

# KOLİSTİMETAT SODYUM VE KOLİSTİN FARMAKOKİNETİĞİ-FARMAKODİNAMİSİ

Lütfiye MÜLAZIMOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL  
lmulazimoglu@yahoo.com

## ÖZET

Kolistin çoklu dirençli bakteriler ile infekte ağır hastaların tedavisi ile yeniden gündeme gelen eski bir antibiyotiktir. İnaktif türevler şeklinde en az 30 değişik bileşenin karışımından oluşur ve bu nedenle farmakokinetiğinin araştırılmasında zorluklar vardır ve farmakokinetiği ile ilgili çıkarsama yapılması sorunludur.

Kolistimetat sodyum ve kolistin farmakokinetiği-farmakodinamisi ağır hastalarda kistik fibrozisli hastalar gibi daha önceden çalışılmış gruplardakine kıyasla farklılıklar gösterir. Eğri altındaki alan: Minimal inhibitör konsantrasyon (EAK:MİK - AUC:MIC) oranı kolistin etkinliği ile ilişkili en iyi parametredir. EAK:MİK oranını maksimize etmek için daha yüksek kolistimetat sodyum dozu ve doz aralıklarında değişiklik gerekebilir. Yeterli kolistin dozajı ile belki kolistin direncinin de önüne geçilebilir.

**Anahtar sözcükler:** farmakodinami, farmakokinetik, kolistimetat sodyum (KMS), kolistin

## SUMMARY

### The Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Colistimethate Sodium and Colistin

Colistin is a re-emerging old antibiotic that is used to treat multidrug-resistant infections in critically ill patients. It corresponds to a mixture of at least 30 different compounds administered as inactive derivatives. Therefore, colistin pharmacokinetics are quite difficult to investigate and complex to predict.

The pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistimethate sodium and colistin in critically ill patients differ from those previously found in other groups, such as cystic fibrosis patients. The AUC:MIC ratio has been found to be the parameter best associated with colistin efficacy. To maximize the AUC:MIC ratio, higher doses of colistimethate sodium and alterations in the dosing intervals may be warranted. Colistin resistance might be prevented with adequate colistin dosing.

**Keywords:** colistimethate sodium, colistin, pharmacodynamics, pharmacokinetics

1940'larda keşfedilen polipeptid antibiyotiklerden olan polimiksin grubu antibiyotikler Gram negatiflere en etkili antibiyotiklerdendir. Polimiksinler kimyasal olarak 5 farklı bileşik içeren (polimiksin A-E) polipeptid antibiyotiklerdir. Klinik pratikte sadece polimiksin B ve polimiksin E (kolistin) kullanımdadır. Kolistin, *Bacillus polymyxa* subsp. *colistinus* Koyama tarafından ribozom dışı sentez edilir<sup>(1)</sup>.

### Etki mekanizması

Polimiksinlerin ana hedefi bakteri dış membranının lipopolisakkarid komponentidir. Polimiksinler ciddi anlamda pozitif yüklüdür ve hidrofobik acyl zincirine sahiptirler; bu nedenle lipopolisakkarid moleküllerine yüksek bağlan-

ma afinitesine sahiptirler. Elektrostatik olarak bu moleküller ile etkileşir ve kompetitif olarak divalant katyonları yerinden oynatırlar; bu da membranın zarar görmesine sebep olur. Bunun sonucunda hücre çeperi geçirgenliği artar, hücre içeriği dışarı sızar ve hücre ölümü gerçekleşir<sup>(6,10,14)</sup>.

### Uygulama, emilim, dağılım

Solusyonda kolistimetat sodyum (KMS) kendiliğinden aktif form kolistine dönüşür. KMS bir inaktif önilaçtır (prodrug) ve proteinlere düşük düzeyde bağlanır. İn-vitro ve in-vivo stabil değildir, insan plazmasında kolistin dahil yaklaşık 32 ürüne hidrolize olur. Tepe serum düzeylerine intravenöz uygulamayı takiben 10

dakika içinde ulaşır. KMS'un yarı ömrü 4 saat-ten fazladır<sup>(2,11)</sup>.

KMS'un intravenöz uygulama sonrası farmakokinetik değerleri Tablo'da gösterilmiştir<sup>(2)</sup>. KMS intratekal veya intraventriküler uygulanabilir. Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı da hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Verildikten sonra 24 saat içinde % 60 oranında idrar ile değişmeden atıldığı saptanmıştır. Kolistin klirensi böbrek dışı yollar iledir, ancak henüz detayları bilinmemektedir. Gastrointestinal sistemden emilmez, biliyer salınım bildirilmemiştir. Kolistin inhalasyon yoluyla veya intratekal olarak da uygulanabilir<sup>(3,4,5,7)</sup>.

