

## CLARITROMICINA (KLACID) UN POSIBIL MEDICAMENT ANTITUBERCULOS?

*Fl.Mihălțan\*, Ruxandra Ulmeanu\*, R.Chiotan\**

Tuberculoza pulmonară cu *M. Hominis* înregistrează în multe țări din Europa de Est și Centrală o ofensivă care descumpănește rețelele de combatere ale tuberculozei. Aceste elemente se pot regăsi și în țara noastră unde după ce această boală a atins un vârf greu de prevăzut în urmă cu 15 ani, acum implementarea programului DOTS începe să-și demonstreze eficacitatea.

Toate aceste tendințe relativ recente ale unei boli cu consecințe încă nebănuite pe plan mondial, care se află departe de a fi eradicată, constituie o provocare și pentru industria farmaceutică. Competiția deschisă între tendința *M.Tuberculosis* de a se adapta și de a deveni polichimioresistent și industria farmaceutică de a crea noi derivați antituberculoși este deja câștigată de bacil care are și avantajul memorizării oricărui contact aleator cu produșii antituberculoși, al gafelor realizate prin subdozare sau noncompliance și al greșelilor de indicație sau de asociere. Pe de altă parte este recunoscut faptul că crearea unui nou produs antituberculos necesită ani lungi de experimentare in vitro și in vivo, costuri foarte mari (mult mai mari decât pentru antibioticele cu acțiune pe germeni nespecifici) și mai ales timp îndelungat pentru testele clinice.

În aceste condiții atenția specialiștilor a fost atrasă de testarea unor medicamente deja existente pe piață pentru a le descoperi și alte posibile valențe antituberculoase. Astfel au fost studiate în unele forme de tuberculoză pulmonară cronică: noile generații de chinolone, inhibitorii de beta – lactamine și nu în ultimul rând o serie de macrolide.

Acestea din urmă, odată cu descoperirea primului reprezentant eritromicina în 1950, au fost utilizate cu succes în tratamentul infecțiilor de tract respirator inferior, inclusiv al pneumoniilor comunitare. Despre macrolide se cunoaște deja foarte bine eficacitatea lor în micobacteriozele atipice. Cu toate acestea există noi detalii farmacocinetice și poate noi indicații care ar putea propulsa macrolidele ca antibiotice de cuvertură pentru infecțiile noului mileniu. Ele se pot impune prin noi valențe farmacologice dar și prin noi indicații.

Un astfel de exemplu îl poate constitui claritromicina (Klacid®) un agent care are avantajul realizării unor concentrații mult mai mari intracelulare și în țesuturi față de cele serice pentru germeni din pneumoniile comunitare (1). Deși se relatează o creștere a rezistenței in vitro la acest antibiotic o serie de studii demonstrează că în cazul rezistenței la macrolide indusă de achiziționarea de gene *mef* aceasta poate să nu fie relevantă clinic acolo unde nivelurile serice realizate pot depăși concentrația minimă inhibitorie serică (CMI<sub>s</sub>) pentru cel puțin jumătate din intervalul de dozare. Acest fapt a fost semnalat de o serie de rapoarte anecdotice bazate tot pe concentrația intracelulară crescută care influențează succesul clinic în ciuda unei CMI foarte ridicate (2).

O altă perspectivă atractivă a claritromicinei o constituie

atât de mult disputatul efect imunomodulator. Astfel efectul antiinflamator descris pentru prima dată după 20 de ani de la descoperirea eritromicinei a permis folosirea macrolidelor în astmul sever corticoid dependent iar al celui mucoreglator în urmă cu 14 ani a determinat utilizarea acestora în terapia panbronșiolitei difuze (3). Extinderea spectrului antiinflamator a permis abordarea și a altor afecțiuni sau sindroame ca de ex.: cancerul non-microcelular, afecțiunile coronariene, boala Crohn, sinuzitele, hiperreactivitatea bronșică, artritele, etc. Există multe explicații ca de ex.: acumularea intracelulară a unor doze subinhibitorii, cu atingerea celor inhibitorii la nivelul situsurilor inflamatorii, (cu ajutorul neutrofilelor transportoare) și efectele subinhibitorii pe proteinele care determină virulența bacteriană. La acestea se pot adăuga: efectul epitelial citoprotector, cel asupra celulelor fagocitare și mononucleare, cel de reducere al producției de toxine (3) dar și alterarea diferiților markeri inflamatori (ca de ex. conținutul de neutrofile din lavajul bronhoalveolar, activitatea elastazei și a celei chemotactice, IL-1β, IL-8, LTβ4).

