

# Particularitati farmacocinetice ale tetraciclinelor

Tetraciclinele sunt antibiotice bacteriostatice cu spectru larg. Folosirea lor este actualmente limitata din cauza frecventei relativ mari a tulpinelor bacteriene rezistente la tetracicline.

Tetraciclinele sunt antibiotice produse de diferiti *Streptomices*. Ele cuprind in structura un nucleu policiclic naftacencarboxamidic. Au actiune bacteriostatica fata de un numar mare de microorganisme patogene. Primele antibiotice din aceasta grupa -clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina demeclociclina - le-au urmat tetraciclinele din a doua generatie - doxiciclina si minociclina care prezinta unele avantaje terapeutice.

Tetraciclinele sunt pulberi cristaline, de culoare galbena, inodore, cu gust amar, sensibile la lumina si caldura. In conditii corespunzatoare, se mentin nealterate 4-5 ani. Tetraciclinele nu sunt influentate de sucurile digestive si flora intestinala. Cea mai stabila si rezistenta dintre medicamentele acestui grup este tetraciclina propriu-zisa. Tetraciclinele in general sunt instabile in prezenta ionilor metalelor grele.

Intre structura chimica si efectul farmacodinamic exista o stransa legatura. S-a demonstrat ca actiunea antibacteriana este in directa corelatie cu gruparile fenol-oxo a partii inferioare a celor patru cicluri. Modificarea acestor grupuri duce la disparitia efectelor. Acest fapt a fost explicat prin rolul chelator al acestor grupuri.

Tetraciclinele au actiune aproape exclusiv bacteriostatica actionand prin chelarea cationilor metalelor bivalente, cu inhibitia ulterioara a unor sisteme enzimatice bacteriene. La nivelul ribozomilor bacterieni este inhibata selectiv legatura dintre aminoacizi si ARN avand drept consecinta blocarea sintezei proteice.

## **Farmacocinetica**

Administrata per os, absorbtia este partiala, o cantitate din medicament ramanand si la nivelul intestinului. Absorbția este diminuată de lactate și substanțe care conțin calciu. Absorbția digestivă a tetraciclinelor este în general bună, deși incompletă. Totuși, realizează concentrații sanguine eficiente. Creșterea dozelor de tetraciline, nu este urmată de o creștere proporțională a absorbției în sânge, în schimb cresc concentrațiile intestinale. Absorbția tetraciclinelor este influențată de prezența ionilor mecanici în lumenul intestinal. Absorbția lor este scăzută în caz de hipoaciditate gastrică și în prezența alimentelor, mai ales a produselor lactate și a substanțelor ce conțin cationi bivalenți și trivalenți cu care formează chelați neabsorbabili.

Administrarea concomitentă de tetraciline cu substanțe absorbante, rasini schimbatoare de ioni sau aubstante bogate în calciu, fier, bismut ( carbonat bazic de bismut ), aluminiu ( hidroxid de aluminiu ) , inclusiv calciu din lapte duce la formarea unor complexe greu absorbabile. În schimb, administrarea de acid citric, metafosfat de sodiu, sorbitol, manitol, glucozamina, prin competiție cu tetraciclinele pentru ionii bivalenți, cresc procentul de tetraciline absorbite.

Absorbția rectală a tetraciclinelor este redusă. Injectarea pe cale i.v.realizează rapid concentrații înalte. Nu se aplică pe seroase și nu se administrează sub formă de aerosoli, fiind iritante. Sunt bine suportate în aplicații pe tegumente, cea mai puțin sensibilizantă fiind clortetraciclina.

Ajunse în sânge tetraciclinele formează în procente variabile ( 40 - 80 % ), complexe cu proteinele plasmatică. Concentrația sanghină după administrarea orală este în funcție de substanță, a dozei egale prezentând ordinea descrescândă: tetraciclina > oxitetraciclina > clortetraciclina. Dintre preparatele de semisinteza dimetilclortetraciclina are un timp de injumatatire 44 % mai lung decât al tetraciclinei, nivelul sanguin este ridicat și efectul bacteriostatic se menține cel puțin 48 ore. Difuziunea tetraciclinelor este bună și rapidă însă inegală la nivelul tesuturilor. În bila se constată o concentrație de 10 ori mai mare decât nivelul sanguin. O parte din substanța activă ajunsă în bila este resorbită intestinal - circuit enterohepatoc -, fapt ce contribuie la menținerea pentru o perioadă mai lungă de timp a unor

nivele plasmatice crescute. In bila concentratiile ajung la valori de 5 - 30 ori mai mari ca in plasma ( atunci cand caile biliare sunt libere ).

