

etc., are un risc potențial de interacțiuni periculoase, de aceea este contraindicat pacienților care folosesc psihotrope, iar aceștia trebuie informați despre interacțiunea respectivă [13].

În baza celor relatate, se poate concluziona că grepfrutul și sucul acestuia pot fi responsabile de numeroase interacțiuni cu medicamentele din diverse grupe farmacologice, cu modificarea farmacocineticii și farmacodinamiei, care frecvent se poate manifesta prin dezvoltarea reacțiilor adverse cu consecințe negative asupra sănătății pacienților.

## Concluzii

Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că utilizarea produselor din grepfrut necesită un studiu aprofundat și o informare amplă a pacienților, deoarece acest fruct conține o gamă foarte variată de compuși activi cu multiple efecte asupra proceselor de absorbție și metabolism al medicamentelor prin intermediul sistemelor de transportori și al izoenzimelor citocromului P-450. Influențarea acestor procese farmacocinetice cel mai frecvent va determina majorarea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor, cu amplificarea efectelor terapeutice și/sau dezvoltarea efectelor adverse și toxice.

## Bibliografie

1. Auten A.A. et al. *Hidden sources of grapefruit in beverages: potential interactions with immunosuppressant medications*. In: Hosp. Pharm., 2013, Jun., nr. 48(6), p. 489-493.
2. Bailey D.G., Dresser G.K. *Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs*. In: Am. J. Cardiovasc. Drugs, 2004, nr. 4(5), p. 281-297.
3. Bailey D.G. *Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2010, nr. 70, p. 645-655.
4. Bailey D.G., Dresser G., Arnold J.M. *Grapefruit-medication interactions: forbidden fruit or avoidable consequences?* In: CMAJ, 2013, Mar 5, nr. 185(4), p. 309-316.
5. Bushra R., Aslam N., Khan A.Y. *Food-Drug Interactions*. In: Oman Med. J., 2011, Mar, nr. 26(2), p. 77-83.
6. Choi J.H., Ko C.M. *Food and Drug Interactions*. In: J. Lifestyle Med., 2017, Jan., nr. 7(1), p. 1-9.
7. Cuciureanu M. et al. *Grapefruit juice - drug interactions: importance for pharmacotherapy*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2010, Jul.-Sep., nr. 114(3), p. 885-891.
8. DeGorter M.K., et al. *Interaction of three regiospecific amino acid residues is required for OATP1B1 gain of OATP1B3 substrate specificity*. In: Mol. Pharm., 2012, Apr. 2, nr. 9(4), p. 986-995.
9. Diaconu C.H. et al. *Food-drug interactions: grapefruit juice*. In: Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi, 2011, Jan.-Mar., nr. 115(1), p. 245-250.
10. Hanley M.J. et al. *The effect of grapefruit juice on drug disposition*. In: Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2011, Mar, nr. 7(3), p. 267-286.
11. Lilja J.J. et al. *Effects of clarithromycin and grapefruit juice on the pharmacokinetics of glibenclamide*. In: Br. J. Clin. Pharmacol., 2007, Jun, nr. 63(6), p. 732-740.
12. Owira P.M., Ojewole J.A. *The grapefruit: an old wine in a new glass? Metabolic and cardiovascular perspectives*. In: Cardiovasc. J. Afr., 2010, Sep.-Oct., nr. 21(5), p. 280-285.
13. Pawełczyk T., Kłoszewska I. *Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs: advantages and potential risk*. In: Przegl. Lek., 2008, nr. 65(2), p. 92-95.
14. Uno T., Yasui-Furukori N. *Effect of grapefruit juice in relation to human: pharmacokinetic study*. In: Curr. Clin. Pharmacol., 2006, May, nr. 1(2), p. 157-161.
15. *Клиническая фармакология*. Под редакцией В.Г. Кукеса. М., 2009, 1056 с.
16. Кукес В.Г и др. *Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов*. В: Экспериментальная и клиническая фармакология, 2006, № 2, с. 75-79.
17. Сычев Д.А и др. *Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных средств с фруктовыми соками: клиническое значение*. В: Клиническая фармакология и фармакоэкономика, 2008, том 1, № 2, с. 57-61.

