

Enoksasin ve Klinik Kullanımı

Halit Özsüt

Ülkemizde yakın geçmişte klinik kullanıma sunulan enoksasin, ilk fluorokinolon türevlerinden biridir. Tüm fluoro-kinolonlar gibi enoksasin de bisiklik bir halkadan ibarettir, diğer kinolonlardan yapısal olarak farkı 8. pozisyonda ilave bir azot atomu içermesidir (1). Yapısı ilk olarak klinik kullanıma giren nalidiksik aside benzer.

Etki Mekanizması

Enoksasin diğer kinolonlar gibi bakteri sitoplazmasında bulunan DNA-giraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Bu nedenle enoksasin ile karşılaşan bakteriler bölünemez, anormal şekilde uzayarak ölür.

Direnç Gelişimi

Enoksasin'e direnç gelişimi yapı olarak benzemesine karşılık, nalidiksik aside göre oldukça yavaş ve düşük orandadır. Direnç gelişimine girazlara afinityenin azalması ve hücre duvarındaki proteinlerin bir kısmının kaybına bağlı olarak, hücre duvarının enoksasin'e geçirgenliğinin azalması neden olur. Plazmid aracılığıyla direnç gelişimi olmaz. Enoksasin ile diğer fluorokinolonlar arasında çapraz direnç oluşabilir.

Etki Spektrumu

Enoksasin geniş spektrumlu bir antimikrobik ajandır (2,3). Enterik patojenlerin tümü oldukça düşük konsantrasyonlarda enoksasin tarafından inhibe edilir. Ayrıca tüm *Salmonella* ve *Shigella* türleri enoksasin'e duyarlıdır. Siprofloksasin kadar olmasa da, enoksasin *Pseudomonas aeruginosa*'ya da etkilidir. Enoksasin alt solunum yolu patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella* türlerini oldukça düşük konsantrasyonlarda inhibe eder (4). *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis* çok düşük MİK değerlerinde enoksasin'e duyarlıdır. Duyarlı olmalarına karşın ağır stafilokok infeksiyonlarında enoksasin'in klinik etkinliğine güvenilemez. Streptokoklar, pnömokoklar ve enterokoklar enoksasin'e çok düşük oranlarda duyarlı veya dirençlidir. Enoksasin *Bacteroides fragilis*'i de kapsayacak şekilde tüm anaeroplara etkisizdir. Bu nedenle anaerob bakteri infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır (Tablo 1).

Farmakokinetik Özellikler

Enoksasin hem oral hem de parenteral olarak kullanılabilen bir fluorokinolondur. En yavaş emilen kinolondur. Oral yolla alındıktan sonra 0.5-3 saat içinde en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır. Biyoyararlanımı % 89 kadardır ve doza bağımlı değildir. Besinlerle birlikte alınması emilimini değiştirmez. Mineral içeren antasidlerle birlikte alındığında erimeyen kompleks oluşturduğundan emilimi azalır. Sadece karbonhidratlar maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresini biraz uzatabilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük-

Tablo 1. Enoksasin'in Etki Spektrumu

MİK < 1 µg/ml	MİK 1 µg/ml	MİK > 1 µg/ml
<i>E. coli</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>S. marcescens</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>M. tuberculosis</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>Enterobacter</i> spp.		<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.		<i>S. epidermidis</i>
<i>Shigella</i> spp.		<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Proteus</i> spp.		<i>Streptococcus</i>
<i>M. morgani</i>		(grup A ve B)
<i>Citrobacter</i> spp.		<i>S. pneumoniae</i>
<i>H. influenzae</i>		<i>B. fragilis</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>		<i>B. melaninogenicus</i>
<i>N. meningitidis</i>		<i>Peptostreptococcus</i>
<i>L. pneumophila</i>		<i>Clostridium</i> spp.

tür. En çok % 35 oranında bağlanır. Bu nedenle damardışı ve doku içi sıvılara iyi bir dağılım gösterir. Enoksasin'in yarı ömrü 4-6 saattir ve günde 2 doz kullanımına olanak sağlar (5) (Tablo 2). Molekül yapısı küçük olduğundan dokulara geçişi kolay olur ve vücut dokularına dağılımı oldukça iyidir. Plevra ve beyin-omurilik sıvıları dışında tüm vücut sıvı ve dokularında değişik yoğunluklarda bulunur (6) (Tablo 3).

Plazma konsantrasyonları IV ve oral kullanımda önemli farklılık göstermez; 65 yaşın üzerindeki kişilerde plazma konsantrasyonları ve dağılım hacmi biraz yükselir, fakat doz ayarlaması gerektirmez. % 61'i değişmeden, % 15'i aktif metabolit olarak idrarla atılır. İdrarda da tüm üropatojenlerin MİK düzeyinin çok üzerindeki konsantrasyonlarda bulunur. Enoksasin'in atılımı filtrasyon veya aktif tübül sekresyonla olur.

Klinik Kullanım

Üriner sistem infeksiyonları: Enoksasin çok düşük MİK değerlerinde sık rastlanan üropatojenlerin % 95'ini inhibe eder. Bu nedenle diğer kinolonlar gibi üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde çok etkili bir ajandır (7). Yapılan değişik çalışmalarda klinik etkinlik % 87-100 olarak bildirilmiştir.

Gastrointestinal infeksiyonlar: Enoksasin akut bakteriyel diyare tedavisinde çok etkilidir. Ampisilin, kotrimoksazol ve kloramfenikol'e dirençli suşları eradike edebileceği bildirilmiştir (8).