In LCR tetraciclina realizeaza concentratii de 10 -10 % din nivelul sanguin, iar oxitetraciclina numai 5-10 % din acest nivel. Deci concentratiile in LCR sunt mici, ineficace cand administrarea se face oral.

Tetraciclinele strabat bariera placentara, realizand concentratii de circa 70 % in sangele fetal, fata de concentratia din sangele matern. Difuzeaza si in lapte. Tetraciclinele patrund nu numai in spatiile intercelulare, dar si intracelular. O difuziune particulara a tetraciclinelor se observa la nivelul oaselor si dintilor determinand coloratia galben - cafeniu a primei dentitii ( cand sunt administrate in ultimul trimestru al sarcinii, perioada neonatala si chiar in primii 2 ani de viata ). Concentratii active se gasesc dupa 96 ore de la administrare, prezenta lor putand fi depistata si dupa circa 4 luni.

Metabolizarea tetraciclinelor in organism este diferita, in raport cu substanta. In timp ce oxitetraciclina se transforma numai 20 %, tetraciclina se metabolizeaza in proportie mai mare. Tetraciclinele din generatia a II-a realizeaza concentratii mari in organele genitale masculine si feminine, in plamani, bila, sputa si saliva, iar minociclina difuzeaza bine in LCR si lacrimi, fapt ce-i permite iradicarea stratusului de purtator cronic de meningococ.

Eliminarea tetraciclinelor se face pe diferite cai. Viteza de eliminare depinde de natura substantei. Tetraciclina se elimina in proportie de 40 % prin scaun, sub forma activa, motiv pentru care poate provoca frecvent fenomene de disbacterioza intestinala ceea ce explica influentarea marcata a florei intestinale. Eliminarea renala prin filtrare glomerurala, intereseaza aproximativ 60 % din forma activa. Insuficienta renala determina acumularea si creste toxicitatea tetraciclinelor. Prin urina se elimina astfel aproximativ 90 % din cantitatea administrata. Doxicilina face exceptie eliminandu-se prin colon de aceea influenteaza mai putin flora intestinala si nu se acumuleaza in insuficienta hepatica si renala. Eliminarea astfel a doxicilinei reprezinta un avantaj din punct de vedere a reactiilor adverse digestive si al faptului ca epurarea nu este practic influentata de stare functionala a ficatului si rinichilor.

Eliminarea tetraciclinelor se face prin bila unde antibioticul atinge concentratii de 10 ori mai mare decat in sange si prin urina unde se realizeaza o concentratie de 5 ori mai mare decat cea sanguina.

Tetraciclinele se administreaza obisnuit pe cale orala mai rar parenteral. Aplicarea locala trebuie evitata ( cu exceptia formelor oftalmice ), din cauza potentialului mare de sensibilizare. Introducerea intrarahidiana nu este recomandabila, deoarece solutiile injectabile sunt iritante. Antibioticul se recomanda a fi administrat cu o ora sau doua dupa masa. Bolnavul are voie sa manance lapte, iaurt si branza de vaci doar dupa a II-a sau a III-a ora dupa tetraciclina. Absorbtiia este favorizata de ingerarea unui mililitru de lichid pentru fiecare miligram de tetraciclina.

Spectrul de actiune al tetraciclinelor este larg. Actioneaza asupra unor cocci gram pozitivi: streptococ beta-hemolitic, stafilococ aureu, pneumococ, enterococ, asupra unor cocci gram negativi: gonococ, meningococ, ( mai ales tetraciclina ), impotriva unor bacili gram negativi: colii.