**Corina Scutari**, conferențiar universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373-22-205-435, +373-68-687-788,  
e-mail: corina.scutari@usmf.md

CZU: 615.33.03

## CLINDAMICINA: ASPECTE DE UTILIZARE CLINICĂ

**Vasile CAZACU<sup>1,2</sup>, Georgel BACINSCHI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Compania Farmaceutică Balkan Pharmaceuticals

### Rezumat

*Clindamicina, antibiotic semisintetic din grupa lincosamidelor, datorită mecanismului și spectrului specific de acțiune (flora anaerobă, facultativ anaerobă, grampozitivă aerobă și protozoare), în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, devine un preparat de primă intenție și de primă linie în tratamentul infecțiilor oaselor și articulațiilor, infecțiilor cavității bucale și odontogene, infecțiilor intraabdominale și pelviene, ale căilor respiratorii, maladiilor provocate de protozoare. Proprietățile farmacocinetice îi asigură preparatului eficacitate în maladiile respective și priorități de utilizare la anumite categorii de pacienți (gravide, copii, persoane cu alergie la alte antibiotice).*

**Cuvinte-cheie:** clindamicină, mecanism și spectru de acțiune, oase, articulații, infecții, biodisponibilitate, volum de distribuție, metabolizare

**Summary****Clindamycin: aspects of clinical use**

Clindamycin, a semi-synthetic antibiotic from the lincosamide group, due to the mechanism and the specific spectrum of action (anaerobic flora, anaerobic flora, aerobic gram-positive and protozoa), in the conditions of increasing antibiotic resistance, becomes a first-line and first-line preparation for the treatment of infections bones and joints, oral and odontous cavity infections, intra-abdominal and pelvic infections, respiratory infections, protozoan diseases. Pharmacokinetic properties provide the preparation with efficacy in these diseases and use priorities in certain categories of patients (pregnant, children, allergy to other antibiotics).

**Keywords:** clindamycin, mechanism and spectrum of action, bones, joints, infections, bioavailability, volume of distribution, metabolism

**Резюме****Клиндамицин: аспекты клинического применения**

Клиндамицин, полусинтетический антибиотик из группы линкозамидов, благодаря механизму и специфическому спектру действия (анаэробная флора, факультативная анаэробная флора, аэробная грамположительная флора и простейшие), в условиях развития резистентности к антибиотикам, становится препаратом выбора и первой линии для лечения инфекций костей и суставов, одонтогенных инфекций и инфекций полости рта, инфекции брюшной полости, малого таза и органов дыхания, инфекций, вызванных простейшими. Фармакокинетические свойства обеспечивают эффективность препарата при данных заболеваниях и приоритеты использования у определенных категорий пациентов (беременных, детей, пациентов с аллергией на другие антибиотики).

**Ключевые слова:** клиндамицин, механизм и спектр действия, кости, суставы, инфекции, биодоступность, объем распределения, метаболизм

Lincosamidele, o grupă importantă de antibiotice, sunt constituite din lincomicină (un antibiotic natural produs de *Streptomyces lincolnensis*), clindamicină și pirlimicină (doi derivați semisintetici ai lincomicinei). Clindamicina manifestă o activitate antibacteriană mai marcată decât lincomicina.

Spectrul de acțiune al clindamicinei *in vitro* include stafilococi (*Staphylococcus aureus*, inclusiv MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, ce produc sau nu penicilinaze), streptococi (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, streptococi gr. A și B), cu excepția enterococilor (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus faecium*), coci anaerobi și microaerofili (*Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Microaerophilic Streptococcus spp.*), bacili anaerobi grampozitivi (*Propionibacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Actinomyces spp.*, *Clostridium spp.*, inclusiv *Clostridium*

*perfringens*, iar *Clostridium sporogenes* și *Clostridium tertium* sunt de regulă rezistenți), bacili anaerobi gramnegativi (*Bacteroides spp.*, inclusiv *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Fusobacterium spp.*), *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* (inclusiv *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*), *Mycoplasma hominis* și anumite protozoare (*Plasmodium falciparum*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia microti* și *Babesia divergens*, *Pneumocystis jirovecii* sau *carinii*). Clindamicina are un spectru anaerob mai larg decât multe alte cefalosporine. În același timp, clindamicina nu este activă față de cocii gramnegativi și bacteriile gramnegative aerobe *Nocardia*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* și *Herpes simplex* [1, 4, 6, 8, 12].

