

Antibiyotiklerin Farmakokinetik Farmakodinamik Özelliklerine Göre Kullanımı

DR ALPAY AZAP

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

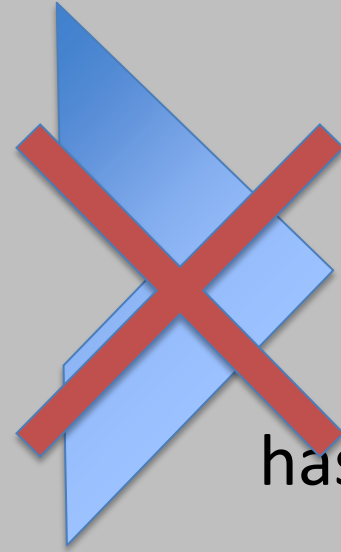
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD



bakteri



antibiyotik



hasta

Yetersiz antibiyotik düzeyi = Direnç Gelişimi/Seçilimi

Antimicrob Agents Chemother 1987; 31:1054–60

Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1756–63

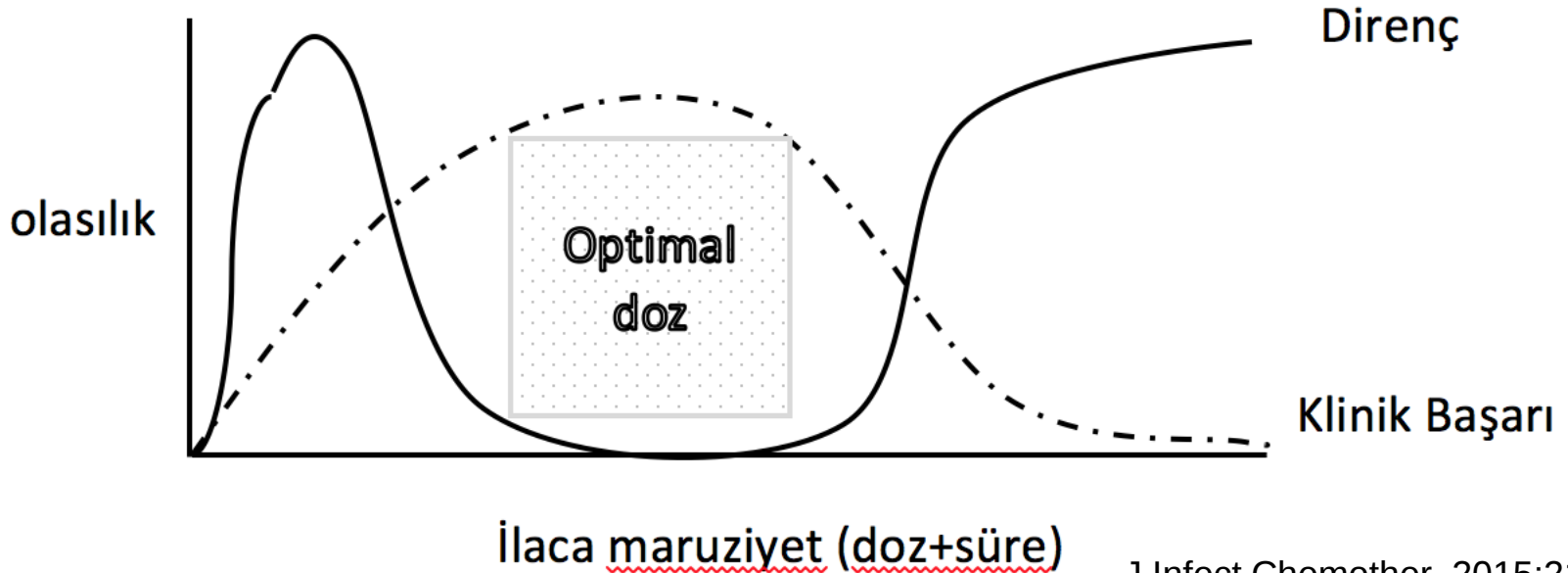
Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:483–90

JAMA 1998; 279: 365–70

N Engl J Med 2002; 346:747–50.

Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:1688–98

Res Vet Sci 2003; 75:185–93



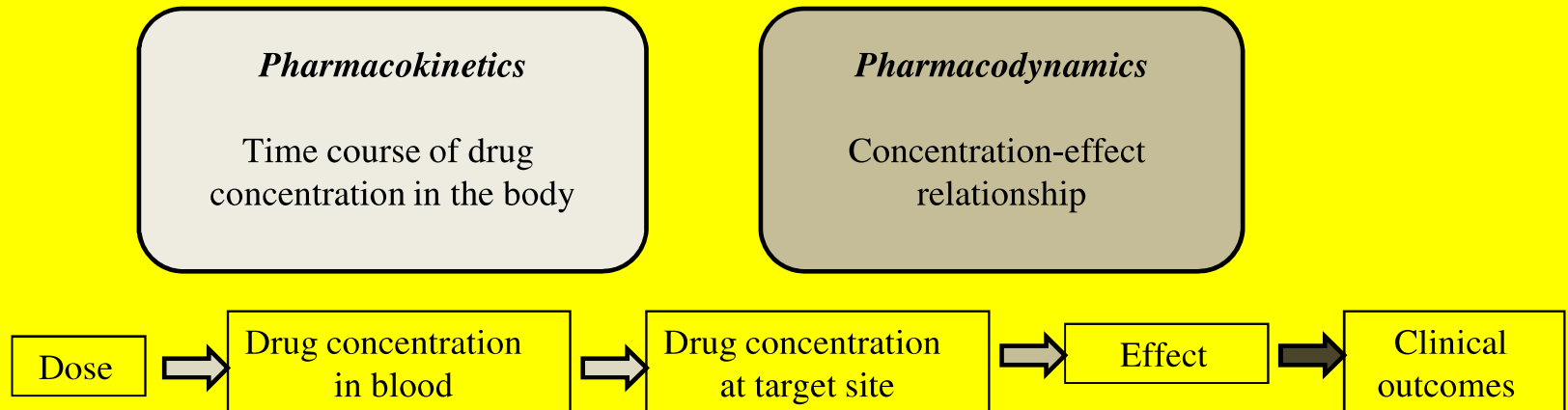
J Infect Chemother 2015;21: 319-29

Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücudun etkisi

Farmakodinamik

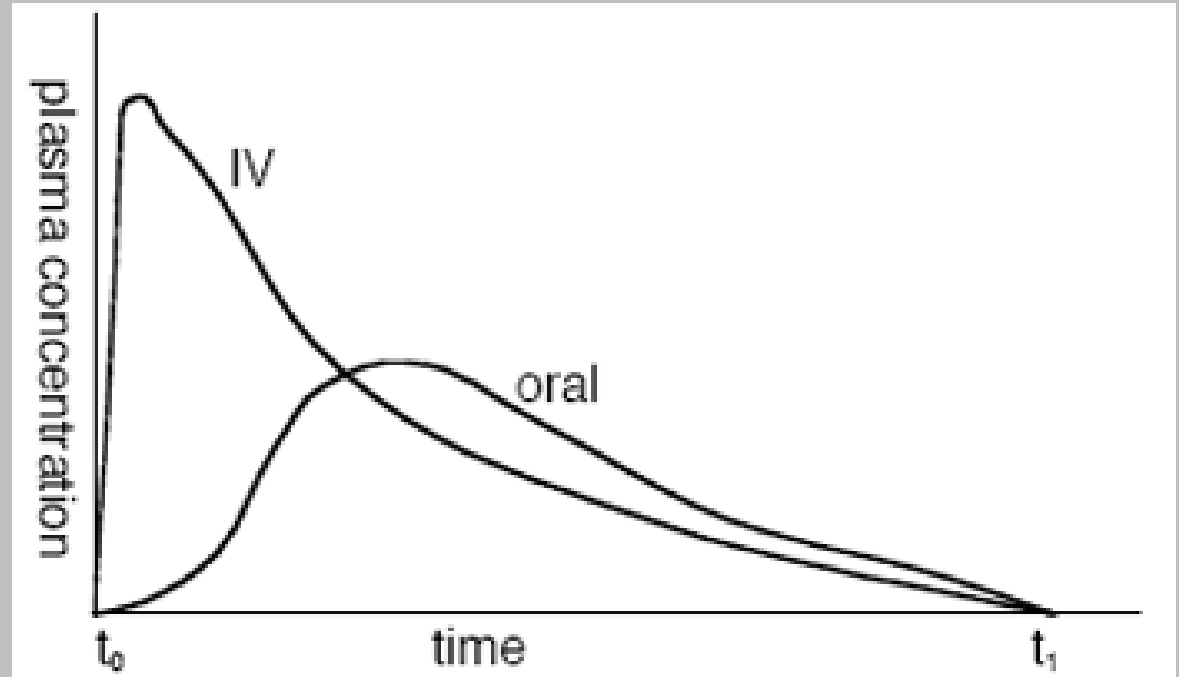
Uygulanan ilacın vücuda etkisi



Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücutun etkisi

1. Emilim
2. Dağılım
3. Metabolizma
4. Atılım



Konsantrasyon-Zaman Eğrisi

Farmakokinetik

Uygulanan ilaca vücudun etkisi

İlacın özellikleri önemli

Çözünürlük (lipofilik vs hidrofilik)

Vd, doku konsantrasyonu

Proteine bağlanma

Sadece serbest ilaç aktif

Atılım

Böbrek, Karaciğer

Antibiyotik	Çözünürlük	Proteine Bağlanma	Atılım
Beta-laktamlar	Hidrofilik	Düşük-orta*	Böbrek
Vankomisin	Hidrofilik	Orta	Böbrek
Florokinolonlar	Lipofilik	Düşük-orta	Böbrek**
Aminoglikozidler	Hidrofilik	Düşük	Böbrek

*: Sefazolin, seftriakson, ertapenem, nafsilin

** : Moksifloksasin

İnfeksiyon Bölgesine Geçiş???

Bölge	Sorun	Çözüm
Kan Dolaşımı:	Artmış Vd, artmış klirens	Yükleme dozu Sık dozlama
Akciğer:	Azalmış geçiş	Yüksek doz
Yumuşak Doku:	Bölgeye bağlı geçiş	Yüksek doz
Kemik:	Azalmış geçiş	Yüksek doz, Uzun tdv süresi
Sinir Sistemi:	Azalmış geçiş	Yüksek doz

Akciğer:

Alveol epitelini döşeyen sıvı (ELF) ye geçen miktar/plazma oranı:

Seftazidim: 0.21

Sefepim: 1.04

Piperasilin: 0.50

Tazobaktam: 0.65-1.21

Ertapenem: 0.30

İmipenem: 0.44

Meropenem: 0.25 (hastalarda) 0.65 (sağlıklı deneklerde)

Vankomisin: 0.18- 0.50

Florokinolonlar: >1

AGA: değişken (ilk 6 saatte:<1, 6 saat sonra >1)

