

615.779.9.001.1

**TETRACYKLINOVÁ ANTIBIOTIKA.
CHARAKTERISTIKA, ROZDĚLENÍ A ZÁKLADNÍ VLASTNOSTI**

M. HEJZLAR, M. KOTASOVÁ, J. ŠILAROVÁ, T. PELLAR

Katedra lékařské mikrobiologie lékařské fakulty hygienické Univerzity Karlovy v Praze

Úvod

Na konci čtyřicátých let tohoto století byla objevena tetracyklinová antibiotika a chloram-

fenikol. Široké spektrum těchto antimikrobních látek vedlo na jedné straně k přehnanému optimismu s falešným závěrem blízké eradikace všech infekčních chorob, na druhé straně pak

ke zpomalení vývoje imunologických disciplín a podceňování všeobecně platných zásad terapie. V sedmdesátých letech a začátkem let osmdesátých převládá mnohde názor, že tetracykliny jsou díky četnému výskytu rezistence u různých bakteriálních rodů a díky převážně bakteriostatickému účinku prakticky na konci své éry. Ani počáteční přehnaný optimismus, ani soudobý zbytečný pesimismus nejsou na místě. Tetracykliny stále patří k cenným antibiotikům, ale je třeba je rozumně a cíleně používat. Jejich současnou pozici se pokusíme nastínit v dalších řádcích.

Tab. 1

Přehled objevů tetracyklinových derivátů

Název derivátu	Rok objevu	Producent
Chlortetracyklin	1948	Streptomyces aureofaciens
Oxytetracyklin	1948	Streptomyces rimosus
Tetracyklin	1953	chemickou modifikací produktu Str. aureofaciens
Demecyklin (demeclocyklin)	1957	z mutanty Streptomyces aureofaciens
Methacyklin	1965	chemickou modifikací
Lymecyklin	1964	chemickou modifikací
Doxycyklin	1967	chemickou modifikací
Minocyklin	1967	chemickou modifikací
Chelocardin	1956	Nocardia sulphurea
Thiatetracyklin	1979	totální syntéza

kými písmeny A, B, C, D. Molekula tetracyklinů obsahuje dvě skupiny kyselého charakteru: fenolový a enolový zbytek na D a B kruhu, zatímco A kruh má dimethylaminoskupinu a karboxamid. Různé tetracykliny se odlišují svými radikály na uhlících horní periferie molekuly v poloze 5, 6 a 7. A kruh molekuly zůstává u tetracyklinů nezměněn.

2. Tetracykliny jsou primárně bakteriostatické a mají široké spektrum zahrnující grampozitivní, gramnegativní aerobní a anaerobní bakterie, spirochety, mykoplasmat, rickettsie, chlamydie a některá protozoa.

3. U různých bakteriálních rodů je značné procento kmenů na tetracykliny rezistentní.

4. Mechanismus účinku: tetracykliny pronikají do nitra mikroorganismů energeticky dependentním procesem. Po vstupu do buňky váží se reverzibilně primárně na 30S ribosomální podjednotky v místě vazby aminoacyl-tRNA na komplex tvořený ribosomem + mRNA. Tato vazba zabrání přístupu nových aminokyselin do vytvářejícího se peptidového řetězce. Tím je významně (ale reverzibilně) narušena bakteriální proteosyntéza.

5. Rezistence na tetracykliny je častěji podmíněna plazmidicky lokalizovanými štypy DNK, méně často je podmíněna geny bakteriálního chromozómu. Má v podstatě 3 základní mechanismy:

- snížená permeabilita pro antibiotikum na úrovni bakteriální stěny či plazmatické membrány,
- změna konformace ribosomů, takže antibiotikum nedosáhne „svých receptorů“,

Tab. 2

Některé farmakologické parametry tetracyklinových antibiotik

Parametr	TET	OTC	CTC	DEM	MET	DOX	MIN
Resorpce ze zažívacího traktu (v %)	70	60	30	65	85	98	95
Sérový poločas (hodiny)	8	9	5,6	12	14	18,5	16,5
Vrcholové sérové koncentrace (mg/l)	2,8	2,4	1,5	2,7	3,5	3,4	3,8
Vylučování do moči za 24 hodin (v %)	56	65	<20	40	40	15	8
Renální clearance	65	95	32	35	30	18	10
Vrcholová koncentrace v moči (mg/l)	150	400	25	50	50	40	30
Vylučování do žluči (vyjádřeno v % k sérovým koncentracím)	300	550	350	2000	50	3000	5000
Koncentrace v likvoru (v % relaci k sérovým koncentracím)	1-5	2-10	1-3	1-3	1-3	10-20	15-25
Aparentní distribuční volum (v litrech)	108	128	100	121	79	50	60