Lincosamidele inhibă funcția ribozomilor și blochează sinteza proteinelor bacteriene. Ribozomul 70S bacterian constă din două subunități: mare (50S) și mică (30S). Subunitatea mare conține peste 30 de proteine și două lanțuri ARN (ARN 23S și ARN 5S). Lincosamidele se leagă la ARN 23S (interacționează cu situsurile de legare a A- și P-ARNm) al subunității ribozomale 50S și inhibă reacția peptidiltransferazei, cu împiedicarea formării legăturilor peptidice și dezvoltarea unui efect bacteriostatic. Prin analiză cinetică a fost demonstrat că clindamicina interacționează competitiv cu situsul A de translație a ribozomilor pentru a forma un complex, care apoi se izomerizează lent într-un complex mai stabil, posibil datorită fixării în apropierea situsului P al ribozomului. Acesta din urmă este capabil să încetinească sinteza de legături peptidice [5, 6, 12].

Clindamicina, datorită inhibării sintezei proteinelor bacteriene la nivelul ribozomului 50S, are un efect prelungit postantibiotic. Aceasta poate scădea producția de toxine și poate crește opsonizarea microbiană și fagocitoza, chiar și la concentrații subinhibitoare [12].

Una dintre prioritățile clindamicinei este absorbția bună (cu variații de la 50 la 90%) din tubul digestiv. Totuși, absorbția reală a clindamicinei se consideră a fi de circa 50%, iar nivelele plasmatice ridicate sunt determinate de formarea unui metabolit activ. La pacienții cu infecție avansată cu virusul imunodeficienței umane (HIV), absorbția poate constitui 75%, posibil ca urmare a scăderii metabolismului hepatic. Datele literaturii de specialitate sugerează existența unor diferențe în funcție de vârstă în biodisponibilitatea clindamicinei, în special la sugarii prematuri [4].

Clindamicina, fiind o moleculă lipofilă, poate suferi modificări importante ale farmacocineticii (absorbției, distribuției, metabolismului și eliminării medicamentului) la pacienții obezi, cerându-se ajustarea dozei. În special, volumul de distribuție

poate fi afectat de repartizarea medicamentului în excesul de țesut adipos, pe când clearance-ul poate fi influențat de modificările funcției renale și metabolismului [13].

Clindamicina se leagă cu proteinele plasmatiche 78-94%, în primul rând cu alfa-1 glicoproteina acidă, nivelele căreia variază la adulți și copii, cu modificarea distribuției preparatului în țesuturi. Preparatul se leagă și de albumine, care au o concentrație în ser mai mare ca alfa-1 glicoproteinei acide. Acest fapt poate fi un predictor mai important pentru volumul de distribuție, deoarece legarea de alfa-1 glicoproteina acidă poate ajunge la saturație și atunci variațiile nivelului albuminei să ducă la variabilitatea mai mare a volumului de distribuție [4, 13].

Clindamicina are un volum mare de distribuție ce determină concentrații înalte în majoritatea țesuturilor, inclusiv neutrofile, oase (60%) și articulații (85%), cu excepția sistemului nervos central. Variabilitatea volumului de distribuție poate fi determinată de masa corporală a persoanei, vârstă și concentrațiile proteinelor plasmatiche (alfa-1 glicoproteina acidă și albuminele). Clindamicina se leagă în principal la alfa-1 glicoproteina acidă și ar fi de așteptat ca modificările concentrațiilor acestei proteine să modifice fracția liberă a antibioticului la sugari. Astfel, la sugari concentrația alfa-1 glicoproteinei acide constituie 50% din nivelul la adult, iar concentrația albuminei este cu 40% mai mică. O reducere a volumului de distribuție odată cu vârsta a fost observată din cauza concentrațiilor crescute de alfa-1 glicoproteină acidă [4].