Yumuşak Doku

İntertsitisyel sıvıya geçen miktar önemli

Çözünürlük belirleyici (hidrofilik vs lipofilik)

Yağ dokusu oranı $\uparrow \Rightarrow V_d \uparrow$, lipofilik ajanların konsantrasyonu $\downarrow$

Kemik

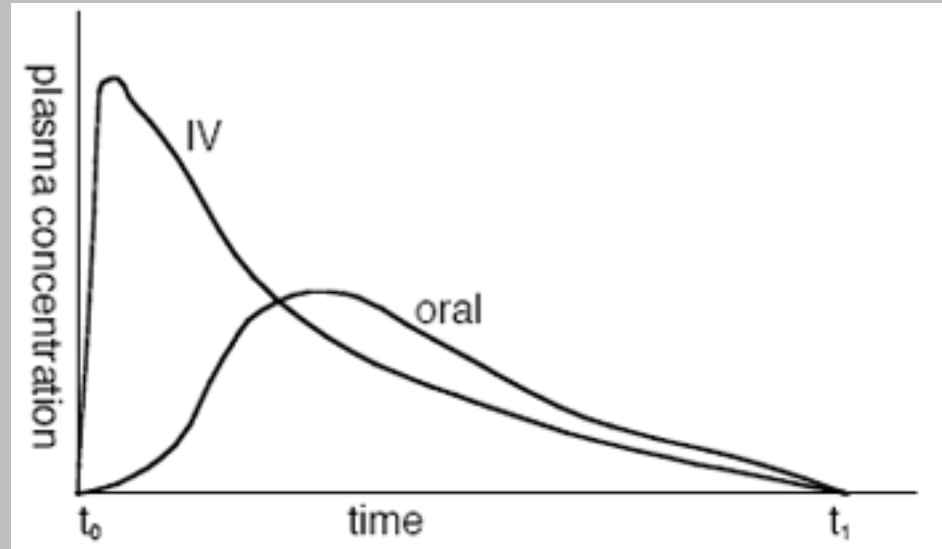
Lipofilik ajanların geçişi iyi

Siprofloksasin 0.35, levofloksasin 0.75

Hidrofilik ajanların geçişi kötü

Beta-laktamlar 0.1-0.3

Farmakokinetik



$$T_{1/2} = \frac{0.693 \times V_d}{CL}$$

Klirens arttıkça AB yarı ömrü kısalır

Dağılım hacmi arttıkça AB yarı ömrü uzar

Dağılım hacmi arttıkça C_{max} azalır

Hidrofilik Antibiyotikler

Düşük Vd
Böbrekten atılım
Düşük hücre içi
penetrasyon



Aminoglikozitler
Beta-laktamlar
Linezolid
Glikopeptidler
Daptomisin
Kolistin

Lipofilik Antibiyotikler

Yüksek Vd
KC'den atılım
Yüksek hücre içi
penetrasyon



Kinolonlar
Makrolidler
Linkozamidler
Tetrasiklinler
Tigesiklin
Metronidazol

Dağılım Hacmi (Vd):

İlacın vücuda verildikten sonra dağıldığı düşünül­düğü teorik bölme

Hidrofilik ilaçlarda küçük, lipofilik ilaçlarda geniş­tir.

Septik şokta artar (kapiller kaçak, sıvı resüsitasyonu)

Obezitede ($VKİ >30$ veya $IVA \times 1.2$) artar

Hidrofilik ilaçlarda kiloya göre doz ayarı gerekir:

- AGA'ler için ADHA [$IVA + 0.4 (TVA - IVA)$]
- Daptomisin ve beta-laktamlar için YVA veya IVA
 $IVA = 45.4 + [0.89 (\text{boy} - 152.4)]$ (erkekse $+4.5$)
 $YVA = \text{Erkek: } (9270 \times TVA) / [6680 + (216 \times VKİ)]$
 $\text{Kadın: } (9270 \times TVA) / [8780 + (244 \times VKİ)]$
- Vankomisin için TVA

Dağılım Hacmi (Vd) Artar:

Kapiller kaçak
Vazodilatasyon
Hipoalbuminemi
Mekanik ventilasyon
Cerrahi drenler
Yanık
Plazmaferez vb.
Agresif sıvı tdv.

Hidrofilik ilaçların plazma
düzeyi düşer

Lipofilik ilaçların plazma
düzeyi değişmez

Çözüm:

Yükleme dozu
Kiloya göre doz ayarlaması

Proteine Bağlanma:

Etki gösteren: Serbest ilaç

Proteine bağlanma ↑ atılım/temizlenme azalır,
Vd azalır
 $T_{1/2}$ uzar

Hipoalbuminemi (< 2,5 g/dl): Yetersiz düzey

Ertapenem, Seftriakson, Daptomisin, Teikoplanin

Çözüm:

Yükleme dozu

Doz sıklığının artırılması

Sürekli/uzamış infüzyon

Düzenli takibi yapılması

Atılım/Temizlenme (Klirens)-1

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin derecesini belirlemek zor!