Tetraciclinele sunt active fata de rickettsii, spirochete, leptospire si in masura mai redusa pe amoebe . Tetraciclinele au efecte reduse pe bacilul tific si sunt lipsite de actiune pe bacilul coc, fungi, levuri. Parte dintre tulpini sunt rezistente la tetraciclina si celelalte antibiotice apartinand primei generatii, dar rezistenta fata de doxiciclina si minociclina este rara. Enterococul este rezistent la concentratiile realizate de dozele terapeutice. Gonococul si meningococul sunt afectati la concentratii mici. Unii bacili gram pozitivi B. anthracis, Listeria- sunt sensibili. Dsemenea Brucella, Vibrio choleare, Yesinia, Francisella tularensis sunt in general sensibile. Mare parte din tulpinile de E. coli, Klebsiella, Enterobacter, H. influenzae si Proteus indol - pozitiv sunt reziztente, ca si majoritatea tulpinelor de Pr. vulgaris si Ps. aeruginosa. Rickettsiile, spirochetele, microplasmemele si chlamidiile sunt inhibitate la concentratii mici. Legionella este inhibitata indeosebi de tetraciclinele din a doua generatie.

Tetraciclinele traverseaza prin difuziune membrana externa a bacililor gram negativi si sunt transportate activ prin membrana citoplasmatica a celulelor microbiene, acumulandu-se intracelular. Mecanismul de actiune este bacteriostatic si se datoreste legarii specifice de

subunitatile ribozomiale 30S, cu blocarea consecutiva a legarii aminoacil-ARNt de complexul ARNm - ribozomi. este impiedicata sinteza proteinelor bacteriene.

Tetraciclinele sunt mai active in timpul metabolismului microbial intens din faza de diviziune. La baza mecanismului s-a crezut la inceput ca sta exclusiv mecanismul chelator asupra unor ioni metalici esentiali. Cercetari ulterioare au aratat ca inhibitia sintezei proteice care reprezinta principalul mecanism de actiune are loc in faza transferului aminoacizilor de pe aminoacil-ARNt in vederea legarii lor in polipeptide dupa secventa dictata de ARNm de pe ribozomi.

Azand in vedere ca tetraciclinele impiedica bacteriile de a ajunge in faza de diviziune logaritmica, nu trebuie administrate inaintea penicilinei care actioneaza tocmai in aceasta faza.

Pentru a evita eventualul antagonism intre penicilina si tetraciclina, cand este necesara asocierea lor, tetraciclinele se vor administra dupa penicilina, si nici intr-un caz concomitent cu acestea. Tetraciclinele pot avea efecte sinergice cu streptomina, cloranfenicolul, sulfamidele, nitrofuranii. Asocierea novobiocinei cu penicilina sau streptomina sau tetraciclina este activa fata de unele tulpini de stafilococ si avand ca rezultat inrarierea instalarii rezistentei.

Cinetica antibioticelor poate fi influentata de unele asocieri. Astfel, Brodskii ( 1969 ) a aratat ca, la sobolan, heparina ( 200u / kilocorp i.v. ) mareste absorbtia clortetraciclinei ( 50000u / kilocorp i.p.), in primele 15 minute si patrunderea acesteia in tesuturi. In urmatoarele 30 – 60 minute concentratia clortetraciclinei descreste in sange, inima, plamani, ficat, rinichi, splina si muschi. Excretia urinara a clortetraciclinei creste in primele 30 minute dupa heparina, apoi scade.

Rezistenta microbiana la tetracicline se instaleaza treptat mai ales dupa tratamente repetate prelungite. Aceasta rezistenta se datoreaza expunerii la antibiotic si este mediata plasmidic.

Rezistenta bacteriana este importanta indeosebi pentru tetraciclinele din prima generatie. Se datoreste deficientei sistemului transportor activ sau microrarii permeabilitatii membranare, ceea ce face ca antibioticul sa nu realizeze concentratii active in celulele bacteriene. Plasmidele pot fi si purtatoare ale unor gene responsabile de rezistenta la alte

antibiotice – aminoglicozide, cloramfenicol, sulfamide. Plasmidele pot fi transmise la alti germeni, prin traducere sau conjugare.

In momentul de fata o serie de tulpini, odinioara tetraciclino-sensibile, au devenit rezistente ceea ce a facut ca atat indicatiile cat si eficienta lor clinica sa fie considerate limitate, locul lor fiind luat de tetraciclina de semisinteza sau alte antibiotice, mai ales penicilinele cu spectru larg de actiune.

