

CLARITROMICINA (KLACID) ÎN TERAPIA ANTIBACTERIANĂ

Em. Manolescu, Camelia Vreto***

REZUMAT

Claritromicina este o nouă macrolidă care prezintă avantaje față de eritromicină prin farmacocinetică, spectru antibacterian larg și reacții adverse reduse. Astfel are o absorbție digestivă rapidă, completă, neinfluențată de alimente, niveluri serice de durată, concentrații tisulare superioare celor plasmatică. Spectrul antibacterian este mai larg, activă în special în infecțiile aparatului respirator și în sfera ORL cu Legionella, Chlamydia și Mycobacterium avium. Reacțiile adverse sunt relativ rare și fără importanță.

Cuvinte cheie: claritromicina, macrolide, farmacocinetică, spectru antibacterian.

Claritromicina este o macrolidă nouă de semisinteză cu un inel lactonic cu 14 atomi. Față de macrolidele vechi (eritromicina, josamicina, spiramicina), macrolidele noi (diritromicina, azitromicina, roxitromicina) și în special claritromicina se caracterizează prin spectru antibacterian mai larg, printr-un profil farmacocinetic mai avantajos și printr-o toleranță clinică superioară. Aceste caracteristici au determinat situarea claritromicinei în cadrul antibioticelor cu importanță clinică deosebită, mai ales în infecții respiratorii. În timp ce macrolidele vechi sunt considerate de obicei ca o alternativă în anumite infecții, claritromicina poate fi considerată ca antibiotic cu spectru larg și poate fi utilizată ca primă alegere în tratamentul unor infecții atât la adult cât și la copil.

Structura chimică a claritromicinei diferă de cea a eritromicinei printr-o metilsubstituție în poziția 6 a inelului lactonic. Această modificare conferă o stabilitate crescută în mediul acid, creșterea absorbției și o lărgire a spectrului antibacterian, mai ales în condițiile unei inflamații, puroi etc.

Mecanismul de acțiune este asemănător cu cel al altor macrolide interferând în sinteză proteică bacteriană RNA-dependență prin legarea reversibilă de subunitatea 50S a ribozomilor, determinând perturbări în translocarea aminoacizilor.

Acțiunea poate fi bactericidă și/sau bacteriostatică în funcție de concentrație, de specia bacteriană, de rata și faza de multiplicare a bacteriilor.

Claritromicina este o bază slabă și deci gradul de ionizare este mai redus în condițiile de pH alcalin. Forma neionizată traversează mai ușor membrana celulară bacteriană și astfel activitatea este mai mare în condiții de pH alcalin.

Farmacocinetic se caracterizează printr-o absorbție digestivă rapidă superioară eritromicinei și o stabilitate mare

ABSTRACT

Claritromicine in antibacterial therapy

Claritromicine is a new macrolide, presenting advantages compared to erythromicine in terms of pharmacokinetics, broad antibacterial spectrum and reduced secondary effects. Therefore it has a rapid, complete digestive absorption uninfluenced by food, prolonged active plasma levels and greater tissular than plasma concentrations.

The antibacterial spectrum is broader and it is especially active in respiratory and ENT infections with Legionella, Chlamydia and Mycobacterium avium.

The secondary effects are uncommon and without clinical relevance.

Key words: Claritromicine, macrolides, pharmacokinetics, antibacterial spectrum.

în tubul digestiv.

Claritromicina este metabolizată rezultând ca principal metabolit 14-OH-claritromicina care este mai activ față de compusul inițial. Difuzibilitatea în lichide și țesuturi este foarte bună, mai ales la nivelul aparatului respirator și în sfera ORL. (Figura 1). Pătrunde în celule, mai ales în