Kreatinin Klirensi: 1dk'da kreatininden temizlenen plazma hacmi

Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı:

Cockroft-Gault

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

Ölçülen Glomerüler Filtrasyon Hızı

Tübüler Fonksiyonlar :

Beta-laktamlar: tübüler sekresyon

Flukonazol: tübüler reabsorbsiyon

Renal replasman tedavileri:

Çok bilinmeyenli denklemler

Atılım/Temizlenme (Klirens)-2

Artmış renal atılım (ARA):

Kreatinin klirensi $>130 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$

YBÜ hastalarının %50'sinde ARA görülebilir (travma >85)

Akut lösemi, Travma, Hiperdinamik Şok, Vazoaktif ilaçlar,

Sıvı tdv, Major cerrahi

Süre bağımlı Ab'ler çok etkilenir

Çözüm:

Dozu artırmak

Doz sıklığını artırmak

Uzamış/sürekli infüzyon

Düzey takibi yapmak

8 saatlik idrarda kreatinin klirensi ölçümü yapmak

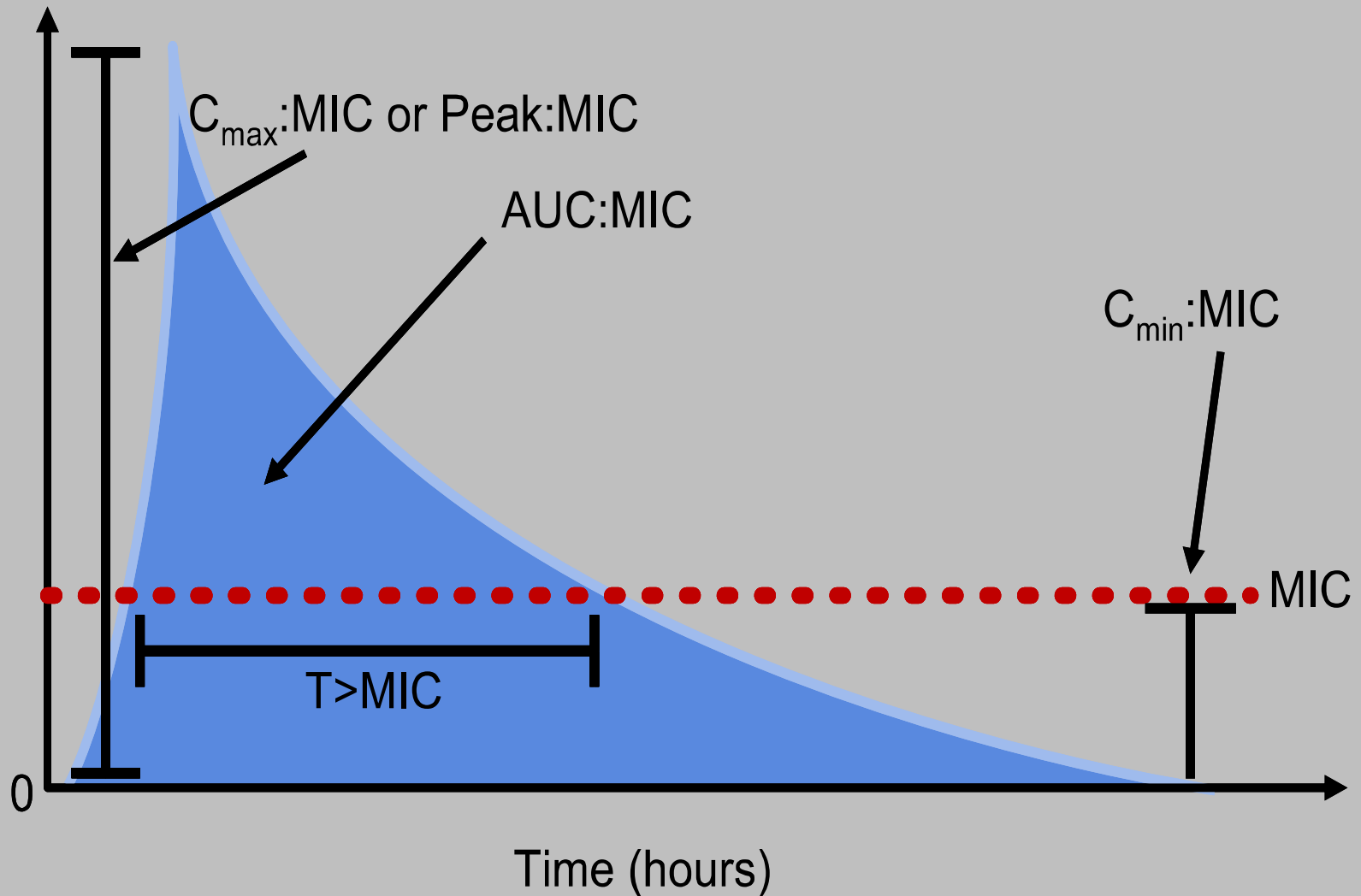
Farmakodinamik

Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK):

- ☹ İnvitro belirlenir
- ☹ Statik bir parametredir
- ☹ Öldürücü etkiyi göstermez
- ☹ 18-24 saat sonundaki durumu gösterir
- ☹ Antibiyotik sonrası etkiyi göstermez

Farmakodinamik

Concentration



$C_{\max}$ / MİK

Florokinolonlar
Aminoglikozitler
Metronidazol
Telitromisin
Daptomisin
Q/D

T / MİK

Penisilinler
Sefalosporinler
Aztreonam
Karbapenemler
Vankomisin
Eritromisin
Klaritromisin
Linezolid
Tigesiklin
Doksisiklin
Klindamisin

AUC / MİK

Florokinolonlar
Vankomisin
Tigesiklin
Aminoglikozitler
Azitromisin
Linezolid
Tetrasiklinler
Q/D

Belirleyici Olan MİK ?