Există în ultimii ani o creștere a chimiorezistențelor în cazul infecțiilor cu *Mycobacterium avium* la pacienții cu SIDA (pe seama excesului de profilaxie la această categorie de pacienți) și cu *S. Pneumoniae* la cei imunocompetenți toate legate de nivelurile atinse în interiorul leucocitelor de macrolide (4). Pe de altă parte durata efectului postantibiotic, efectul postantibiotic al nivelurilor aflate sub concentrațiile minime inhibitorii ca și alte proprietăți ale claritromicinei au permis utilizarea acesteia la doze de 750-1000 mg pe durate de mai multe săptămâni în combinație cu unul sau mai multe antituberculoase (5). În protocoalele de tratament ale infecțiilor cu *M.Avium* cele mai eficiente medicamente rămân pirazinamida și claritromicina. Acest din urmă agent medicamentos este activ și pe *M. fortuitum* și *cheloniae* (6).

Toate datele amintite până acum au orientat, în ultimii ani atenția spre un cu totul alt tărâm și anume tuberculoza pulmonară polichimioresistentă, cu *M.Hominis*, la bolnavii aflați în diferite stadii de boală, de la cazul nou și recidivă până la formele cronice. Aceasta s-a făcut datorită analogiilor parțiale de structură cu micobacteriozele dar și în dorința de redescoperire și evaluare a calităților unei macrolide care încă nu și-a spus ultimul cuvânt. Se știe că *M.tuberculosis* polichimioresistentă a complicat terapia și a făcut ca cercetătorii să caute noi combinații de medicamente împotriva acestor tulpini. Astfel o evaluare cu ajutorul metodei radiometrice BACTEC a sensibilității la claritromicină sau la metabolitul acesteia - 14-hidroxiclaritromicină - a 12 tulpini chimiorezistente la cel puțin două antituberculoase din cadrul terapiei standard (izoniazidă, rifampicină, etambutol, pirazinamidă) a demonstrat că acestea erau chimiorezistente la CMI ale claritromicinei sau ale metabolitului care atingeau valori de peste sau egale cu 8,0 micrograme per ml. în același timp adăugarea de claritromicină/14-hidroxiclaritromicină

\* *Fl.Mihălțan, Ruxandra Ulmeanu, R.Chiotan - Institutul de Pneumologie "M.Nasta" -București*

la această mixtură de antituberculoase a permis o reducere de 4-32 de ori a CMIa a izoniazidei, rifampicinei și etambutolului sensibilizând tulpinile rezistente (7). Toate acestea sugerau o acțiune sinergică a claritromicinei și o eficacitatea a acestor combinații pentru această categorie de tulpini testate in vitro. Pe tulpinile "multidrug resistant" (MDR) există descrise acțiuni sinergice sau aditive ale rifabutinelui cu claritromicina (8). Căutarea de alternative pentru aceste forme de tuberculoză a demonstrat la aceste tulpini o sensibilitate pentru claritromicina in vitro de 35% (9). Dacă pentru combinația - claritromicină cu pirazinamidă există descrisă o acțiune sinergică împotriva *M.tuberculosis* din macrofagele umane, asocierea cu rifampicina are doar un efect aditiv (10). Claritromicina, ketoconazolul și fluconazolul inhibă CZP3A4 un mediator al metabolismului rifabutinelui în microzomii enterocitelor, fapt care poate explica o parte din interacțiunile macrolidelor cu acest tip de medicament antituberculos (11).

Un studiu efectuat recent "in vitro" în Institutul de Pneumologie M. Nasta a demonstrat că pe ansamblul tulpinilor testate se poate înregistra pentru formele cu unii sau mulți chimiorezistențe, procente relativ ridicate de chimiosensibilitate la claritromicina mergând până la 58% (12).