Studiul farmacocineticii clindamicinei la pacienții obezi este deosebit de important pentru tratamentul infecțiilor oaselor și articulațiilor, pentru care sunt necesare concentrații adecvate în țesut. Astfel, în cadrul tratamentului pacienților adulți cu osteomieliță provocată de *Staphylococcus aureus*, la o biodisponibilitate osoasă a clindamicinei de 30%, pentru a crea o concentrație minimă inhibitoare de 0,125 mg/l sunt necesare doze de 600 mg intravenos la fiecare 8 ore la persoanele de până la 75 kg și de 900 mg intravenos la fiecare 8 ore la cele cu greutatea > 75 kg [13].

Clindamicina este în mare măsură metabolizată de citocromul P-450 izoenzima CYP3A4, care este implicată în metabolizarea mai multor medicamente, ceea ce poate duce la diferențe pronunțate în clearance-ul antibioticului. Medicamentul este metabolizat în ficat (dintre care trei metaboliți sunt activi), iar modificări ale dozei sunt recomandate pentru insuficiența hepatică sau pentru disfuncția renală și cea hepatică concomitentă. Timpul de înjumătățire este de 2-2,5 ore, dar poate crește la 8-12 ore la

pacienții cu afecțiuni hepatice grave. Excreția activă biliară a preparatului și a metaboliților va determina o activitate prelungită a clindamicinei în intestin, cu efecte asupra florei gastrointestinale (până la două săptămâni), fiind responsabilă de dezvoltarea sau susținerea colitei asociate cu *Clostridium difficile* [4, 8, 12].

Indicațiile clindamicinei includ infecțiile cauzate de microorganismele sensibile: infecții ORL (amigdalite, faringite, sinuzite, otite medii); infecții respiratorii (bronșită, pneumonie, abces pulmonar, empiem, alveolită fibrozantă); infecții ale osoaselor și articulațiilor (osteomieliță, artrită septică); infecții purulente ale pielii și țesuturilor moi (acnee, furuncule, celulită, impetigo, flegmon, răni infectate, abcese, panariciu); infecții pelviene și intraabdominale (peritonită, abcese ale organelor abdominale în asociere cu antibacteriene active împotriva bacteriilor aerobe gramnegative); infecții ginecologice (endometrite, anexită, colpita, abcese ale trompelor uterine și ale ovarelor, salpingită, pelvioperitonită); infecții ale cavității bucale (abcese parodontale); encefalită (cauzată de *Toxoplasma gondii*), malarie (cauzată de *Plasmodium falciparum*), pneumonie (cauzată de *Pneumocystis juroverii*), sepsis (în special provocat de agenți anaerobi); endocardită, chlamidioză; scarlatină; difterie. În marea majoritate a patologiilor enumerate, clindamicina se consideră un preparat de linia a doua sau antibiotic de primă intenție în caz de sensibilitate demonstrată la preparat sau alergie la beta-lactamine și alte antibiotice [1, 4, 8, 12].

Clindamicina este aprobată de FDA (USA Food and Drug Administration) pentru utilizare la adulți și copii în tratamentul infecțiilor stafilococice, streptococice și anaerobe. Printre acestea se enumeră și sepsisul din cadrul terapiei intensive pentru sugari, cauzat în 7% cazuri de stafilococi coagulazo-negativi și *Staphylococcus aureus*, inclusiv sunt rezistente la metilicilină [4].

Clindamicina este utilizată pe larg pentru tratamentul infecțiilor invazive în cadrul clinicilor pediatrice. Astfel, circa 3% din totalul internărilor în spitalele pentru copii din SUA s-au datorat infecțiilor cu *Staphylococcus aureus*. Circa două treimi din acești copii au primit clindamicină, iar 90% din copiii cu infecții ale pielii și țesuturilor moi, la care sunt predispuși copiii obezi, au primit antibioticul dat. În aceste cazuri este esențial să se determine dozarea optimă, pentru o eficacitate maximă și pentru a reduce rezistența antimicrobiană. Datorită utilizării extinse la copii, în special pentru afecțiunile asociate cu obezitatea, clindamicina se consideră un medicament prioritar pentru optimizarea dozei la obezi [13].

