

## KONSANTRASYONA BAĞIMLI AKTİVİTE GÖSTEREN ANTİBİYOTİKLER

Muzaffer FİNCANCI

Bir antibiyotiğin etkinliğini belirlemede genellikle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) gibi standard parametreler kullanılır. Fakat bu parametreler antimikrobiyal etkinliğin zamanla ve konsantrasyonla olan ilişkisini ya da antibiyotik sonrası etkinin (ASE) düzeyini belirlemede yetersiz kalırlar (3). Bu nedenle, uygun antibiyotik seçiminde, konsantrasyon zaman eğrisinde eğri altında kalan alan (EAKA) (area under the curve-AUC), bu alanın MİK ile olan ilişkisi (EAKA/MİK), MİK üzerinde geçen süre gibi farmakodinamik parametrelerin de göz önüne alınması gerekir (8).

Farmakodinamik özelliklerine göre antibiyotikler iki ana gruba ayrılabilirler: konsantrasyona-bağımlı olarak öldürücü etki gösterenler ve zamana-bağımlı (konsantrasyondan bağımsız) olarak öldürücü etki gösterenler (2,3,8). Konsantrasyona bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerde EAKA ve ilacın ulaşabildiği serum zirve düzeyi, etkinliği belirleyen en önemli parametrelerdir. Bu grupta zirve konsantrasyonu MİK değerinin ne kadar üzerindeyse antibiyotiğin öldürücü etkisi o kadar fazladır. Başka bir deyişle, zirve konsantrasyonunun MİK'e oranı ilacın etkinliğini gösteren en önemli ölçüdür. Etkinliği belirleyen, dozun sıklığından çok, ilacın miktarıdır. Zamana bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerde ise, MİK değerinin üzerinde geçen süre etkinliği belirler. Bu grupta etkinlik konsantrasyondan bağımsızdır ve dozun yüksekliğine değil sıklığına bağlıdır.

Konsantrasyona bağımlı aktivite gösteren antibiyotikler uzun süre devam eden antibiyotik sonrası etkiye (ASE) sahiptirler ve bu özellikleri onların doz aralıklarının uzatılabilmesini, hatta günde tek doz halinde verilebilmelerini olanaklı kılar. ASE konsantrasyona-bağımlı antibiyotiklerde dozun yükseltilmesiyle orantılı uzar (8,9). Ayrıca bu gruptaki antibiyotiklerle yüksek zirve düzeylerine erişilmesi bakterisid etkiyi artırarak, dirençli kökenlerin seçilmesi sonucu direnç gelişmesini de engelleyebilmektedir (2).

Beta-laktam antibiyotikler ve makrolidlerin genel olarak konsantrasyondan bağımsız (zamana bağımlı), aminoglikozidler ve florokinolonların ise konsantrasyona bağımlı aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Diğer antibiyotik sınıflarından bir streptogramin olan quinupristin/dalfopristin'in de konsantrasyona bağımlı aktivite gösterdiği bildirilmiştir (1).

### AMİNOGLİKOZİDLER

Aminoglikozid konsantrasyonunun minimal inhibitör konsantrasyona oranı ve eğri altında kalan alanın minimal inhibitör konsantrasyona oranını araştıran çalışmalarda, bakterilerin öldürülmesini belirleyen farmakodinamik etkenin aminoglikozid konsantrasyonu olduğu belirlenmiştir (4,7,9). Optimum zirve konsantrasyonu/MİK ya da EAKA/MİK oranları tam olarak tanımlanmamış olsa da, deneysel veriler, en yüksek bakterisid aktiviteye ulaşmak ve bakterilerin yeniden üremesini önlemek için, zirve konsantrasyonu/MİK oranının en az 8:1 ile 10:1 olması gerektiğini göstermektedir. Klinik çalışmalarda daha yüksek zirve konsantrasyonlarıyla daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmekte, ayrıca zirve konsantrasyonu/MİK oranının en az 10:1 olmasının aminoglikozidlere dirençli patojenle-

rin ortaya çıkmasını engelleyebileceği öne sürülmektedir (7,9).

Aminoglikozidlerin antibiyotik sonrası etki gösterme özellikleri bazı faktörlerin yanı sıra konsantrasyona bağımlı aktivite göstermeleri ile de ilgilidir (7,9). Mikroorganizmalar antibiyotiğe belirli bir süre maruz kaldıktan sonra ilacın düzeyi MİK değerinin altına düşse bile bakteri üremesinin baskılanmaya devam etmesi olarak tanımlanabilen ASE, aminoglikozidlerin görece konsantrasyonuna bağlıdır (9). Aminoglikozid konsantrasyonunun artmasıyla ASE'nin uzaması arasında kesin bir ilişki bulunmuştur (15). Başka bir deyişle, aminoglikozid konsantrasyonu ne kadar yüksekse ASE de o kadar uzun olmaktadır. Bu farmakodinamik özellikleri nedeniyle, günümüzde aminoglikozidlerin yüksek dozlarda günde bir kez verilmesi tercih edilmektedir.

Aminoglikozidlerin yüksek dozda günde bir kez verilebilmesinin, kullanım kolaylığı ve bakterisid aktivitenin artması gibi avantajlarının yanında, başka olumlu etkileri de vardır. Bunlardan biri aminoglikozidlere karşı başta *Pseudomonas aeruginosa* olmak üzere Gram negatif bakterilerde görülen adaptif dirençin yenilebilmesidir (9). Aminoglikozidlere sürekli olarak MİK düzeyinin altında maruz kalınması bir sonraki dozun bakterisid etkisini azaltmaktadır (14). Bu nedenle, uzun doz aralıkları bakteri aminoglikozidlere maruz kalmadan ilaçsız bir dönem geçirilmesine ve böylece bir sonraki dozda ilacın bakterisid etkisini yeniden göstermesine izin vermektedir (9).