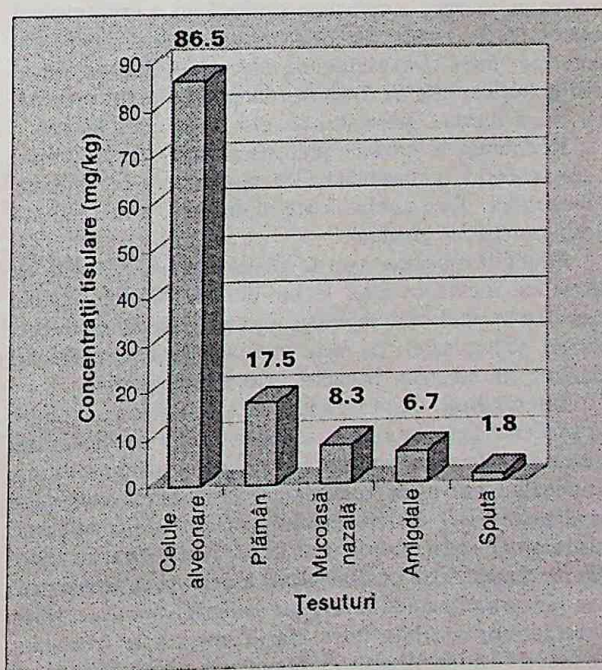


Figura 1 - Concentrațiile claritromicinei în țesuturile respiratorii la 3 - 4 ore după administrarea orală (după M. G. Bergeran)

*Prof. dr. Emanoil Manolescu, Catedra de Farmacologie, UMF Carol Davila, București

**Dr. Camelia Vreto, medic primar pediatrie - Constanța

Tabel I -

Caracteristici farmacocinetice ale macrolidelor noi
în comparație cu eritromicina (după Simon și Stille)

Substanța	Doză orală g	Rată de absorbție %	Nivel seric mg/l	Legare de albumine plasmatică %	Timp $T_{1/2}$ ore	Eliminare urinară %
Claritromicina	0,25	50	1,0	72	4 - 5	20
Roxitromicina	0,15	60	6,0	96	10	7
Azitromicina	0,5	35	0,4	20	12	5
Eritromicina	0,5	20	18	60	2	2 - 5

macrofage și granulocite. Concentrațiile tisulare sunt mai mari față de cele plasmatică. Concentrația plasmatică maximă se produce la 1 - 2 ore (diferă în funcție de doză) iar starea de echilibru se obține după 5 doze. Eliminarea este predominant digestivă, parțial pe cale urinară (nemodificată sau ca metaboliți). Legarea de albuminele plasmatică 72%, $T_{1/2}$ = 4 - 5 ore, prezența în urină 20%. (Tabel I)

Spectrul antibacterian este asemănător eritromicinei deosebindu-se însă printr-o activitate mai mare asupra altor specii bacteriene. Ca și eritromicina este activă pe *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes*, (str. hemolitic grupa A) și alți streptococi, difteric, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella*, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia trachomatis* și *pneumoniae*, *Actinomyces israeli*, *Eryzipelthrix* și *Listeria monocytogenes*.

Spre deosebire de eritromicină, claritromicina este mai activă față de *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* și *pneumoniae* ca și față de *Mycobacterium avium-intracellulare*. S-a arătat că metabolitul principal 14-OH-claritromicina este activ față de *H. Influenzae* fiind sinergic cu claritromicina. Claritromicina și 14-OH-claritromicina au in vitro o activitate similară cu a eritromicinei față de *Staph. aureus*, dar concentrația minimă inhibitoare este mai mică. De asemenea efectul postantibiotic al claritromicinei este de 3 ori mai lung față de eritromicină. Pe lângă acestea, activitatea nu este influențată de ser.

Rezistența se produce prin mecanisme diferite printre care scăderea permeabilității cu modificarea receptorilor ribozomali. Rezistența poate fi indusă, sau mediata cromozomial ori plasmidic.

Reacțiile adverse sunt în general reduse și lipsite de gravitate incidența fiind în jur de 1 - 5%. Principalele manifestări sunt cele digestive (grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale). La doze mari pot apărea modificări minime ale funcțiilor hepatice (sub 1%), reversibile.

Interacțiuni. Claritromicina poate determina o creștere a concentrației plasmatică a următoarelor medicamente administrate concomitent: teofilina, carbamazepina, anticoagulante orale cumarinice. Preparatele conținând ergotamină (nu dihidroderivați) pot determina tulburări circulatorii prin potențarea vasoconstricției de către claritromicină. Este contraindicată asocierea cu terfenadină sau omeprazol putând determina tulburări de ritm cardiac. Interacțiuni posibile între claritromicină și triazolam, respectiv midazolam, ciclosporină. Lincomicina și cloramfenicolul intră în competiție cu claritromicina pentru locurile de fixare și astfel administrarea concomitentă a claritromicinei cu unul dintre aceste antibiotice poate antagoniza activitatea claritromicinei.