Analiza literaturii de până în ianuarie 2018 demonstrează că *Staphylococcus aureus*, rezistent la meticilină (MRSA), a devenit cea mai răspândită cauză de osteomielită hematogenă acută la copii și adolescenți, din cauza creșterii nivelului comunitar dobândit de MRSA. Se menționează că clindamicina, de rând cu vancomicina, rămân eficiente pentru tratamentul osteomielitei hematogene acute provocate de MRSA. În caz că aceste antibiotice nu sunt eficiente sau prezintă reacții adverse, se pot utiliza daptomicina, ceftarolina, linezolidul sau lipoglicopeptidele (dalbavancina, telavancina, oritavancina) [3].

O problemă majoră este tratamentul osteomielitei cronice, care necesită administrarea parenterală și/sau enterală de durată a antibioticelor. În acest context sunt importante concentrațiile pe care le realizează antibioticele în țesutul osos. Clindamicina pătrunde bine în oase cu concentrații de aproximativ 40-70% din ser, atât după administrarea intravenoasă, cât și după cea internă, care ar fi suficiente să depășească concentrațiile minime inhibitoare pentru MRSA. Astfel, preparatul poate fi utilizat pentru tratamentul osteomielitei cronice cauzate de agenții grampozitivi [14].

Dintre chimioterapicele administrate parenteral, antibioticele  $\beta$ -lactamice (penicilinele, cefalosporinele și carbapenemii) creează în țesutul osos concentrații între 5% și 20% din cele din ser, dar care sunt suficiente pentru inhibarea agenților etiologici, deoarece depășesc concentrațiile minime inhibitoare. În contrast, nivelurile serice ale beta-lactaminelor administrate intern sunt sub 10% și nu permit a atinge concentrații adecvate în oase. Penetrarea beta-lactaminelor este mai mare în osul infectat decât în cel neinfecat, dar este semnificativ scăzută la pacienții cu boală vasculară periferică și în caz de osteomielită cu sechestre. La fel ca și antibioticele betatamice, vancomicina pătrunde slab în oase, dar la concentrații de peste 35  $\mu\text{g/ml}$  poate atinge 30% din nivelele serice. Daptomicina penetrează slab țesutul osos, dar nivelurile sunt, probabil, suficiente pentru a depăși concentrațiile minime inhibitoare pentru agenții patogeni [14].

Studii recente au demonstrat că preparatele antibacteriene, administrate intern, pot atinge niveluri în oase ce depășesc concentrațiile minime inhibitoare pentru agenții patogeni. Astfel, s-a constatat că metronidazolul și rifampicina ating concentrații de aproximativ 100% din ser, fluorochinolonele, linezolidul și trimetoprimul – 50%, co-trimoxazolul – 10-20%, doxiciclina – 20-86%, acidul fuzidic – 44-93%, linezolidul – 40-50%, fosfomicina – 25%. Așadar, putem concluziona că, în baza studiilor de farmacocinetică, s-a constatat că pentru tratamentul

osteomielitei cronice, pentru administrare internă se pot recomanda fluorochinolonele, co-trimoxazolul sau fosfomicina, dacă agenții patogeni sunt bacili gramnegativi, co-trimoxazolul, clindamicina și linezolidul pentru microorganismele grampozitive, iar rifampicina și acidul fuzidic – în caz de infecții mixte [14].

M. Bhagania și coaut. (2018) au stabilit, în cadrul studiului infecțiilor odontogene, că agenții principali au fost *Streptococcus viridans*, *Provetella*, *Staphylococcus* și *Peptostreptococcus*, date obținute și de alți autori, care menționează prevalarea aerobilor, iar cocii grampozitivi au constituit un procent mai mare decât cei gramnegativi. Pentru tratament s-au utilizat benzilpenicilina și metronidazolul sau clindamicina, ca antibiotice eficiente din punctele de vedere clinic și practic, când sunt utilizate empiric ca terapie de primă linie.

