

# ASPECTE DE FARMACOCINETICĂ PRIVIND PRODUSUL AUGMENTIN BIS

E. Manolescu\*

## REZUMAT

Sunt prezentate aspectele farmacocinetice privind asocierea amoxicilină + clavulanat comparativ între formula 7/1 x 2/zi (Augmentin bis) și formula 4/1 x 3/zi (Augmentin). Rezultă avantajele formulei bis mai ales în condițiile terapiei pediatrice.

**Cuvinte cheie:** Augmentin bis, farmacocinetică.

Asocierea amoxicilină + clavulanat (preparatul Augmentin) a fost introdus în terapeutică în Europa în 1981 și în Statele Unite în 1984. Produsul a fost larg utilizat în patologia infecțioasă atât la adult cât și la copil.

În prezent terapia cu antibiotice este confruntată cu apariția din ce în ce mai frecventă a rezistenței bacteriene față de diverși agenți antibacterieni. Unele antibiotice betalactaminice sunt frecvent ineficace ca urmare a producerii de către bacterii a enzimelor inactivatoare, respectiv beta-lactamazele. Rezistența bacteriană față de antibiotice ridică probleme importante în terapeutică. Astfel, ca urmare a apariției rezistenței unele antibiotice inițial active, s-au devalorizat, uneori precoce, devenind ineficiente în tratamentul diverselor infecții. Rezolvarea acestui impas terapeutic constă de obicei în utilizarea de noi antibiotice care, însă sunt în general mai scumpe, nesigure, eventual cu efecte adverse mai importante.

O altă modalitate eficientă și avantajoasă sub aspect

## ABSTRACT

### Pharmacokinetic aspects of Augmentin bis

The pharmacokinetic aspects of the amoxicillin - clavulonic association, including a comparison between the Augmentin bis formula (7/1 x b.i.d) and the Augmentin formula (4/1 x t.i.d.) are presented.

It results the advantages of the Augmentin bis formula, especially in pediatric conditions.

terapeutic și economic o constituie asocierea fixă de substanțe care permit protecția unor antibiotice betalactamice față de acțiunea betalactamazelor. Astfel amoxicilina, un antibiotic cu spectru larg și cu numeroase avantaje poate fi protejată de efectul inhibitor al betalactamazelor prin asocierea cu acid clavulanic. Acesta este tot o betalactamină, practic lipsit de efecte antibacteriene, având însă o afinitate mare față de betalactamaze pe care le fixează într-un complex inactiv, realizând astfel o protecție a amoxicilinei. Acidul clavulanic se comportă astfel cu un partener "sinucigaș" care permite amoxicilinei să acționeze și în cazul germenilor producători de betalactamază. S-a demonstrat că prezența acidului clavulanic la țintă este mai importantă pentru acțiunea antibacteriană comparativ cu variațiile în ritmul de administrare al amoxicilinei.

Spectrul antibacterian al Augmentinului cuprinde următoarele specii bacteriene: *Str. pneumoniae*, *Staph. aureus* meticilino sensibil, *H. influenzae*, *Mraxella catharalis*, *Coci anaerobi*, bacteroizi.