**Tablo.** Gönüllülerde farmakokinetik parametre değerleri: KMS-intravenöz uygulama sonrası.

CI (mL/min)	[KMS klirensi]	148 (5)
Vc (L)	[Santral komponent dağılım hacmi]	8.92 (6)
Q (mL/min)	[Kompartmanlar arası klirens]	41.4 (5)
Vp (L)	[Periferik komponent dağılım hacmi]	5.1 (-)
CIR (mL/min)	[Renal KMS klirensi]	103 (8)

Yapılan farmakokinetik çalışmalar neticesinde Plachouras ve ark.<sup>(11)</sup> kolistin konsantrasyonlarının kanda çok yavaş yükselmesi nedeni ile vücut ağırlığına göre ayarlanacak bir yükleme dozunun faydalı olacağını öngörmüşlerdir. Buna istinaden 60 kg'lık bir erişkinde 8 MIU KMS (640 mg KMS-400 mg kolistin sulfat) yükleme dozunun 2 mg/ml hedef konsantrasyonu ancak tutturacağını bildirmişlerdir. Bunu takip eden idame dozun 24 saat sonra başlanması önerilmektedir. Yükleme dozunun 10 MIU'yi geçmemesi toksisite açısından önemlidir<sup>(11)</sup>.

### Toksisite

En önemlisi nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Nefrotoksisite geçmişde daha sık bildirilirken; yeni çalışmalarda oran düşüktür. Kolistin nefrotoksisitesi genellikle geri dönüşlüdür. Nörotoksisite daha nadirdir, hafiftir ve ilacın kesilmesi ile kaybolur<sup>(8,13)</sup>.

### Farmakodinami

Kolistin ile ilgili farmakodinamik parametreler çoklu dirençli Gram negatif bakterilerde çalışılmıştır. Kolistin inisyel etkinlikte çok aktif iken konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki nedeni ile özellikle 24. saatte izlenen yeni-

den üremelere engel olmaz. Bu durum heterorezistant suşların varlığı ve kolistinin postantibiyotik etkinliğinin minör veya hiç olmaması ile açıklanır. Bunun kliniğe yansması kolistinin monoterapi olarak verilmemesi gerekliliği ve doz aralıklarının iyi ayarlanması zorunluluğudur<sup>(9)</sup>. İn-vitro olarak kolistin+rifampisin ve karbapenem+kolistin kombinasyonu in-vitro sinerjistik aktivite göstermiştir<sup>(12)</sup>. Doku dağılımı iyi değildir (maks. % 25). Bunun sebebi molekül büyüklüğü ve elektriksel polarite olabilir.

Kolistimetat sodyum ve kolistin farmakokinetiği-farmakodinamisi ağır hastalarda kistik fibrozisli hastalar gibi daha önceden çalışılmış gruplardakine kıyasla farklılıklar gösterir. Eğri altındaki alan: Minimal inhibitör konsantrasyon (EAK:MİK - AUC:MIC) oranı kolistin etkinliği ile ilişkili en iyi parametredir. EAK:MİK oranını maksimize etmek için daha yüksek kolistimetat sodyum dozu ve doz aralıklarında değişiklik gerekebilir. Yeterli kolistin dozu ile belki kolistin direncinin de önüne geçilebilir<sup>(9)</sup>.

Kolistin farmakodinamiği ile ilgili ilave çalışmalara ihtiyaç olduğu çok açıktır. Kolistinin karmaşık kimyasal yapısı ve instabilitesi bu çalışmaları zorlaştırmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Akalın H. Kolistin, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2): 26-8.
2. Couet W, Grégoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):30-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03667.x> PMID:21988234
3. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with gram-negative meningitis: a systemic review of available evidence, *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(1):9-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.024> PMID:17126534
4. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Clin Infect Dis* 2005;40(9):1333-41. <http://dx.doi.org/10.1086/429323> PMID:15825037

5. Falagas ME, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* pneumonia, *J Cyst Fibros* 2005;4(2):149-50.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2005.02.003>  
PMid:15886070
6. Hancock RE, Chapple DS. Peptide antibiotics, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(6):1317-23.  
PMid:10348745 PMCID:89271
7. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*, *Clin Infect Dis* 2005;41(5):754-7.  
<http://dx.doi.org/10.1086/432583>  
PMid:16080101
8. Li J, Nation RL, Turnidge JD et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections, *Lancet Infect Dis* 2006;6(9):589-601.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70580-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70580-1)
9. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients, *Ann Intensive Care* 2011;1(1):30.  
<http://dx.doi.org/10.1186/2110-5820-1-30>  
PMid:21906382 PMCID:3224467
10. Peterson AA, Hancock RE, McGroarty EJ. Binding of polycationic antibiotics and polyamines to lipopolysaccharides of *Pseudomonas aeruginosa*, *J Bacteriol* 1985;164(3):1256-61.  
PMid:2999076 PMCID:219323
11. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria, *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(8):3430-6.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01361-08>  
PMid:19433570 PMCID:2715599
12. Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units, *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(3):224-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.10.012>  
PMid:16464562
13. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic, *Clin Microbiol Infect* 2012;18(1):18-29.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03734.x>  
PMid:22168320
14. Zhang L, Dhillon P, Yan H, Farmer S, Hancock RE. Interactions of bacterial cationic peptide antibiotics with outer and cytoplasmic membranes of *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(12):3317-21.  
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.44.12.3317-3321.2000>  
PMid:11083634 PMCID:90199