Tetraciclina sunt actualmente rareori folosite ca antibiotice de prima alegere, din cauza frecventei mari a rezistentei bacteriene si a fenomenelor nedorite legate de spectrul foarte larg de actiune. Indicatiile terapeutice sunt : infectii cu germeni sensibili la tetraciclina. Sunt utile in infectii cu chlamydia, lichenii, in boli produse de microplazme. Se mai indica in bruceloză, febra recurentă, holera, infectii urinare, in bronșite cronice, in prostatită, in infectii cu germeni anaerobi sensibili. Pot fi utilizate cu succes in tratamentul diferitelor forme de acnee. Deasemenea pot fi utile in sifilis, actinomicoză, antrax, dizenterie, angia Vincent, infectiile cu Listeria , pneumonia pneumococică. Sunt mentionate utilizari ale tetraciclinelor si in boli produse de spirochete, unele conjunctivite, sinuzite, otite, mastoidite, osteomelite. Conform antibiogramelor mai pot fi administrate in endocardite bacteriene.

In stadiul actual, la indicatiile tetraciclinelor trebuie sa se tina cont de faptul ca au devenit rezistente 70 % din salmonelle, 30 % din shigelle, 30 – 40 % din colibacili, multe din tulpinile de stafilococi chiar la concentratii mari.

#### **Efecte secundare si adverse:**

Cele mai intalnite efecte secundare si adverse ale tetraciclinelor sunt: Iritatia gastrointestinala , diareea, dismiceolisme intestinale, greturi, vomă, dureri abdominale, senzatie de arsura la defecatie, pirozismul in cazul administrarii orale.

Au fost semnalate cateva cazuri de ulcere esofagiene asociate cu pancreatita, de aceea tetraciclina sunt contraindicate in boala ulceroasa, colita ulceroasa, predispozitii la micoze.

Alteratiile mucoaselor se datoresc atat intolerantei fata de tetraciclina cat si infectiei cu candida albicans. Dintre acestea citam: “limba de antibiotice” neteda si atrofica , limba

neagra, piloasa, cheilita, anorectita si vulvita. Acestea apar deobicei la cateva zile dupa debutul tratamentului sau la sfarsitul lui.

Se pot dezvolta infectii enterice cu Candida, foarte rar enterocolita pseudomembranoasa. Fenomenele de dizbacterioza intestinala sunt mai frecvente pentru tetraciclinele din prima generatie. Hepatotoxicitatea este favorizata de insuficienta renala, malnutritie, sarcina, coexistenta altor boli hepatice. La femeile insarcinate se dezvolta ocazional fenomene de insuficienta hepato-renala, cu icter, acidoza, retentie azotata si soc.

La bolnavii cu insuficienta renala tetraciclinele sunt contraindicate ( cu exceptia doxiciclinei ) deoarece se acumuleaza, provocand fenomene toxice, inclusiv afectarea toxica a rinichiului, cu degenerescenta grasa a celulelor tubula. Tetraciclinele cresc azotil neproteic din sange si eliminarea azotului urinar datorita inhibarii sintezei proteice, cresc eliminarile de sodiu si apa.

Datorita afinitatii pentru tesuturile pe cale de calcifiere, se depun in schelet sub forma de ortofosfat tetraciclino – calcic, care poate fi recunoscut prin fluorescenta pe care o da in ultraviolet. Intrucat traverseaza bariera placentara se depun pe mugurele dentar la fat, ceea ce duce ulterior la coloratia in galben a dentinei sau chiar absenya emailului dentar. Coloratia se constata si la unghii si par de aceea se va evita administrarea tetraciclinelor in a doua parte a sarcinii. Pentru acelasi motiv nu se recomanda la copii, la acestia putand inhiba cresterea. La sugari poate creste presiunea lichidului cefalorahidian, cu bombarea frontalelor ( fenomen reversibil la oprirea tratamentului ).

Preparatele de tetraciclina inechita provoaca uneori o tubulopatie proximala de tip sindrom, Fanconic, cu albuminurie, glicozurie, proteinurie, acidoza, greturi si varsaturi. Bolnavii tratati cu tetraciclina pot prezenta reactii fototoxice insotite uneori de febra mare. Acestea su fost semnalate mai frecvent de demecociclina si doxicilina.