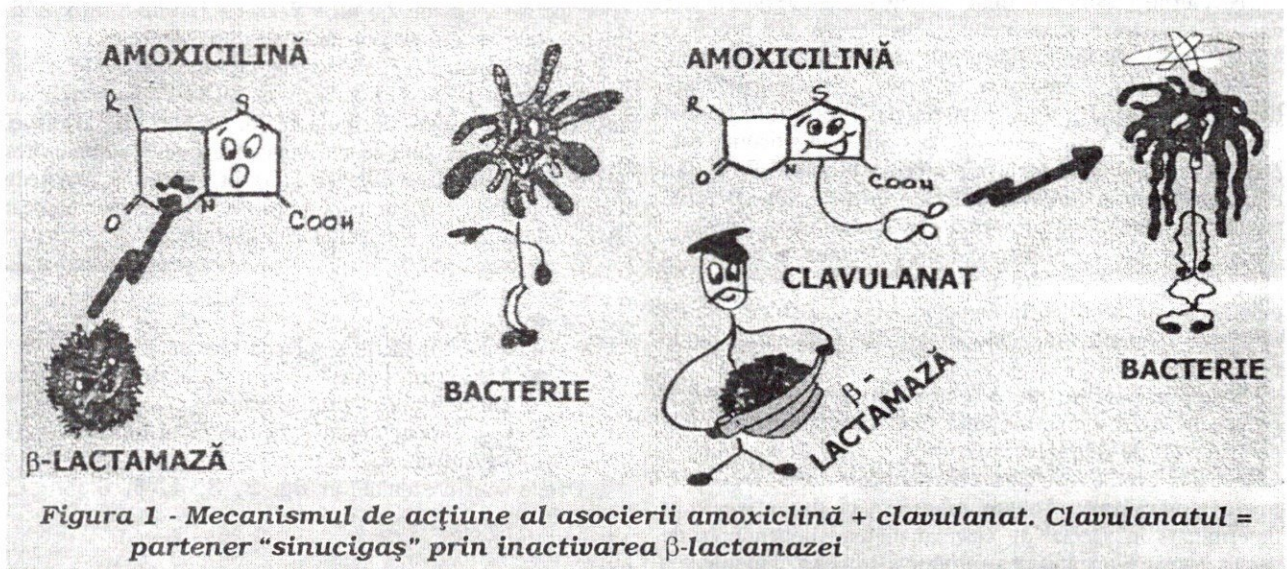


Figura 1 - Mecanismul de acțiune al asocierii amoxicilină + clavulanat. Clavulanatul = partener "sinucigaș" prin inactivarea β-lactamazei

\* Prof. Dr. Emanoil Manolescu - Catedra de Farmacologie U.M.F., Carol Davila, București

Sub aspect farmacocinetic amoxicilina și clavulanatul se comportă într-un mod similar atât în cazul administrării separate cât și în asociere. În tabelul I sunt prezentate principalele aspecte farmacocinetice ale celor 2 substanțe în

cazul administrării separate sau în asociere. Se constată că atât absorbția, eliminarea, concentrația maximă, timpul maxim,  $T_{1/2}$  și AUC (suprafața de sub curbă) sunt foarte apropiate.

**Tabelul I Farmacocinetica amoxicilinei și clavulanatului administrate separat sau sub forma preparatului combinat Augmentin**

Medicament	$K_a$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$K_d$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\text{mg/l}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g/h/ml}$ )
<b>AMOXICILINĂ</b>						
● Singură	0,028	0,014	8,2	1,3	0,88	19,4
● În combinație	0,025	0,013	8,0	1,3	0,98	20,4
<b>CLAVULANAT</b>						
● Singur	0,082	0,015	3,5	0,9	0,78	6,1
● În combinație	0,047	0,016	3,9	1,3	0,75	8,0

$K_a$  = constanta de absorbție;

$K_d$  = constanta de eliminare;

$C_{\text{max}}$  = concentrația maximă în ser determinată la timpul maxim;

$T_{1/2}$  = eliminare;

AUC = suprafața de sub curbă (Adam D. și colab.)

Augmentinul, respectiv cele două componente ale sale se caracterizează printr-o absorbție digestivă foarte bună, care nu este influențată de prezența alimentelor (și a produselor lactate). De asemenea absorbția nu este influențată de ranitidină. Diferite antiacide (hidroxidul de magneziu sau antiacide cu derivați de aluminiu) pot produce o ușoară întârziere a absorbției care însă este nesemnificativă sub aspect terapeutic.

Legarea de albuminele plasmatică 17% pentru amoxicilină, 20% pentru clavulanat nu are implicații în farmacocinetică semnificative clinic.

Distribuția tisulară este bună, în majoritatea țesuturilor (și la nivelul globului ocular), dar este redusă în L.C.R. Cele 2 componente ale Augmentinului traversează placenta și trec în secreția lactată.

Nivelurile plasmatică (înalte) sunt maxime la 1,5 ore de la administrare și se mențin active (peste 0,6 mg/l) la 4 ore. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 60 min.