Cinsel temasla bulaşan infeksiyonlar: 400 mg tek doz enoksasin nonkomplike gonore, 1200 mg tek doz enoksasin yumuşak şankr tedavisi için yeterlidir (9,10).

Solunum yolu infeksiyonları: Enoksasin alkolik, diyabetik vb. hastaların toplumda edindikleri veya nozokomiyal olarak ortaya çıkan Gram-negatif çomak pnömoneilerinde kullanılabilir. Kistik fibrozlu hastaların *P.aeruginosa*'ya bağlı alt solunum yolu infeksiyonlarında enoksasin ile etkili tedavi sağlanabilmektedir, fakat tedavi sırasında nüks görülebilir (4,11).

Diğer infeksiyonlarda enoksasin kullanımını konusunda daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Tablo 2. Enoksasin'in Farmakolojik Özellikleri

C _{max} (mg/L).....	2-3
Yarı ömür (saat).....	4-6
Proteine bağlanma.....	% 35
Biyoyararlanım.....	% 89
Dağılım hacmi (Vd-litre).....	190
AUC (mg/L-S).....	16-25
Atılım (idrara).....	% 65-70
Biyotransformasyon.....	% 7-15

Kontrindikasyonlar

Enoksasin gebe ve laktasyon dönemindeki kadınlarda, pediyatrik yaş grubundaki hastalarda ve epilepsisi olanlarda kullanılmamalıdır.

İstenmeyen Etkiler

Enoksasin iyi tolere edilen bir ajandır. İstenmeyen etki görülme sıklığı oldukça düşük oranlardadır (% 1-2). En sık görülen istenmeyen etkiler bulantı, kusma ve karın ağrısıdır.

Dozaj ve Uygulama

Enoksasin oral ve IV kullanılabilir. Ülkemizde sadece oral (Enoksetin 400 mg tablet) şekli piyasaya verilmiştir. Enoksasin'in doz aralığı 12 saattir. Günde 2 kez 400-600 mg olarak uygulanmalıdır. Kreatinin klirensi 20 ml/dakikanın altına inmedikçe böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

İlaç Etkileşimleri

Enoksasin teofilinin karaciğerdeki metabolizmasını yavaşlatarak serum düzeyini yükseltir (12). Kafeinin atılımını geciktirir. Magnezyum ve alüminyum içeren antasidler enoksasin'in emilimini ve biyoyararlanımını % 50-73 oranlarında azaltır. Ranitidin az da olsa enoksasin'in biyoyararlanımını azaltır. Enoksasin, karaciğerdeki metabolizmasını yavaşlatarak varfarin'in klirensini ve glibenklamid'in biyoyararlanımını da azaltır. Enoksasin ile birlikte fenbufen gibi bir nonsteroid ajan kullanımı konvülsiyon eşliğini düşürebilir.

Kaynaklar

1. Özsüt H. Kinolonlar (1. kısım: Farmakolojik özellikler ve in vitro aktivite). *Türk İlaç Tedavi Derg* 1992; 5: 82-8.

Tablo 3. Enoksasin'in Vücut Sıvılarına ve Dokulara Dağılımı

Tükürük.....	+++
Bronş sekresyonu.....	++++
Plevra sıvısı.....	-
Nazal sekresyon.....	++++
Ter.....	++
Beyin-omurilik sıvısı.....	-
Prostat sekresyonu.....	++
Ejakülât.....	++++
Akciğer dokuları.....	+++++
Böbrek dokuları.....	++++
Kemik.....	++
Deri.....	++++
Kas.....	++++
Yağ.....	+++
Kalp.....	++++

2. Chin NX, Neu HC. In vitro activity of enoxacin, a quinolone carboxylic acid, compared with those of norfloxacin, new beta-lactams, aminoglycosides and trimethoprim. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24: 754-63.
3. Heifetz CL, Bien PA, Cohen MA, et al. Enoxacin: In-vitro and animal evaluation as a parenteral and oral agent against hospital bacterial isolates. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 105-11.
4. Wijnands WJA, van Griethuysen AJA, Vree TB, van Klíngeren B, van Herwaarden CLA. Enoxacin in lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18: 719-27.
5. Chang T, Black A, Dunky A, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral enoxacin in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl B): 49-56.
6. Wise R, Lockey R, Webberly M, Adhami N. The pharmacokinetics and tissue penetration of enoxacin and norfloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 (Suppl C): 75-81.
7. Thomas MG, Ellis-Pegler RB. Enoxacin treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 759-63.
8. De Mol P, Mets T, Lagasse R, et al. Treatment of bacillary dysentery: a comparison between enoxacin and nalidixic acid. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19: 695-8.
9. van der Willigen AG, van der Hoek JCS, Wagenvoort JHT, et al. Comparative double-blind study of 200- and 400 mg enoxacin given orally in the treatment of acute uncomplicated urethral gonorrhoea in males. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 535-8.
10. Siboulet A, Bohbot JM, Catalan F. Enoxacin in the treatment of sexually transmitted diseases. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 (Suppl B): 119-24.
11. Miller MG, Ghoneim AT, Littlewood JM. Use of enoxacin in a patient with cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1: 646.
12. Wijnands WJA, Vree TB, Van Herwaarden A. Enoxacin decreases the clearance of theophylline in man. *B J Clin Pharmacol* 1985; 20: 583-8.