Tetraciclinele produc rar fenomene de sensibilizare alergica: totusi pot apare eruptii cutanate, febra. Dupa administrarea i.v. de clortetraciclina, apar iritatii endovenoase cu flebite si tromboze. Minociclina are o toxicitate vestibulara crescuta, prin acumularea in epiteliu nervos vestibular, putand provoca frecvent tulburari vestibulare reversibile. La adult

poate determina fenomene benigne de hipertensiune intracraniana. Tratamentul nu trebuie sa dureze mai mult de 5 – 7 zile. Pentru a evita micozele se administreaza preventiv nistadin.

Tetraciclina poate produce tulburari hepatice daca se administreaza i.v., repede si mai ales la persoane cu afectare hepatice in antecedente. Cunoscand aceste aspecte tetraciclina nu se asociaza cu medicamente care pot leza ficatul: sulfamide, tranchilizante, cincofen, fenil butazona, cloranfenicol, eritromicina.

Tetraciclina sunt slab curarizante si numai la doze foarte mari. Doza zilnica de tetraciclina si oxitetraciclina este de 1 –2 g la 12 ore pe os, ( la adult ).

## **PREPARATE POSOLOGICE**

**Tetraciclina** este analogul fara clor al clortetracilinei, obtinut prin sinteza. Tetraciclina se fixeaza pe proteinele plasmaticice in proportie de circa 65%. Timpul mediu de injumatatire plasmatic este de 10,6 ore. Penetrabilitatea tisulara este relativ mica.

Tetraciclina clorhidrica se administreaza de regula pe cale orala. Exista si preparate destinate injectarii intramusculare sau intravenoasae, dar acestea sunt rareori folosite, deoarece solutiile sunt instabile si iritante. Nu se injecteaza intrarahidian.

Tetraciclina are cateva indicatii principale: bruceloza, holera, infectii cu chlamide, pneumonii cu mycoplasma. Utilizarea in infectii urinare este limitata, din cauza frecventei mari a tulpinelor rezistente de bacili gram negativi. Reactiile adverse sunt cele obisnuite acestei grupe de medicamente.

**Oxitetraciclina** se prezinta sub forma de capsule enterosolubile de clorhidrat de oxitetraciclina care contin 0,250 g substanta activa.

**Clortetraciclina** se prezinta sub forma de drajeuri de 0,125 si 0,250g clorhidrat de clortetraciclina.

**Demeclociclina** se absoarbe digestiv in proportie de 60-65 % . Doza de 500 mg realizeaza o concentratie plasmatica maxima de 2 µg / ml. Concentrati plasmatica se mentine



activa mai mult decat in cazul tetraciclinei, corespunzator unui timp de injumatatire de circa 16 ore.

### **TETRACICLINE DIN GENERATIA a-II-a**

**Doxiciclina** se absoarbe digestiv in proportie de 93 %, disponibilitatea fiind putin influentata de alimente, lapte, cationi bivalenti si trivalenti. Doza de 200 mg, administrata oral, realizeaza concentratia plasmatica maxima de 2 –3 µg / ml la ½ ora. Excretia doxicilinei se face, in majoritate, prin retrodifuziune in colon, cu formarea de chelati inactivi care se elimina prin scaun.

**Minociclina** se absoarbe in totalitate dupa administrarea orala, disponibilitatea fiind putin influentata de alimente, lapte, cationi bivalenti si trivalenti. Patrunde relativ bine in LCR realizand concentratii de 30 % fata de cele din plasma, cand meningele nu sunt inflamate.

### **BIBLIOGRAFIE:**

**Nechifor Mihai** – Terapia antibacteriana , antifungica si antivirala in stomatologie, Editura Glissando, Iasi, 2002

**Nechifor Mihai** – Farmacologie , I.M.F. Iasi, 1989

**Valentin Stroescu** – Farmacologie, editia a-III-a revizuita si adaugita Editura All, Bucuresti 1999

**Vlentin Stroescu** – Bazele farmacologice ale practicii medicale, Editura Medicala, Bucuresti - 1997

**Dumitru Dobrescu** – Asocierea medicamentelor Incompatibilitatii farmacodinamice, Editura Medicala – Bucuresti – 1971

**B. Cuparencu** – Curs de farmacologie, vol II. Litiografia I.M.F.- Cluj-Napoca - 1988