Epurarea clavulanatului se face parțial prin metabolizare hepatică și parțial prin filtrare renală. Procentul eliminat urinar în formă activă este de 25 - 50%. Amoxicilina este epurată în majoritate urinar prin secreție tubulară. Procentul eliminat urinar în formă activă este de 60 - 90%. Datorită faptului că eliminarea urinară a clavulanatului se face prin filtrare, asociere cu probenecid nu determină o scădere a eliminării, spre deosebire de amoxicilină la care, datorită eliminării prin secreție, probenecidul poate reduce rata de epurare, respectiv mărește nivelurile plasmatică și le prelungește.

Reacțiile adverse ale Augmentinului sunt în general reduse și lipsite de importanță fiind comparabile cu cele determinate de administrarea orală a altor betalactamine. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele digestive; diaree, grețuri, vărsături. Aceste manifestări digestive sunt determinate în special de clavulanat, fiind dependente de doza acestuia. S-a arătat că se produc modificări în motilitatea duodenului și jejunului în special în timpul nopții. Reducerea dozei de clavulanat determină o scădere a manifestărilor digestive nedorite.

Inițial asocierea amoxicilină + clavulanat a fost în

proporție de 4/1 preparatul administrându-se de 3 ori pe zi (la fiecare 8 ore). Studii ulterioare au arătat că este mai avantajos să se folosească raportul de 7/1 cu administrări la fiecare 12 ore. Aceste 2 formule desemnate prescurtat Bis (bis în die respectiv asocierea 7/1) și TID (tris în die, respectiv asocierea 4/1).

Noul produs realizat de firma SmithKline-Beecham Augmentin bis sirop pentru copii conține 7 părți de amoxicilină la 1 parte clavulanat.

### Augmentin bis - sirop pentru copii

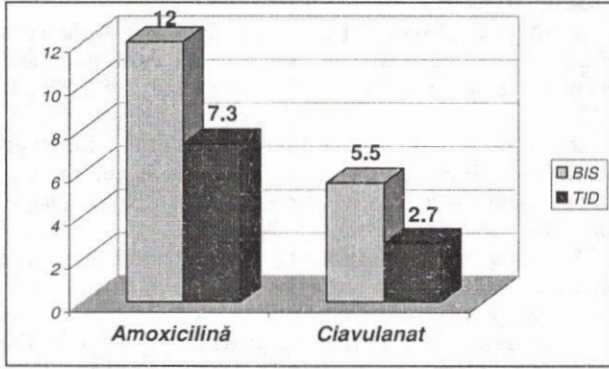
Preparatul are 457 mg/5 ml (amoxicilină 400 mg + Acid clavulonic 57 mg) și este indicat în special pentru copii între 2 ani - 12 ani. Posologia: 2 luni - 2 ani 0,15 ml/kg, de 2 ori pe zi; 2 - 6 ani: 2,5 ml x 2/zi; 7 - 12 ani: 5 ml x 2/zi. În infecțiile severe se pot da doze duble.

S-a demonstrat că eficacitatea terapeutică este egală între formula BES (7/1 x 2/zi) și TID (4/1 x 3/zi). Sub aspect farmacocinetic formula Bis are o serie de avantaje.

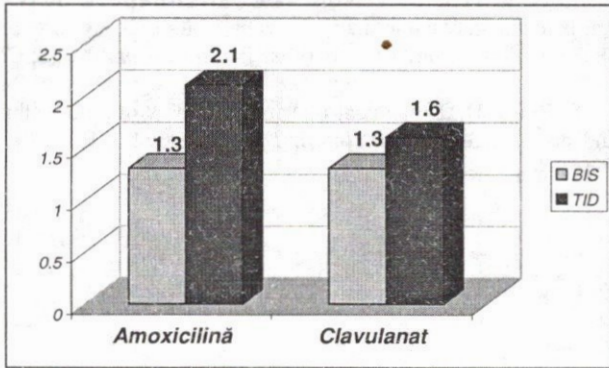
În acest sens sunt foarte sugestive datele comparative între cele 2 produse (Bis și TID) în condițiile stării de echilibru farmacocinetic la copii privind atât amoxicilina cât și clavulanatul. Au fost astfel considerate:

- $C_{\text{max}}$  (mg/l) (la  $T_{\text{max}}$ ) - concentrația maximă în plasmă la  $T_{\text{max}}$
- $T_{\text{max}}$  (ore)
- $T_{1/2}$  - timpul de semiviață plasmatic
- AUC ( $\mu\text{g/h/ml}$ ) - suprafața de sub curba concentrației - timp plasmatic.
- $T_{\text{min}}$  - concentrația serică minimă inhibitoare (1  $\mu\text{g/ml}$  amoxicilină)

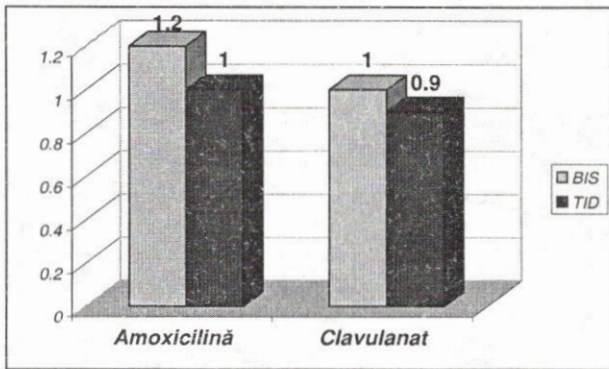
Datele sunt prezentate în fig. 2, 3, 4, 5, 6.



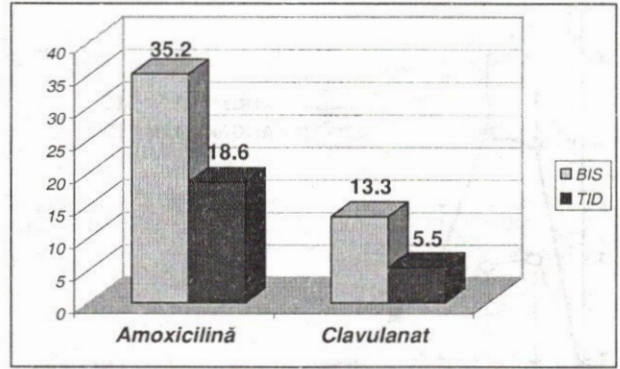
**Fig. 2.** - Concentrația maximă (mg/l) (la Tmax) a amoxicilinei și clavulanatului în condițiile stării de echilibru farmacocinetic la copii comparativ între formula Bis (7/1) și TID (4/1)



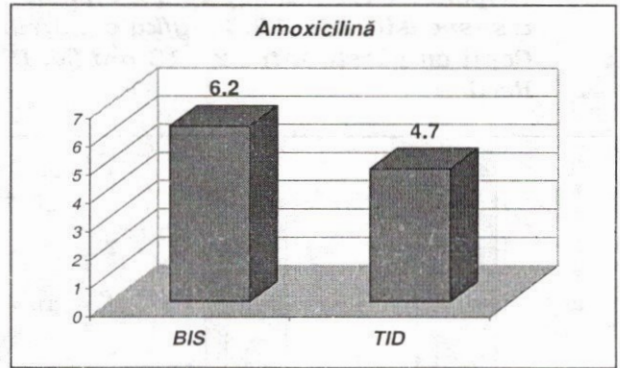
**Fig. 3** - Timp max (ore) al amoxicilinei și clavulanatului în condițiile stării de echilibru farmacocinetic la copii comparativ între formula Bis (7/1) și TID (4/1)



**Fig. 4** - T1/2 al amoxicilinei și clavulanatului în condițiile stării de echilibru farmacocinetic la copii comparativ între formula Bis (7/1) și TID (4/1)



**Fig. 5** - AUC (suprafața de sub curbă (μg/h/ml) a amoxicilinei și clavulanatului în condițiile stării de echilibru farmacocinetic între formula Bis (7/1) și TID (4/1)

