

ANTİBİYOTİK BİYÖYARARLANIMININ KLİNİĞE YANSIMALARI

Pınar YAMANTÜRK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AB Dalı, İstanbul

Antibiyotik etkisi saptanan maddelerin sistemik olarak insana uygulanması yıllar süren araştırmalar gerektirmiştir. Aslında yüzyıllar öncesinden böyle bir etkinin varlığı çeşitli toplumlarca fark edilmiş, ancak ilaç olarak antibiyotikler altmış yılı biraz aşkın bir süredir insanlığın kullanımındadır. Toksikite, sistemik kullanımın önündeki ilk engel olmuş daha sonraları daha etkili ve toksisitesi düşük antibiyotikler elde edilmiştir. Sistemik kullanım sırasında, dozun gün içinde yinelenme gereğinin anlaşılması ile antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerini inceleme çalışmaları başlamıştır.

Zamanla bu çabalar yerini, sürekli yeni antibiyotikler sentezlemeye terk etmiş iken, araştırmacılar yalnızca son on yılda antibiyotiklerin kullanımını optimal hale getirmek için yeniden çaba harcamaya başlamışlardır. Günümüzde, ilacın organizmada uğradığı değişiklikler olan farmakokinetik ve organizmada yol açtığı değişiklikler olan farmakodinamik özellikleri ile ilgili araştırmalar ilaç geliştirme ve ilacı değerlendirmede önemli rol oynamaktadırlar (1,2,3).

Ağızdan alınan ya da doku içine damar dışı yollardan verilen bir ilacın sistemik dolaşıma etkin konsantrasyonda geçebilmesi, verilmiş yoldan emiliminin iyi olması ile ilgilidir. Ağızdan alınan ilaçların mide asidinden etkilenmemesi, barsak mukozasını geçebilmesi, aynı zamanda barsak duvarı ya da karaciğerde onu etkisiz hale getirebilecek enzimlerden kurtulması gerekmektedir. Bu tür engelleri aşabilen bir ilacın *emilim hızı* ve *derecesi* olarak ifade edilen *biyoyararlanımının* iyi olduğundan söz edilebilir (4). Ancak ilaçların biyoyararlanımları, mide pH'si, alınan gıda, barsak motilitesi, barsak duvarı ya da karaciğer enzim aktivitelerindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle, belli bir preparatın biyoyararlanımı hastanın metabolik enzim düzeyleri gibi fizyolojik ve bulantı-kusma, ishal, şok gibi patolojik özellikleri ile değerlendirilmelidir.

Aynı etkin maddeyi içeren farklı müstahzarlar arasında biyoyararlanım farkı olabilir. Bunun benzer olması *biyoeşdeğerlik*le ifade edilmektedir. Biyoeşdeğerliğin sözkonusu olabilmesi için ise bu ilaçların *farmasötik eşdeğer* olmaları gerekmektedir (5). İki farklı müstahzar, aynı etkin maddenin ya da maddelerin aynı molar miktarını, aynı ya da karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik biçimler içinde içeriyorlarsa farmasötik eşdeğerdirler. Biyoeşdeğerlik geniş anlamı ile farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının, böylece terapötik etkilerinin hem etkinlik hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak kadar benzer olmasıdır. İlaçların biyoyararlanımları ve biyoeşdeğer olup olmadıkları *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle saptanmaktadır.

Bir antibiyotik emilimini de, hastanın fizyolojik, patolojik özellikleri ile birlikte, farmasötik preparat tipi, verilmiş yolu ve uygulama sıklığı belirlemektedir. Ağız yolu ile alındığında tamamı emilebilen antibiyotikler, amoksisilin, doksisisiklin, kloramfenikol ve rifampin iken, bu şekilde iyi emilemeyen antibiyotik grupları sefalosporin, penisilin, aminoglikozid, vankomisin ve polimiksin olarak sayılabilir (6-9).