Administrarea clindamicinei, spectrul de acțiune al căreia include streptococi, stafilococi și pneumococi, unele specii de *Bacteroides* și alți anaerobi, atât grampozitivi, cât și gramnegativi, a avut o eficacitate acceptabilă pentru terapia infecțiilor odontogene, cu o rată de eșec de 3,5%, ceea ce este cu mult sub valoarea critică de 5%. Această rată de eșec a clindamicinei a fost mai mică decât cea a penicilinei și metronidazolului (4,7%), chiar dacă clindamicina are un spectru antimicrobian mai restrâns. O posibilă explicație poate fi prevalența mai mare a infecțiilor cu bacterii rezistente la penicilină. În cadrul studiului s-a sugerat o corelație între durata spitalizării și gradul anatomic de răspândire a infecției, cu implicarea cel mai frecvent a spațiului masticator. Durata medie de spitalizare pentru clindamicină a fost puțin mai scurtă decât pentru penicilină/metronidazol (5,87 zile versus 6,57 zile). Acest lucru determină costul scăzut al spitalizării și reducerea costului asistenței medicale pentru pacientul care utilizează clindamicină (deși costul real al preparatului în sine este mai mare, comparativ cu penicilina și metronidazolul). [1].

Mai multe studii au pus în evidență sarcina financiară uriașă asupra asistenței medicale pentru tratamentul infecțiilor odontogene la pacienții spitalizați. Unele cercetări susțin idea utilizării unor antibiotice cu spectru mai larg, precum asocieri de beta-lactamice cu inhibitori de beta-lactamaze, macrolide sau cefalosporine de generația a treia în tratamentul infecțiilor grave condiționate de evoluția bacteriilor rezistente. Rezultatele din acest studiu arată că clindamicina și benzilpenicilina/metronidazolul reprezintă încă o opțiune de tratament eficientă clinic, de prima linie pentru infecțiile odontogene, cel puțin pentru cele mai frecvente, cu

risc moderat. Acestea ar trebui utilizate empiric până când for fi disponibile culturile și sensibilitatea agenților patogeni. Folosirea unui antibiotic cu spectru mai larg se recomandă în situațiile în care evoluția clinică este slabă. Astfel, un algoritm rezonabil de tratament al infecțiilor odontogene ar putea fi continuarea administrării penicilinei și metronidazolului sau clindamicinei ca terapie empirică de primă linie, mai degrabă decât antibiotice cu spectru mai larg, cu excepția cazului în care pacientul are o alergie la oricare dintre ele [1].

Clindamicina rămâne un medicament de linia a doua, după peniciline, în tratamentul infecțiilor odontogene și un preparat de prima elecție în caz de alergie la beta-lactamine. A fost elaborată o nouă formă medicamentoasă – fibra impregnată cu clindamicină, aplicată în canal, care este eficace împotriva majorității agenților patogeni. Datorită efectelor adverse însă, nu este recomandată utilizarea de rutină a clindamicinei. S-a observat că 10% din *Streptococcus viridans* poate fi rezistent la acest antibiotic [12].

Clindamicina tot mai frecvent este utilizată în tratamentul infecțiilor induse de stafilococul metilicilin-rezistent (MRSA) în condiții de ambulatoriu comparativ cu MRSA intraspitalicesc, care, de regulă, este rezistent la preparat. O problemă importantă în tratamentul cu clindamicină este riscul de eșec, dacă infecția este cauzată de *S. aureus* rezistent la eritromicină, cu potențial de selectare a rezistenței la clindamicină. Eritromicina codifică gena metilazei ribozomale pentru enzima ce modifică situl de legare nu numai pentru macrolide, ci și pentru lincosamide și streptogramina B. Astfel, rezistența încrucișată la aceste trei clase de antibiotice, fenotipul numit macrolid-lincosamid-streptogramin B (MLSB), este obținută în cazul tulpinilor *S. aureus*. Clindamicina este de asemenea un supresor puternic al sintezei toxinelor bacteriene, fiind de elecție în sindroamele stafilococice mediate de toxine [7, 10].

Clindamicina a fost utilizată ca măsură de profilaxie a infecțiilor după extracții dentare, implanturi și intervenții periodontale la circa 24% pacienți vârstnici, preponderent după procedură, cu un risc foarte mic de post-infecții [15].

Analiza tratamentului infecțiilor pelviene cu clindamicină și un aminoglicozid comparativ cu fluorchinolonele nu a evidențiat diferențe între cele două grupe în ratele de vindecare pentru afecțiunile ușoare, moderate sau severe, ori efecte adverse care au determinat întreruperea tratamentului. Asocierea clindamicină+aminoglicozid a avut o eficacitate și o inofensivitate similară cu cefalosporinele în tratamentul infecțiilor pelviene ușoare și celor moderate [11].