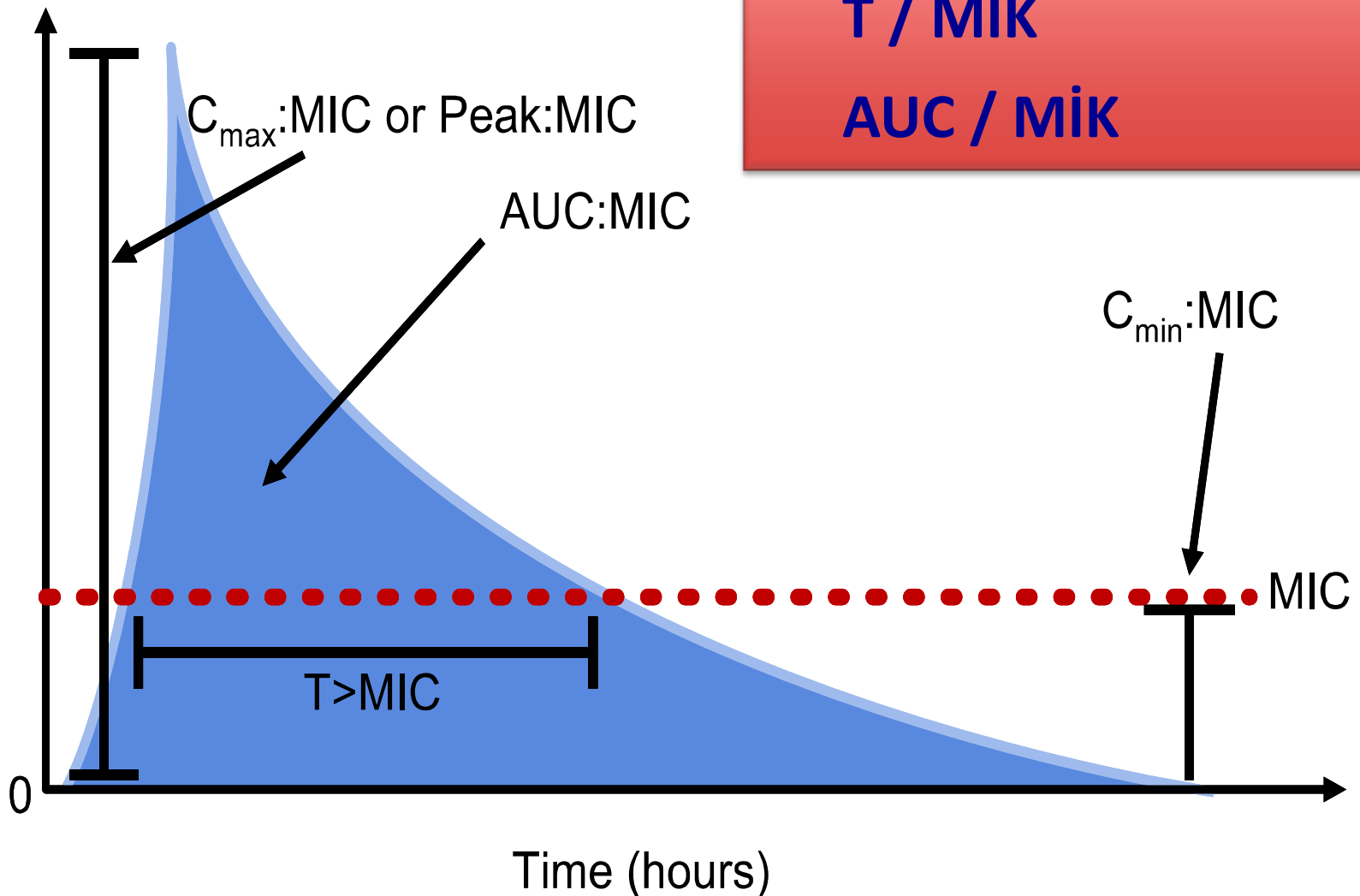
FD PARAMETRELER

$C_{\max}$ / MİK

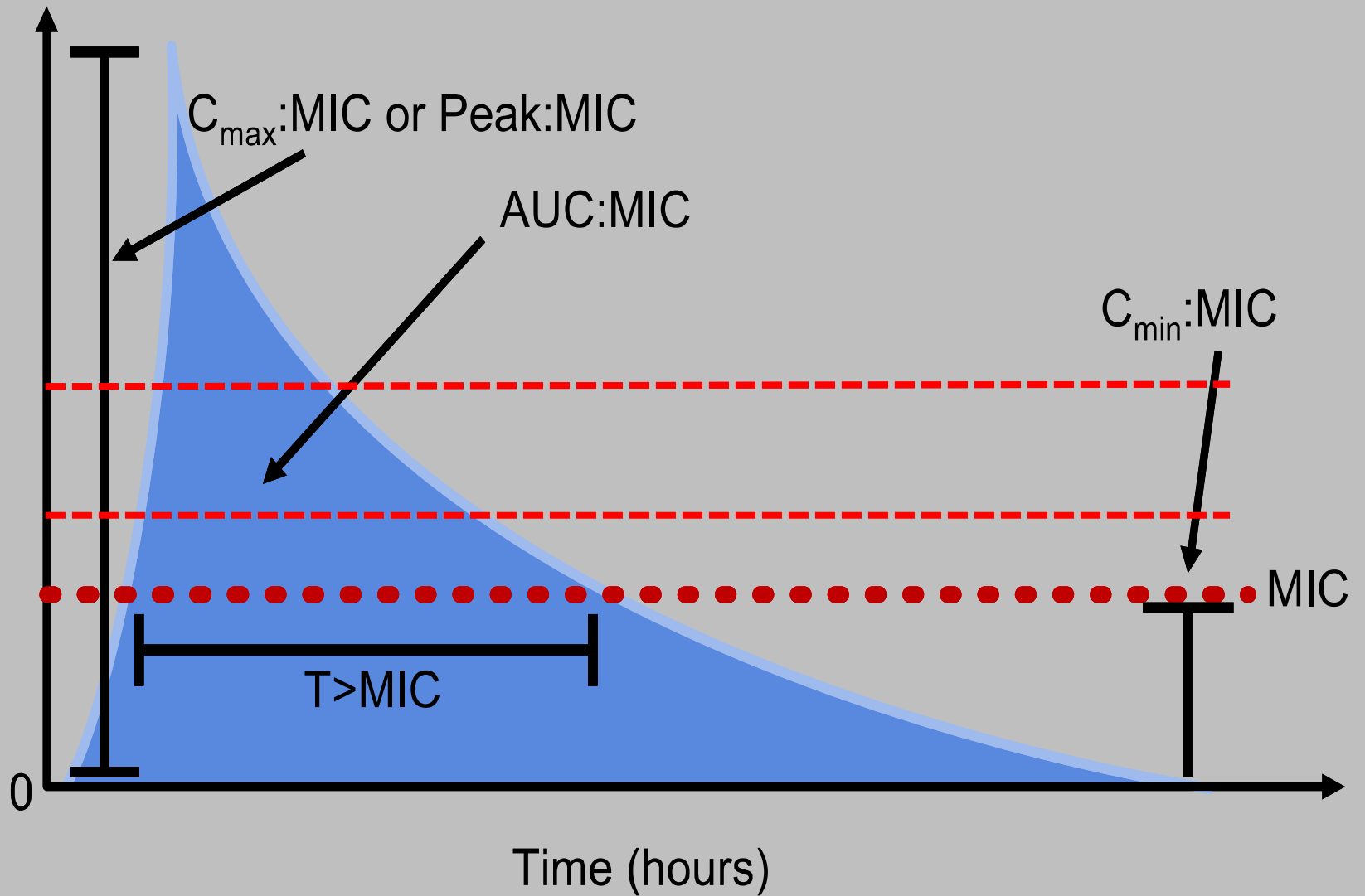
T / MİK

AUC / MİK

Concentration



Concentration



Antibiyotik Sonrası Etki

Antibiyotik etkin konsantrasyonun altına düştükten sonra belli bir süre mikroorganizmanın çoğalmaya başlayamaması (etkinin devam etmesi)

