonların prensiplerini anlamak, klinisyenlerin hastalara daha iyi bilgi sağlamasına ve “hasta günlerde” daha kapsamlı planlamalar yapmalarına yardımcı olur. Bu, uzun süreli ilaç uyuncunu ve kronik hastalık yönetimini iyileştirebilir.

KAYNAKLAR

1. Griffith K, Ashley C, Blakeman T, Fluck R, Lewington A, Selby N, et al. 'Sick day rules' in patients at risk of acute kidney injury: an interim position statement from the Think Kidneys Board. Version 6: July 2015. www.thinkkidneys.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/07/Think-Kidneys-Sick-Day-Rules-160715.pdf [cited 2017 Sep 1]
2. Hebbard G, Sun W, Bochner F, Horowitz M. Pharmacokinetic considerations in gastrointestinal motor disorders. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:41-66. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528010-00005>
3. Rangno RE, Langlois S, Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:8-15. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.2>
4. Gibb WR, Griffith DN. Levodopa withdrawal syndrome identical to neuroleptic malignant syndrome. *Postgrad Med J* 1986;62:59-60. <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.723.59>
5. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute kidney injury: prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. NICE Clinical Guidelines No. 169. London: Royal College of Physicians (UK); 2013.
6. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83:377-83. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.425>
7. Yacoub R, Patel N, Lohr JW, Rajagopalan S, Nader N, Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1077-86. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.04.018>
8. Pretorius M, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Billings FT, Petracek MR, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition or mineralocorticoid receptor blockade do not affect prevalence of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 2012;40:2805-12. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31825b8be2>
9. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Srivali N, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, et al. Preoperative renin-angiotensin system inhibitors use linked to reduced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:978-88. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv023>
10. Dinsdale C, Wani M, Steward J, O'Mahony MS. Tolerability of spironolactone as adjunctive treatment for heart failure in patients over 75 years of age. *Age Ageing* 2005;34:395-8. <https://doi.org/10.1093/ageing/afi104>
11. Hieble JP, Ruffolo RR Jr. Possible structural and functional relationships between imidazoline receptors and alpha 2-adrenoceptors. *Ann N Y Acad Sci* 1995;763:8-21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb32387.x>

12. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J* 1981;102:415-30. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90317-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90317-3)
13. Rupp H, Maisch B, Brilla CG. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996;10 Suppl 1:251-62. <https://doi.org/10.1007/BF00120495>
14. Plänitz V. Crossover comparison of moxonidine and clonidine in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:147-52. <https://doi.org/10.1007/BF00544037>
15. Lilja M, Jounela AJ, Juustila HJ, Paalzow L. Abrupt and gradual change from clonidine to beta blockers in hypertension. *Acta Med Scand* 1982;211:375-80. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1982.tb01965.x>
16. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA* 1990;263:1653-7. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440120075040>
17. Miller RR, Olson HG, Amsterdam EA, Mason DT. Propranolol-withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of antianginal therapy. *N Engl J Med* 1975;293:416-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM197508282930902>
18. Krukemyer JJ, Boudoulas H, Binkley PF, Lima JJ. Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: influence of half-life differences. *Am Heart J* 1990;120:572-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(90\)90013-N](https://doi.org/10.1016/0002-8703(90)90013-N)
19. Australian Diabetes Educators Association. Clinical guiding principles for sick day management of adults with type 1 and type 2 diabetes. Technical document. Canberra: Australian Diabetes Educator Association; 2016. <https://www.adea.com.au/wp-content/uploads/2009/10/Clinical-Guiding-Principles-for-Sick-Day-Management-of-Adults-with-type-1-and-type-2-diabetes-Review-2016.docx.pdf> [cited 2017 Sep 1]
20. The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes – 2014–15. Melbourne: RACGP; 2014. <https://static.diabetesaustralia.com.au/s/fileassets/diabetes-australia/5ed214a6-4cff-490f-a283-bc8279fe3b2f.pdf> [cited 2017 Sep 1]
21. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14:CD002967. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002967.pub4>
22. Duong JK, Furlong TJ, Roberts DM, Graham GG, Greenfield JR, Williams KM, et al. The role of metformin in metformin-associated lactic acidosis (MALA): case series and formulation of a model of pathogenesis. *Drug Saf* 2013;36:733-46. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0038-6>
23. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865-79. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.08.012>
24. Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:111-9. <https://doi.org/10.2165/00003088-199631020-00003>

25. Degn KB, Brock B, Juhl CB, Djurhuus CB, Grubert J, Kim D, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004;53:2397-403. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2397>
26. Pendergrass M, Fenton C, Haffner SM, Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:596-600. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01567.x>
27. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
28. Sick day rules for patients taking long-term steroid therapy (hydrocortisone, prednisolone & cortisone acetate). Sick Day Rules 6.0.2. Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust; 2016. <http://www.nnuh.nhs.uk/publication/sick-day-rules-6-0-2> [cited 2017 Sep 1]
29. Australian medicines handbook. Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2017. <https://amhonline.amh.net.au> [cited 2017 Sep 1]
30. NHS Choices. Contraception guide. What should I do if I miss a pill (progestogen-only pill)? Gov.UK; 2016. www.nhs.uk/Conditions/contraception-guide/Pages/miss-progestogen-only-pill.aspx [cited 2017 Sep 1]