Analiza studiilor clinice privind tratamentul endometritei post-partum a relevat că clindamicina în asociere cu un aminoglicozid a prezentat mai puține eșecuri de tratament față de peniciline, cefalosporine de generațiile II și III, asocierea penicilină+aminoglicozid. Astfel, asocierea clindamicină+gentamicină s-a dovedit adecvată pentru tratamentul endometritei cauzate de infecția aerob-anaerobă grampozitivă și aerobă gramnegativă [9].

În cadrul studiului de metaanaliză a tratamentului infecției cu *Chlamydia trachomatis* în timpul sarcinii, s-a demonstrat că clindamicina a avut o eficacitate (vindecarea microbiologică și infecția repetată) și o inofensivitate similare (referitor la complicațiile sarcinii: nașterea prematură, ruptura prematură a membranelor, greutatea scăzută la naștere) cu amoxicilina, eritromicina și azitromicina. Clindamicina, ca și azitromicina, a fost responsabilă de mai puține efecte adverse decât eritromicina. [2].

Clindamicina este activă față de un șir de protozoare, precum *Plasmodium*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia* și *Pneumocystis spp.* Preparatul este de elecție pentru profilaxia chorioretinitei la nou-născuți provocate de *Toxoplasma gondii*, a infecțiilor produse de *Babesia microti* și *Babesia divergens*. În combinație cu pirimetamina sau primachina, este un regim de alternativă pentru tratamentul toxoplasmozei și pneumocistrozei. Clindamicina și cei trei metaboliți majori manifestă *in vitro* efecte inhibitorii asupra *Plasmodium falciparum*, posibil prin influența asupra apicoplastului. Apicoplastul este responsabil de producerea pirofosfatului de izopentenil, necesar pentru multiplicarea plasmodiului în stadiul sanguin al ciclului de viață al parazitului. Clindamicina, datorită inhibării sintezei proteinelor prin legarea la subunitatea 23S a ARN-ului procariotic, perturbă translocarea ribozomală procariotă și reduce importul de proteine apicoplaste cu o pierdere a integrității apicoplastelor plasmodiului. Medicamentul se acumulează lent în parazit, cu un efect maxim la concentrații peste 0,01 μg/ml și o inhibare relevantă la o expunere mai mare de trei zile. Acest lucru ar putea explica debutul lent al efectului clinic, observat *in vivo* [8, 16].

În ultimii ani au apărut suficiente date clinice care susțin utilizarea mai largă a clindamicinei, preponderant în asocieri, în tratamentul malariei. Astfel, combinația clindamicina+chinina, deși nu este un regim antimalaric ideal în zonele de malarie endemică, deoarece necesită administrare de 2 ori/zi, totuși timpul scurt de înjumătățire a preparatelor la o dozare adecvată va avea prioritate față de medicamentele cu timpul de înjumătățire mare, precum amodiachina, sulfadoxina-pirimetamina și meflo-

china. Costul clindamicinei ar putea limita utilizarea ei, dar prezența mai multor preparate generice ale acesteia la un tratament de scurtă durată ar avea un suport economic similar cu atovacvon-proguanilul sau halofantrina. Clindamicina ar avea prioritate în tratamentul malariei la copii și gravide, având în vedere siguranța necesară la aceste categorii de pacienți [8].

Clindamicina, în majoritatea ghidurilor și recomandărilor, rămâne un antibiotic de alternativă în tratamentul infecțiilor cu germeni grampozitivi aerobi, cu flora anaerobă grampozitivă și cea gramnegativă și unele protozoare. Particularitățile farmacodinamice și farmacocinetice ale preparatului și datele studiilor clinice, în condițiile creșterii rezistenței la antibiotice, deschid posibilități noi de utilizare selectivă în ortopedie și traumatologie, stomatologie, obstetrică și ginecologie, pulmonologie.