Protein veya nükleik asit sentezini engelleyen AB'lerde daha uzun

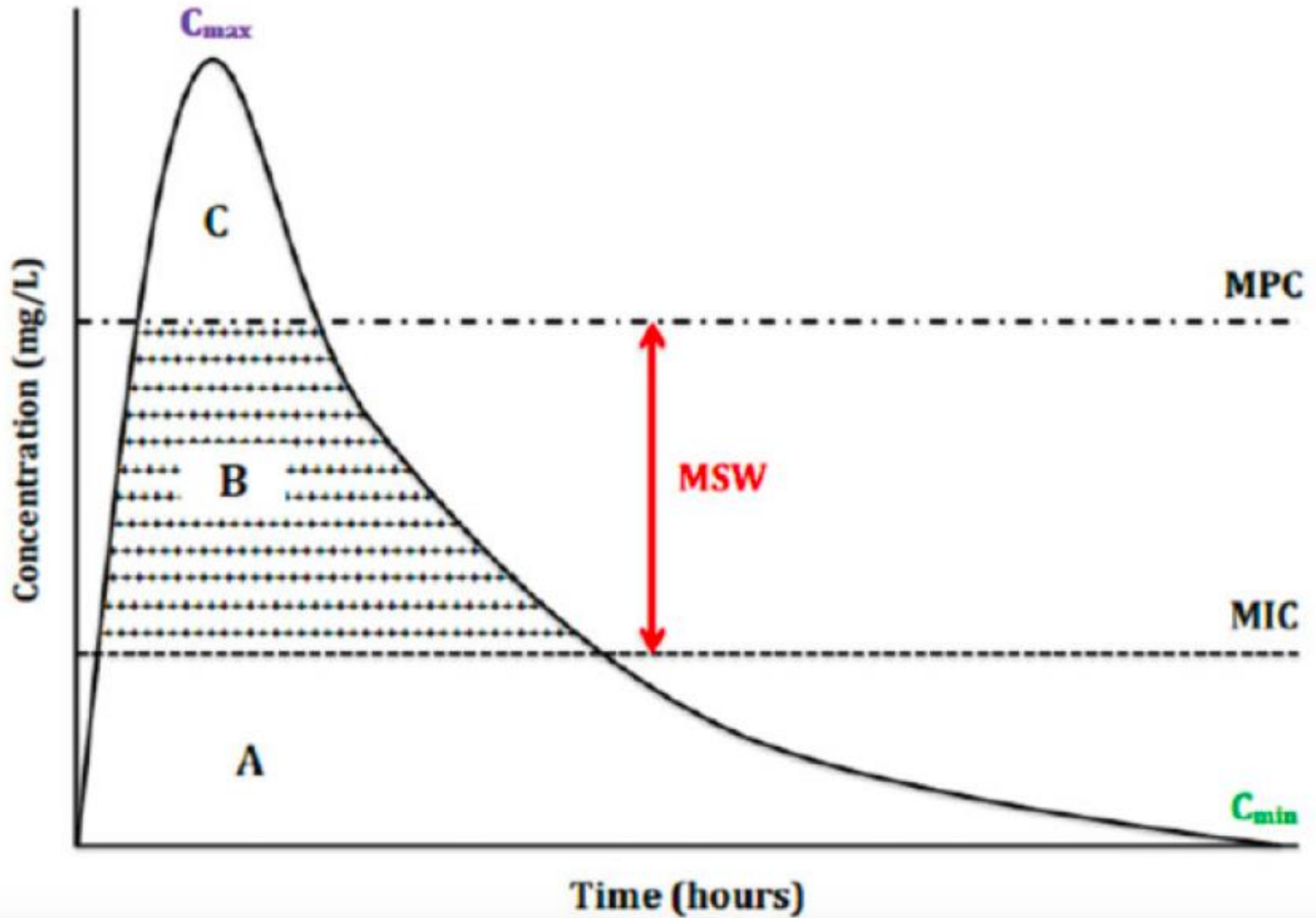
Gram (+) Bakteriler: 1-5 saat

Beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozitler, kinolonlar

Gram (-) Bakteriler: 1-13 saat

Kinolonlar, aminoglikozitler, karbapenemler (2-4 s)

Direnç önleyici konsantrasyon



Sık kullanılan antibiyotiklerin ideal FK/FD değerleri

Antibiyotik	FK/FD Parametre	İdeal Değer
Penisilinler	T/MİK (%)	50-60
Sefalosporinler	T/MİK (%)	60-70
Karbapenemler	T/MİK (%)	40-50
Aminoglikozidler	C max/MİK	10
Kinolonlar	AUC/MİK	125 (Gram negatif bakteriler) 25-35 (Gram pozitif bakteriler)
Kinolonlar	C max/MİK	8-10
Tetrasiklinler	AUC/MİK	25