Aminoglikozidlerin günde tek doz kullanılabilmesinin başka bir avantajı da toksik etkilerin daha az ortaya çıkmasıdır. Hayvan deneylerinde gentamisin ya da amikasinin günde bir kez verilmesinin sık aralıklarla veya devamlı infüzyonla verilmesine göre önemli derecede daha az toksik olduğu anlaşılmıştır (7). Son yıllardaki klinik çalışmaların meta analizleri de yüksek dozların uzun doz aralıklarıyla verilmesinin aminoglikozidlerin bakterisid etkilerini arttırdığını ve toksisite eğilimlerini azalttığını ortaya koymaktadır (4,9,13). Toksisitenin azalmasının nedeni olarak aminoglikozidlerin doku içine alınma kapasitelerinin sınırlı olması ve belli bir doygunluk sağlandıktan sonra yüksek dozların doku içinde birikmeye yol açmaması gösterilmiştir (9).

### FLOROKİNOLONLAR

Florokinolonlar bakterisid etkilerinin konsantrasyona bağımlı olduğu gösterilen başka bir antibiyotik grubudur (10). Aminoglikozidler gibi bütün kinolonlarda da ASE görülebilir ve MİK düzeyinin üzerinde bakterisid etki konsantrasyona bağımlı olarak artar. ASE kinolonların doz aralıklarının açılmasına olanak vermektedir. Hayvan deneylerinde, zirve konsantrasyonu/MİK oranı 10-20:1'den daha yüksek dozlarda günde bir kez kullanılmasının aynı dozun bölünmüş olarak verilmesinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (5). Fakat belirli bir konsantrasyonun üzerine çıkıldığında bakterisid etkinin biraz azaldığı görülür. Bu paradoksal etkinin yüksek ilaç konsantrasyonlarında öldürme için gerekli olan RNA ve protein sentezinin inhibe olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (10).

Klinik çalışmalar en çok siprofloksasin ile yapılmıştır. Bu çalışmalarda EAKA/MİK oranının klinik ve mikrobiyolojik iyileşme için en önemli parametre olduğu gösterilmiştir (6). Pefloquin ve ark. (12) entübe nozokomiyal pnömoni hastaların trakeobronşial sekresyonlarından siprofloksasin ile bakteri eradikasyonunun farmakodinamik özelliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada zirve siprofloksasin konsantrasyonunun MİK'e oranının ve EAKA/MİK oranının yüksek olması ile patojenlerin alt solunum yolundan eradike edilmesi arasında ilişki bulunmuştur. Bu farmakodinamik özelliklerine göre kinolonların yüksek dozlarda uzun aralıklarla verilmesinin bakterinin öldürülmesi, eradikasyonu ve dirençli kökenlerin seçilmesinin engellenmesi için en uygun kullanım şekli olduğu ileri sürülmektedir (10).

## STREPTOGRAMİNLER

Yeni bir antibiyotik sınıfı olarak kabul edilen streptograminlerden quinupristin/dalfopristin (RP 59500) ile yapılan çalışmalarda bakterisid aktivitenin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (1). Uzun bir ASE'ye sahip olan quinupristin/dalfopristin'in bu etkisi antibiyotiğin konsantrasyonuna bağlı olarak artmaktadır (11). Streptograminlerin farmakodinamik özellikleriyle ilgili klinik çalışmalar sürmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Carbon C: Pharmacodynamics of macrolides, azalides and streptogramins: effect on extracellular pathogens, *Clin Infect Dis* 27:28 (1998).
- 2- Craig WA: Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 (Suppl 1):S6 (1993).
- 3- Craig WA: Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics, *Ear Nose Throat J* 77 (Suppl 6):7 (1998).
- 4- Cunningham R, Humhreds H: Once-daily gentamicin: translating theory into practice, *Eur J Clin Pharmacol* 50:151 (1996).
- 5- Drusano GL, Johnson D, Rosen M, Standiford MC: Pharmacodynamics of a fluorokinolone antimicrobial agent in a neutropenic rat model of Pseudomonas sepsis, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073 (1993).
- 6- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients, *Antimicrob Agents Chemother* 37:1073 (1993).
- 7- Freeman CD, Nicolau DP, Belliveau PP, Nightingale CH: Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice, *J Antimicrob Chemother* 39:677 (1997).
- 8- Klutman NE: Selecting antibiotics based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles, *Pharm Pract Mang Q* 16 (2):9 (1996).
- 9- Lacy K, Nicolau DP, Nightingale H, Quintiliani R: The pharmacodynamics of aminoglycosides, *Clin Infect Dis* 27:23 (1998).
- 10- Lode H, Borner K, Koeppe P: Pharmacodynamics of fluorokinolones, *Clin Infect Dis* 27:33 (1998).
- 11- Nougayrede A, Berthaud N, Bouanchaud DH: Post-antibiotic effect of RP 59500 on Staphylococcus aureus, *J Antimicrob Chemother* 30 (Suppl A):101 (1992).
- 12- Peloquin CA, Cumbo JC, Nix PE, Sands M, Schentag JJ: Evaluation of intravenous ciprofloxacin in patients with nosocomial lower respiratory tract infections, *Arch Intern Med* 149:2269 (1989).
- 13- Sturm AW: Netilmicin in the treatment of Gram-negative bacteremia: single daily versus multiple daily dosage, *J Infect Dis* 159:931 (1989).
- 14- Ünal S: Aminoglikozid antibiyotiklerde adaptif direnç, *ANKEM Derg* 10:252 (1996).
- 15- Vogelmann B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA: In vivo post antibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice, *J Infect Dis* 157:287 (1988).