## Bibliografie

- Bhagania M. et al. *Treatment of odontogenic infections: An analysis of two antibiotic regimens*. In: J. Oral Biol. Craniofac. Res., 2018, May-Aug., nr. 8(2), p. 78–81.
- Cluver C. et al. *Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Sep. 22, nr. 9: CD010485.
- DeRonde K.J., Giroto J.E., Nicolau D.P. *Management of pediatric acute hematogenous osteomyelitis, part II: a focus on methicillin-resistant Staphylococcus aureus, current and emerging therapies*. In: Pharmacotherapy, 2018, Jul. 10.
- Gonzalez D. et al. *Clindamycin Pharmacokinetics and Safety in Preterm and Term Infants*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2016, May, nr. 60(5), p. 2888–2894.
- Kostopoulou O.N. et al. *Clindamycin binding to ribosomes revisited: foot printing and computational detection of two binding sites within the peptidyl transferase center*. In: Pharmazie, 2013, Jul, nr. 68(7), p. 616–621.
- Kulczycka-Mierzejewska K., Trylska J., Sadlej J. *Quantum mechanical studies of lincosamides*. In: J. Mol. Model., 2012, Jun, nr. 18(6), p. 2727–2740.
- LaPlante K.L. et al. *Activities of clindamycin, daptomycin, doxycycline, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazole, and vancomycin against community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus with inducible clindamycin resistance in murine thigh infection and in vitro pharmacodynamic models*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2008, Jun, nr. 52(6), p. 2156–2162.
- Lell B., Kremsner P.G. *Clindamycin as an Antimalarial Drug: Review of Clinical Trials*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2002, Aug., nr. 46(8), p. 2315–2320.
- Mackeen A.D. et al. *Antibiotic regimens for postpartum endometritis*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2015, Feb. 2, nr. (2): CD001067.
- Robert S.D. *Etiologic Agents of Infectious Diseases*. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fourth Edition), 2012, p. 199–201.
- Savaris R.F. et al. *Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease*. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2017, Apr. 24, nr. 4: CD010285.
- Smieja M. *Current indications for use of clindamycin: A critical review*. In: Can. J. Infect. Dis., 1998, Jan.-Feb., nr. 9(1), p. 22–28.
- Smith M.J. et al. *Pharmacokinetics of Clindamycin in Obese and Nonobese Children*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Apr., nr. 61(4): e02014–16.
- Spellberg B. Lipsky A.B. *Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults*. In: Clin. Infect. Dis., 2012, Feb. 1; nr. 54(3), p. 393–407.
- Suda K.J. et al. *Use of Antibiotic Prophylaxis for Tooth Extractions, Dental Implants, and Periodontal Surgical Procedures*. In: Open Forum Infect. Dis., 2017, Nov. 15, nr. 5(1): ofx250.
- Uddin T., McFadden G.I., Goodman C.D. *Validation of Putative Apicoplast-Targeting Drugs Using a Chemical Supplementation Assay in Cultured Human Malaria Parasites*. In: Antimicrob. Agents Chemother., 2017, Dec. 21, nr. 62(1): e01161–17.

**Vasile Cazacu**, conferențiar universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373-22-205-450, +373-69-334-871,  
e-mail: vasile.cazacu@usmf.md

CZU: 615.281.9.014.2:616-002.5

## STUDIU COMPARATIV ÎN ELABORAREA FORMELOR FARMACEUTICE CU CONȚINUT DE SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE ANTITUBERCULOASE

**Vladimir REMIȘ<sup>1</sup>, Natalia PURICE<sup>2</sup>**,

<sup>1</sup>Universitatea Liberă Internațională din Moldova,

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Existența polimorfismului inactivării medicamentelor dependent de enzima (NAT2) determină viteza diferită de metabolizare a substanțelor medicamentoase la indivizii “acetilatori rapizi” și la cei “lenți”. Un rol mare în combaterea tuberculozei pe parcursul mai multor ani a avut-o izoniazida. Recent a fost propusă o substanță nouă – fenazida – fără capacitatea de a fi inactivată de enzima (NAT2). Au fost folosite substanțele medicamentoase izoniazida și fenazida, iar ca metode de cercetare – UV-spectroscopia, metode de determinare a toxicității acute și a parametrilor farmacocinetici în experiența pe animale de laborator. Rezultatele studiului denotă că fenazida nu posedă toxicitate în măsura în care o posedă izoniazida și are o acțiune prelungită.

**Cuvinte-cheie:** substanțe antituberculoase, enzima (NAT2), izoniazidă, fenazidă