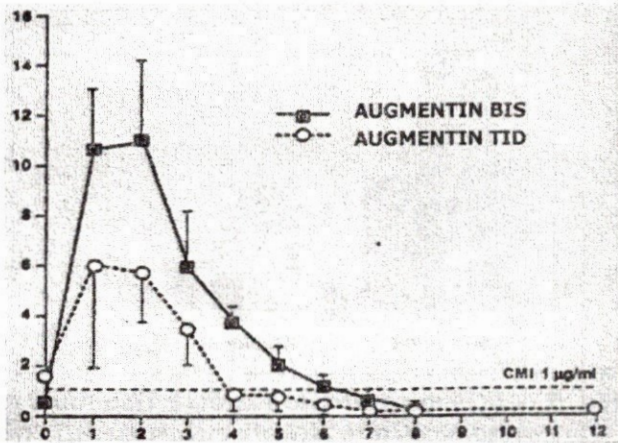


**Fig. 6** - Tmic (concentrația minimă activă) peste 1 μg/ml, ore a amoxicilinei în condițiile stării de echilibru farmacocinetic la copii comparativ între formula BIS (7/1) și TID (4/1)

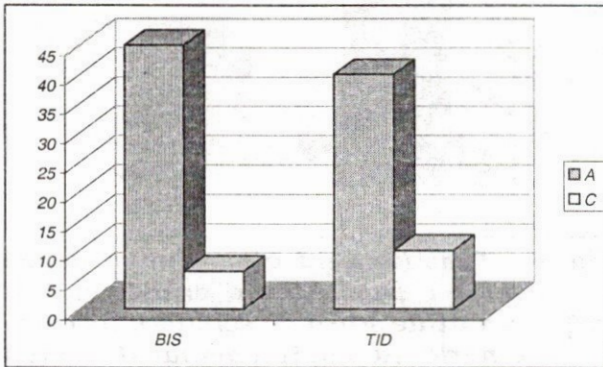
Din datele prezentate rezultă avantajele formulei Bis (7/1) x 2/zi respectiv concentrație maximă superioară Tmax mai scurt, T1/2 superior, suprafața de sub curbă mai mare și concentrația minimă activă mai mare.

Avantajele formulei Bis (7/1) x 2/zi pot fi rezumate astfel:

1. Avantajele farmacocinetice prezentate anterior ca și cele reprezentate în **fig. 7** din care rezultă obținerea de niveluri mai ridicate și mai de durată ale amoxicilinei.
2. Posologia zilnică a clavulanatului mai redusă în formula BIS fapt care determină o scădere a reacțiilor adverse digestive.
3. Complanța crescută cu urmare a administrării a 2 doze zilnice (dimineața și seara)



**Fig. 7. - Variațiile concentrației plasmatice de amoxicilină după administrarea suspensiei 7/1 (22 mg/kg c x 2/zi) sau a suspensiei 4/1 (13,3 mg/kg c x 3/zi). Copii cu vârste între 2 - 12 ani (M. D. Reed)**



**Fig. 8. - Avantajul dozei reduse de clavulanat în formula BIS**

**BIBLIOGRAFIE**

1. Adam D., Visser I.D., Koeppe P.: Pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanic acid administered alone and in combination. *Antimicrob. Agents Chemother* 1982; 22: 353 - 7
2. Craig W.A.: Interrelationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 22: 89 - 96
3. Craig W.A., Andes D.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in otitis media, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996; 15: 255 - 9
4. Drusano G.L.: Role of pharmacokinetics in the outcome of infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 289 - 97
5. Harrison C.J.: Perspectives on newer oral antimicrobials: what do they add? *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995; 14: 436 - 44
6. Klein J.O.: Antimicrobial therapy issues facing pediatricians, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995; 14: 415 - 9
7. Neu H.C., Wilson A.P., Gruneberg R.N.: Amoxicillin/clavulanic acid; a review of its efficacy in over 38.500 patients from 1979 to 1992. *J. Chemother.* 1993; 5: 67 - 93
8. Reed M.D.: Clinical pharmacokinetics of amoxicillin and clavulanate. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996, 15 (10): 949 - 954