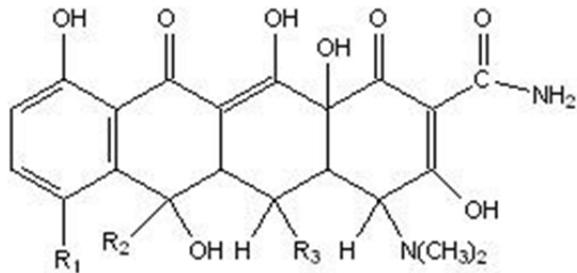


TETRACICLINE

Introduzione

E' nel 1948 che per estrazione dallo *Streptomyces aureofaciens* si ottiene la prima tetraciclina, la clorotetraciclina. Prende il via, quindi, l'utilizzo di un gruppo di antibiotici che per i successivi oltre



60 anni apporterà, in ampie indicazioni cliniche, efficacia terapeutica con buona tollerabilità. Le tetracicine sono strutturalmente caratterizzate da un nucleo centrale naftacenico e le differenti sostituzioni conferiscono ai derivati i caratteri idrofilicità, lipofilicità o proprietà intermedie.

Si distinguono:

I GENERAZIONE, idrofile, estrattive	clorotetraciclina, ossitetraciclina, tetraciclina, demclortetraciclina.
I GENERAZIONE, intermedie , semisintetiche	rolitetraciclina, limeciclina, metaciclina.
II GENERAZIONE, lipofile, sintetiche	doxiciclina, minociclina
III GENERAZIONE, sinetiche	Glicilcicine: tigeciclina.

Effetti farmacologici e Meccanismo d'azione

L'azione farmacologica delle tetracicline è di tipo batteriostatico e si esplica attraverso l'inibizione della sintesi proteica dei batteri sensibili tramite il legame specifico e reversibile alla subunità 30S ribosomiale. La conseguenza è il blocco dell'entrata dell'aminoacil t-RNA nel sito acceleratore, presente nel complesso mRNA-ribosoma e, quindi, l'arresto dell'allungamento della catena peptidica.

Le tetracicline diffondono passivamente attraverso la membrana esterna dei batteri gram-negativi mediante i canali idrofilici formati dalle porine e sottoforma di complessi di coordinazione con cationi metallici (probabilmente magnesio) che si accumulano nel periplasma per poi dissociarsi liberando tetraciclina non carica, una molecola debolmente lipofila in grado di attraversare il doppio strato lipidico della membrana citoplasmatica. Sempre questa forma, elettricamente neutra, è in grado di passare attraverso la membrana citoplasmatica dei batteri gram-positivi.

Usi clinici – Spettro antibatterico

Lo spettro antibatterico delle tetracicline è ampio e, di conseguenza, le indicazioni cliniche. Risultano sensibili: cocchi gram positivi quali streptococchi, stafilococchi, pneumococchi; cocchi gram negativi (*Neisseria*); bacilli gram positivi; enterobatteri; batteri anaerobi come *Clostridium*, *Fusobacterium* e *Bacteroides*; batteri a localizzazione intracellulare (*Chlamidia*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*) *Helicobacter*, *Pseudomonas*, *Treponema*, *Leptospira*.

Resistenza batterica

Nel corso degli anni i batteri originariamente sensibili hanno sviluppato meccanismi di resistenza in grado di contrastare l'ingresso dell'antibiotico all'interno della cellula o di prevenire l'attacco al sito di legame. Tali meccanismi di resistenza includono:

- Efflusso attivo da parte di una pompa proteica associata alla membrana che riduce l'accumulo di farmaco nella cellula batterica codificata da geni di resistenza Tet A,B,C,D,K (Chalmers G, Kozak GK, Hillyer E, Reid-Smith RJ, Boerlin P. Low minimum inhibitory concentrations associated with the tetracycline-resistance gene tet(C) in Escherichia coli. Can J Vet Res. 2010 Apr;74(2):145-8) .
- Protezione ribosomiale tramite la costituzione di una proteina citoplasmatica che riduce la sensibilità dei ribosomi alle tetracicline.
- diminuzione del numero di porine.

Farmacocinetica

ASSORBIMENTO GI: completo per tetraciline lipofile, del 50-60% per le altre. interferenza per la presenza di cibo o ioni metallici con cui formano complessi bi- o trivalenti insolubili.



DISTRIBUZIONE: legame proteico elevato per le tetraciline idrofile, minore per quelle lipofile; diffusione tissutale e penetrazione intracellulare estesa; affinità per il tessuto osseo.



METABOLISMO: chelazione intraluminale e ricircolo enteroepatico; biotrasformazione variabile e produzione di metaboliti inattivi.



ELIMINAZIONE: fecale per l'80%; per sola filtrazione glomerulare le tetraciline idrofile, con riassorbimento tubulare quelle lipofile; emivita di 6-7 ore per le classiche, fino a 15-20 per quelle lipofile.

Effetti indesiderati

La buona tollerabilità di tale classe antibiotica ne favorisce l'utilizzo per diverse indicazioni cliniche tuttavia, possono verificarsi effetti avversi che impongono la sospensione della trattamento. Disturbi gastrointestinali dose-dipendenti, anoressia, nausea, vomito, bruciori epigastrici, diarrea, sono dovuti all'azione irritante sulle mucose digestive, ad una modificazione della normale flora intestinale e all'insorgenza di micosi digestive. Inoltre, nei casi più gravi, si verifica una sovrainfezione da *Clostridium difficile* responsabile di coliti acute pseudomembranose.