Vankomisin	AUC/MİK	400
Teikoplanin	C min/MİK	>10 ağır infeksiyon >20 derin yerleşimli infeksiyon
Klaritromisin	AUC/MİK	25
Azitromisin	AUC/MİK	25
Daptomisin	AUC/MİK	666
Tigesiklin	AUC/MİK	17.9
Linezolid	AUC/MİK	100
Kolistin	AUC/MİK	27.6-45.9

Ağır hastalarda ampirik antibiyotik doz ve uygulama önerileri (1):

Intensive Care Med 2013;39:2070-82

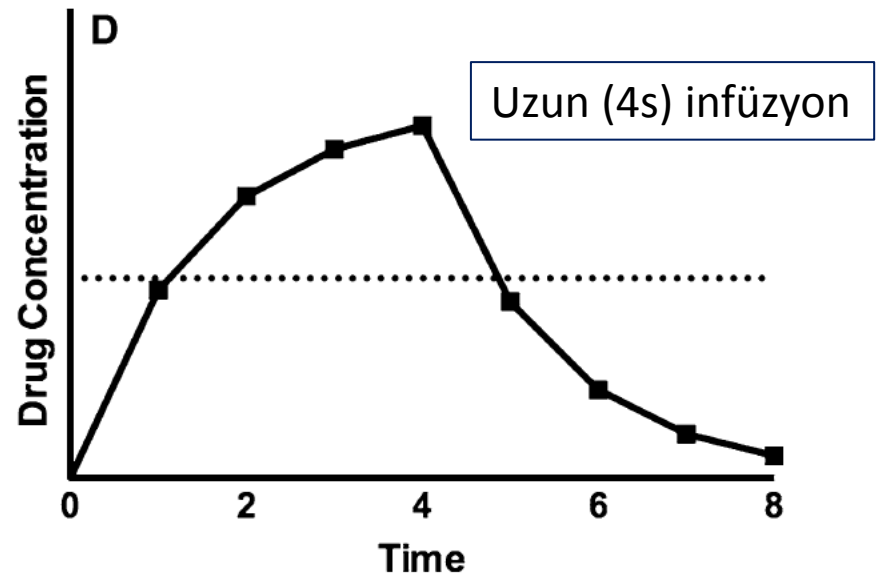
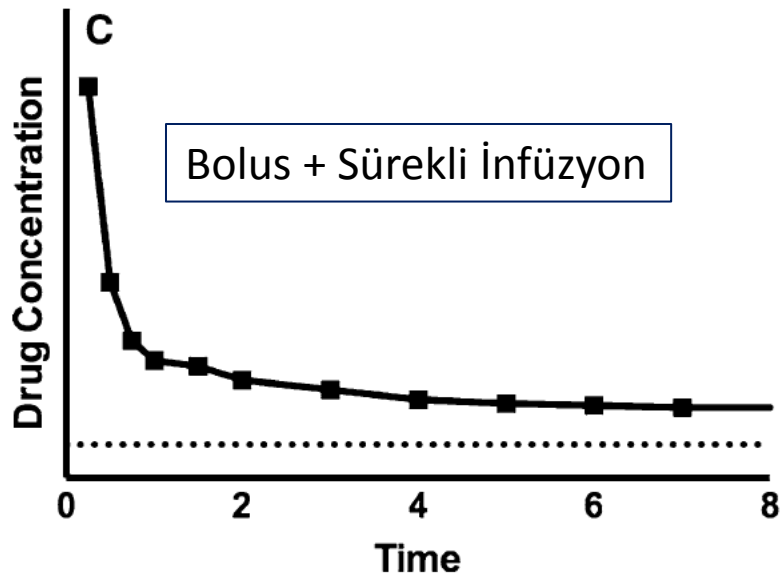
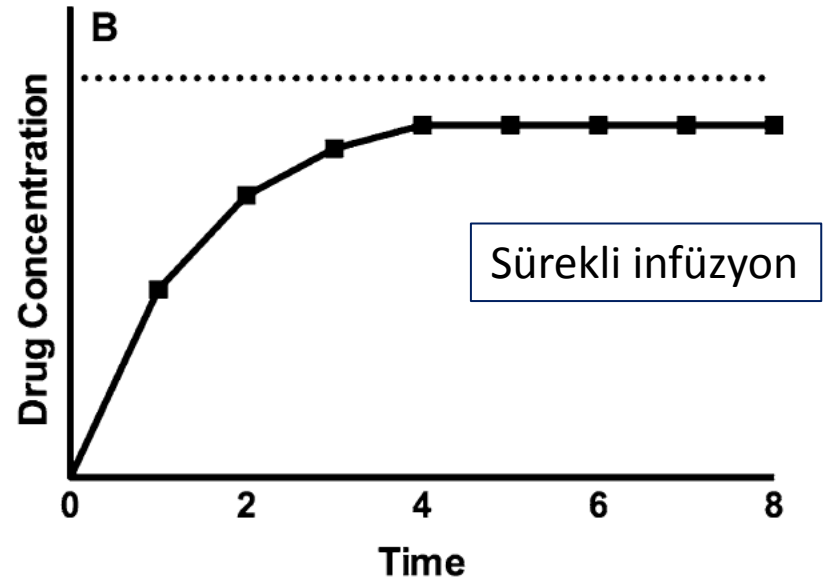
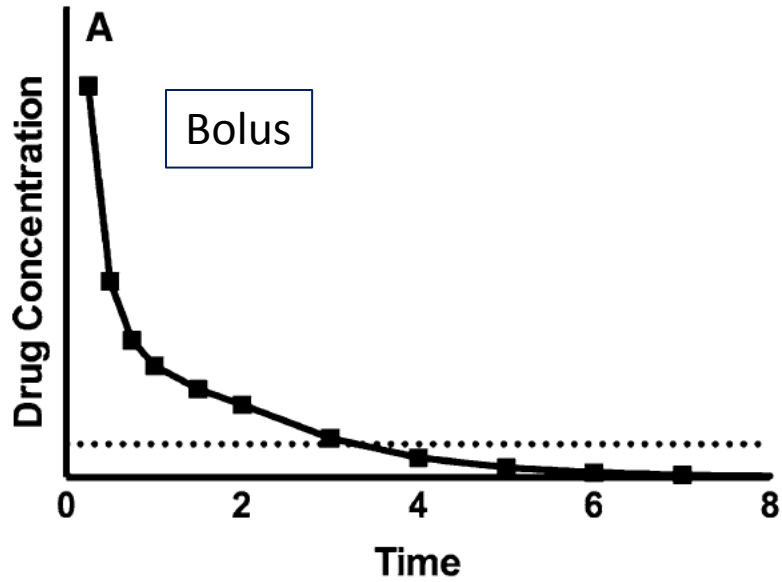
Glikopeptidler Vankomisin 35 (25-30) mg/kg (TVA) yükleme,
30 mg/kg/gün sürekli infüzyon (2x20mg/kg)
Teikoplanin 12 mg/kg 12 saatte bir üç kez
6-12 mg/kg/gün