Indicații. Claritromicina este un antibiotic de elecție în

infecții ale tractului respirator ca și în otite medii sau sinuzite. Este activă în special în pneumonii determinate de *Mycoplasma*, *Chlamydia*, în infecții cu Pertussis. Activă în infecții cutanate cu germeni sensibili, erythrasma, rosacea, acnea vulgaris și în enterita cu *Campylobacter*.

Claritromicina este indicată în cazurile de alergii la peniciline: scarlatină, erizpel, angina streptococică, difterie. Activă în trahom, limfogranulomatoza inghinală, în uretrite negonococice (*Chlamydia*, *Ureaplasma*). Poate fi utilizată profilactic în tusea convulsivă (după contact). Claritromicina este indicată în tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* asociată cu 1 sau 2 alte medicamente. În doze mari și în combinație cu alte 1 - 2 medicamente este utilă în infecțiile cu *Mycobacterium avium intracellulare* la bolnavii cu SIDA.

Contraindicații. Claritromicina este în principiu contraindicată în cursul gestației cu excepția unor infecții severe în care nu există o alternativă terapeutică, deoarece în condiții experimentale pe animale prezintă un potențial teratogen și determină tulburări de creștere. În tulburări ale funcției hepatice nu este necesară o ajustare a dozelor dar se va utiliza cu atenție sub control. În insuficiența renală marcată se vor reduce dozele. Este contraindicată în cazurile de alergii față de alte macrolide (alergii încrucișată). Contraindicată în asociere cu terfenadina sau astemizol; atenție la asocierea cu diverse antiaritmice.

Nu va fi utilizată în infecții septice sistemice și osteomielită în care penicilinele, cefalosporinele sau aminoglicozidele sunt mai eficiente.

Posologia uzuală la adult este de 0,25 (0,50)g de 2 ori/zi, timp de 7 - 14 zile în funcție de severitatea infecției. La copii 7,5 (12) mg/kg corp de 2 ori/zi. În insuficiența renală cu clearance la creatinină < 30 mg/min, creatinina serică > 0,33 mg se va administra 0,25 mg 1 - 2 ori/zi și nu mai mult de 2 săptămâni.

Condiționare. Klacid (Abbott) tablete 0,25% 10 și 14 comprimate.

Claritromicina (Abbott) suspensie uz pediatric 125 mg/5 ml flacon a 60 și 100 ml.

BIBLIOGRAFIE:

1. ARAI S., GOHARA Y., KUWANO K.: Antimycoplasmal activities of new quinolones, tetracyclines and macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemoth* 36, 1322 - 1324, 1992
2. BERGERON M G.: Microbiological Spectrum and pharmacokinetic profile of clarithromycin. *Infections in medicine suppl.* C. Dec. 1993
3. BOGASSIAN M.: Use of clarithromycin for respiratory tract infections in general practice. *Revista Brasileira de*

medicina 52, 5, 1995

4. CASSELL GH., DERMEC J., WAITES K.B.: Efficacy of clarithromycin against *Mycobacterium pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 27 (suppl. A) 47 - 59.

5. FARHART C.K.: Use of clarithromycin in respiratory infections in pediatrics. *Modern pediatrics XXXI*, 2 April 1995

6. HAYASHI ENDO LUIZA: The use of clarithromycin in respiratory infections in otorhinolaryngology. *Otorinolaringologia II*, July 1995

7. HOOVER W.W., BARETT M.S., JONES R.N.: Clarithromycin in vitro activity enhanced by its major metabolite 14-hydroxy-clarithromycin. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 15 - 259 - 266, 1992

8. KLUMAN K.P.: Pneumococcal resistance to

antibiotics. *Clin. Microbiol. Rev.* 3, 171 - 176, 1990

9. KEES F. WELLENHOFER M., GROBECKER H.: Serum und cellular pharmacokinetics of clarithromycin 500 mg o.d. and 250 mg b.i.d. in volunteers. *Infection* 1995, 23: 108 - 72

10. OBERENDER P.O.: Considerable cost savings on concomitant medication to relieve symptoms. *Der Allgemeinenartz* 18.20.2192 - 2195, 1996

11. PETERS D.H., CLISSOLD S.P.: Clarithromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetics properties and therapeutic potential. *Drug invest*, 1993, 6, 296 - 9

12. SIMON C., STILLE W.: Antibiotika - Therapie in Klinik und Praxis. 9 Auflage Schattauer Stuttgart - New York 1997