Yiyecek alımı ile bazı antibiyotiklerin biyoyararlanımı değişebilir. Bu değişim, biyoyararlanımın artışı, azalması ya da gecikmesi şeklinde olabilir. Biyoeşdeğerlik çalışmaları sağlıklı gönüllülerde emilim değişikliğinin olup olmadığını değerlendiren çalışmalar olduğundan, klinik uygulamada hastanın fizyolojik ve patolojik koşulları göz önüne alınmalıdır. Diyetin içeriği ve uygulanan sıvı hacmi düşünülmesi gereken diğer durumlardır. İlaça göre bu farklılıklar ilacın etkisini değiştirebilir. Tetrasiklinlerin ve fluorokinolonların süt, süt ürünleri ve anti-asidler gibi mineral içeren preparatlar ile birlikte alınmaları emilimlerini önlemektedir (10,11). Yağlı yiyecek alımından sonra alben-dazol, griseofulvin, itrakonazol ve mebendazolün emilimi artmaktadır (12). Tüm yiyecekler fakat özellikle karbonhidratlar izoniazidin emilimini azaltmaktadır (12). AntiHİV ilaçlar arasında da biyoyararlanımın yiyeceklerden olumsuz etkilenenleri didanozin, indinavir, zalsitabin ve zidovudindir (12). Lamivudinin emilimi ise yiyeceklerle gecikmekle birlikte emilen miktarı değiştirmemektedir. Sakinavir yiyecek alımından sonra uygulanmalı, ritonavir özellikle tile yiyeceklerle alınmalı stavudinin emilimi ise yiyeceklerden etkilenmez. Klaritromisinin biyoyararlanımı yiyeceklerle artmakta, azitromisin ise mide boşken alınmalıdır. Perfloksasin ve rifabutinin emilimi yiyeceklerden etkilenmemektedir (12).

Öte yandan, proton pompa inhibitörü lansoprazolün amoksisilin ve klaritromisin ile aynı anda kullanımı sonucu, aktif 14-OH-klaritromisin metaboliti ve lansoprazolün serum düzeyleri artmakla, birlikte bu sonuçlar terapötik etkide belirgin bir değişiklik göstermemiştir (13). Bu çalışmada klaritromisinin metabolitinin Tmax değeri uzamış, AUC ve Cmax değeri artmış, emilimi uzamıştır.

Sonuç olarak, tedavi etkinliğinin artışı, toksisite riskinin azaltılması, direnç gelişiminin önlenmesi ve tedavi maliyetinin azaltılması antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri yanında farmakokinetik özelliklerinin iyi değerlendirilmesi ile gerçekleştirilir (1,2,3,14). Biyoyararlanımın da, akılcı antibiyotik kullanımı için farmakokinetik özellikler arasında önemle düşünülmesi gereken bir parametre olduğu tartışılmaz bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Derendorf H, Meibohm B. *Modelling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. Pharm Res* 1999; 16: 176-85
2. Liu P, Müller M, Derendorf H. *Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 285-90
3. Scaglione F. *Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Absorption and distribution of drugs. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 61-77*
5. Kayaalp SO. *Müstahzarlar arasındaki biyoeşdeğerlik. Klinik Farmakolojinin Esasları ve İnsandaki İlaç Araştırmaları ile İlgili Resmi*

- Düzenlemeler, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1996:209-96.
6. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other β -lactam antibiotics. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1073-101
 7. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial agents: aminoglycosides. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1103-121
 8. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Antimicrobial agents: tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous antibacterial agents. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1073-101
 9. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1155-174
 10. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*, 1976; 11: 45-54
 11. Hoogkamer JFW, Kleinbloesem CH. The effect of milk consumption on the pharmacokinetics of fleroxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Drugs* 1995; 49 (suppl 2): 346-8
 12. Fraga Fuentes MD, Garcia Diaz B, de Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Influence of foods on the absorption of antimicrobial agents. *Nutr Hosp* 1997; 12: 277-88
 13. Mainz D, Borner K, Koeppe P, Kotwas J, Lode H. Pharmacokinetics of lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin after simultaneous and single administration. *J Antimicrob Agents Chemother* 2002; 50: 699-706
 14. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999; 14 : 221-9