și alți autori (13) sugerează includerea claritromicinei, alături de ciprofloxacina și ofloxacina în studii farmacocinetice și multicentrice la pacienții cu infecții cu micobacterii tuberculoase (13).

Deși nu abundă studiile clinice care folosesc și claritromicina în formele polichimiorezistente de tuberculoză pulmonară cu *M.tuberculosis* totuși autorii japonezi aplică cu bune rezultate scheme care includ: pirazinamidă, noi chinolone și claritromicină, mai ales pentru formele de chimiorezistente dobândite (14).

Dacă în terapia micobacteriozelor claritromicina și-a găsit un loc binemeritat, în schimb în cazul *M.tuberculosis* polichimiorezistente o entitate care ține capul de afiș al ultimilor congrese de specialitate poate fi o alternativă atrăgătoare mai ales în formele fără alte resurse terapeutice. Beneficiile acestui macrolid trebuie însă demonstrate în cadrul unor studii ample multicentrice, multinaționale.

Reacțiile diverse în diferite țări și procentul diferit de chimiorezistențe la macrolide poate fi legat de abuzul de medicamente din această clasă în cazul infecțiilor nespecifice. Cu toate acestea adesea în formele polichimiorezistente, precaritatea și sărăcia variantelor poate sugera terapeutului și utilizarea de antituberculoase neconvenționale.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Carbon C., Poole M.D.** - The role of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data. *Journal of Chemotherapy* 1999, 11,2, 107-18

2. **Klugman K.P.** - Do increasing rates of in vitro antibiotic resistance translate in failure? - Macrolides: exact coverage for respiratory tract infections in the new millennium- The 21 st International Congress on Chemotherapy - Symposium Abbot Laboratories 1999, 12-13

3. **Cole P.** - Immunomodulatory effects of macrolides : the new perspective- The 21 st International Congress on Chemotherapy - Symposium Abbot Laboratories 1999, 16-18

4. **Amsden G.W.** - Pharmacological considerations in the emergence of resistance- *International Journal of Antimicrobial Agents* 1999, 11, suppl 1, s7-s14

5. **Periti P., Mazzei T.** - Clarithromycin: pharmacokinetics and pharmacodynamic interrelationships and dosage regimen- *Journal of Chemotherapy* 1999, 11, 1, 11-27

6. **Yew WW., Chau Ch.** - New antimycobacterial agents- *Monaldi Arch Chest Dis* 1996, 51, (5), 394-404

7. **Cavaliere S.J., Biehle J.R., Sanders W.E.Jr.** - Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug - resistant - *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39(7), 1542-5

8. **Bergmann JS., Woods G.L.** - In vitro activity of

antimicrobial combinations against clinical isolates of susceptible and resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1998, 2(8), 621-6

9. **Hoffner S.E., Gezelius L., Olsson-Liljequist B.** - In vitro activity of fluorinated quinolones and macrolides against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*— *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 40(6), 885-8

10. **Mor N., Esfandiari A.** - Synergistic activities of clarithromycin and pyrazinamide against *Mycobacterium tuberculosis* in human macrophages— *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41(9), 2035-6

11. **Iatsimirskaia E., Tulobaev S., Storoyhuk E. et al.** - Metabolism of rifabutin in human enterocytes and liver microsomes: kinetic parameters, identification of enzyme system, and drug interactions with macrolides and antifungal agents - *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1997, 61(5), 554-62

12. **Stoicescu P., Mihălțan Fl.** - Studiu in vitro al chimiosensibilității la Claritromicină a tulpinilor de *M.Hominis* polichimiorezistente (în curs de publicare).

13. **Gorzynski E.A., Gutman S.I., Allen W.** - Comparative antimycobacterial activities of difloxacin, temofloxacin, enoxacin, pefloxacin, reference fluorochinolones, and new macrolide, clarithromycin- *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989, 33(4), 591-2

14. **Sumitomo S.** - Treatment of multi drug resistant tuberculosis - *Nippon Rinsho* 1998, 56(12), 3171-5