*Düzyey takibi ile doz ayarlaması yapılmalı

Beta-Laktamlar	Amoksisilin	4-6 x 2gr (8-12 gr)
	Seftriakson	2 x 1 gr (SSS inf 2 x 2 gr)
	Sefepim	3 x 2 gr
	Seftazidim	3-4 x 2 gr
	Pip-Taz	4-6 x 4.5 gr
	Ertapenem	2 x 1 gr
	İmipenem	3-4 x 0.5-1 gr
	Meropenem	3-4 x 1 gr (SSS inf 3-4 x 2 gr)

*ağır olgularda sürekli infüzyon tercih edilmeli

İLK DOZ KISA İNFÜZYON veya YAVAŞ BOLUS VERİLMELİ



Personelin eğitimi (infüzyon setinin yıkanması vb)

Bir damar yolunun bu işe ayrılması

İlacın stabilitesi

Crit Care Clin 27 (2011) 77–93

Table 1
Room temperature and refrigerator stability of commonly used beta-lactam antibiotics

Antibiotic	Concentration	Room Temperature (h) (25° C)	Refrigerated (d) (4° C–5° C)
Ampicillin	<30 mg/mL	8	3
Cefepime	<280 mg/mL	24	7
Ceftazidime	20 mg/mL	24	7
Ceftriaxone	100 mg/mL	72	10
Doripenem	20 mg/mL	24	10
Imipenem	5 mg/mL	4	1
Meropenem	20 mg/mL	4	1
Nafcillin	40 mg/mL	24	4
Oxacillin	100 mg/mL	24	3
Penicillin G	500,000 units/mL	24	7
Piperacillin-tazobactam	20 mg/mL	24	7

Ağır hastalarda ampirik antibiyotik doz ve uygulama önerileri (2):

Intensive Care Med 2013;39:2070-82

Aminoglikozitler	Gentamisin	7 mg/kg (ADHA) 24 saatte bir
	Amikasin	30 mg/kg (ADHA) 24 saatte bir
Florokinolonlar	Siprofloksasin	3 x 400 mg
	Levofloksasin	1 x 750-1000 mg
	Moksifloksasin	1 x 400 mg
Diğer Ab'ler	Linezolid	2 x 600 mg
	Daptomisin	8-12 mg/kg/gün (TVA)
	Klindamisin	3 x 600-900 mg/gün
	Tigesiklin	1 x 100-200 mg yükleme 2 x 50-100 mg idame
	Kolistin	300-480 mg yükleme 3 x 100-150 mg idame