Stomatiti, glossiti, faringiti, ulcere esofagee, compaiono a causa dell'acidità del farmaco che deve essere assunto con abbondante acqua e non in posizione supina.

Per trattamenti prolungati e ad alte dosi si incorre in epatotossicità caratterizzata da steatosi microvescicolare per inibizione dell'ossidazione mitocondriale degli acidi grassi che si accumulano sotto forma di piccoli vacuoli di trigliceridi (Casella G, Villanacci V, Di Bella C, Drera E, Baldini V, Bassotti G. Acute hepatitis caused by minocycline. Rev Esp Enferm Dig. 2010 Nov;102(11):668).

La particolare affinità delle tetracicline per il tessuto osseo e la capacità chelante gli ioni calcio comportano discromie e alterazioni dentarie, ipoplasia dello smalto, predisposizione alla carie, inibizione dell'accrescimento osseo nel feto, tutti fenomeni che impongono la controindicazione delle tetracicline in bambini al di sotto degli otto anni di età, in gravidanza e durante l'allattamento. (Antonini LG, Luder HU. Discoloration of teeth from tetracyclines--even today? Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2011;121(5):414-31. Tavares J, Leung WW. Discoloration of nail beds and skin from minocycline). CMAJ. 2011 Feb 8;183(2):224. Epub 2010 Nov 22

La particolare struttura chimica delle tetracicline si traduce in elevata reattività nei confronti della luce solare e, pertanto, esse sono capaci di indurre fototossicità e fotosensibilità che si manifesta con onicosi, eritema, danno cellulare epiteliale.

Altri effetti avversi che si verificano con l'impiego delle tetracicline includono: alterazioni ematiche, ipertensione endocranica, acuta e reversibile, disturbi vestibolari acuti dose dipendenti (vertigini e nausea). In generale, le tetracicline risultano essere poco allergizzanti.

Interazioni farmacologiche

Associazioni Utili

- macrolidi (azitromicina) nel trattamento delle infezioni da streptococco;
- metronidazolo nell'eradicazione di *Helicobacter pylori*;
- streptomina nel trattamento della brucellosi;
- rifampicina nel trattamento della brucellosi e delle infezioni da *Stafilococchi* met-resistenti;
- fluorochinoloni nelle endocarditi da *Coxiella*;
- chinino nella malaria da *Plasmodium falciparum*;
- claritromicina nelle infezioni da *Mycobacterium laeprae* e *avium* intracellulare, toxoplasmosi cerebrale;
- antimicotici in soggetti immunodepressi, diabetici e in corticoterapia.

Associazioni da Evitare

- amino glicosidi per il possibile effetto antagonista su *Proteus*, *Klebsiella* ed *E.coli*;
- beta lattamine per antagonismo su pneumococco e *Listeria*;
- retonoidi per elevato rischio di ipertensione intracranica;
- antiacidi a base di alluminio e magnesio per chelazione da parte delle tetracicline;
- Sali di calcio, zinco e ferro;
- colestiramina per adsorbimento in superficie e ridotto assorbimento dell'antibiotico;
- induttori enzimatici per diminuzione di emivita;
- anticoagulanti orali per aumentato rischio emorragico;
- digossina per aumento dei tassi sierici della digossina a causa della deplezione della flora intestinale responsabile della sua degradazione metabolica, rischio di tossicità digitalica;
- sostanze foto sensibilizzanti per aumento del rischio di fototossicità;
- anticoncezionali ormonali per aumento del rischio di sanguinamento intermestruale.

Forme farmaceutiche e specialità medicinali. Posologia e modalità di somministrazione.

Delle tetracicline orali si utilizzano la base, il cloridrato o il polifosfato, in compresse o capsule. Le assunzioni devono avvenire lontano dai pasti in quanto la presenza di cibo nello stomaco potrebbe ridurre la quota di farmaco assorbita a causa della proprietà chelante i metalli dell'antibiotico.

Glicilcicine. Tigeciclina

La tigeciclina è un membro delle glicilcicine, classe antibatterica derivata dalle tetracicline classiche. Possiede una buona attività in vitro nei confronti di un ampio spettro di batteri aerobi e anaerobi, gram positivi e gram negativi per cui trova indicazione clinica in varie infezioni. L'azione batteriostatica tempo-dipendente per blocco della sintesi proteica diviene battericida per alcuni germi particolarmente sensibili come quelli responsabili di pneumopatie acquisite in comunità (*S. pneumoniae* e *L. pneumophila*). Per il momento, la tigeciclina risulta attiva anche nei confronti di ceppi batterici che hanno acquisito resistenza contro le tetracicline classiche mediante la protezione ribosomiale e la generazione di pompe di membrana ad efflusso attivo. I profili farmacocinetici sono favorevoli e del tutto simili a quelli delle tetracicline da cui deriva. Sicurezza e tollerabilità ne fanno una valida alternativa nel trattamento di infezioni anche complicate sostenute da germi sensibili. (Potential role of tigecycline in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. Mary L Townsend Melanie W Pound and Richard H Drew).