Poznámka: TET = tetracyklin
OTC = oxytetracyklin
CTC = chlortetracyklin

DEM = dimethylchlortetracyklin
MET = methacyklin
DOX = doxycyklin
MIN = minocyklin

Charakteristika

1. Všechny tetracykliny mají svůj základ v čtyřčlenném hydronaftacenovém kruhu. Jednotlivé členy jsou zleva doprava značeny vel-

c) alternativní proteosyntetický cyklus.

Nejčastěji se setkáváme s rezistencí u stafylokoků, koliformních bacilů, pseudomonád, enterokoků, řady anaerobních bakterií, méně často u pneumokoků, hemofilů a neisserií.

6. Farmakokinetika: všechny tetracykliny se vstřebávají ze zažívacího traktu, přičemž doxycyklin a minocyklin se absorbují téměř absolutně a bez závislosti na podané stravě, tetracyklin asi ze tří čtvrtin, ostatní deriváty podstatně méně a v závislosti na podané stravě. Špičkové hladiny v krevním séru dosahují obvykle za 2–4 hodiny úrovně 2,0–5,0 mg/l po dávce 0,5 g u dospělých. Sérový poločas je relativně dlouhý, nejdelší u doxycyklinu — 18 hodin. Tetracykliny mají velký distribuční prostor a pronikají i nitrobuněčně. Vylučují se žlučí i ledvinami. Při renální insuficienci lze bezpečně podávat pouze doxycyklin.

7. Toxicita a vedlejší účinky: tetracykliny jsou málo toxické, ale relativně často vyvolávají přecitlivělost, poruchy zažívání narušením eubiózy a některých enzymatických pochodů. Při delším podávání ovlivňují i některé imunitní reakce, častěji mírnou supresí.

8. Indikace: brucelóza, chlamydiové infekce, lymfogranulom, mykoplazmové infekce, boreliózy, rickettsiízy, tularémie, akne vulgaris, aktinomykóza. V ostatních případech lze terapii tetracykliny indikovat jen na základě antibiogramu, případně kvantitativní citlivosti.

9. Nejčastěji používáme perorální aplikaci a u dospělých podáváme:

- tetracyklin, chlortetracyklin a oxytetracyklin zpravidla 0,5 g čtyřikrát denně,
- methacyklin a demecycloxyklin 0,3 g dvakrát denně,
- doxycyklin a minocyklin 0,1–0,2 g jedenkrát denně.

Rozdělení tetracyklinů

Tetracyklinová antibiotika mají v zásadě shodné antimikrobní spektrum, převážně bakteriostatický účinek a analogický mechanismus účinku. K jejich rozřazení nám nejlépe poslouží rozdíly v sérových poločasech, stupni vazby na bílkoviny séra a částečně i stupni vstřebávání po perorální aplikaci. Podle těchto kritérií rozdělujeme tetracykliny na:

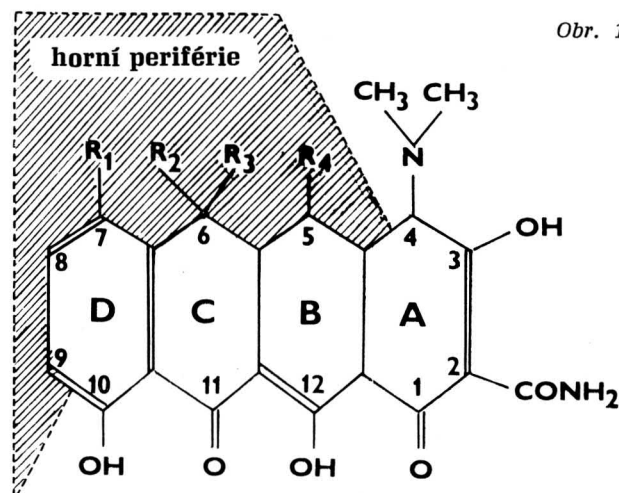
- a) základní, s kratším sérovým poločasem a nižším stupněm vazby na bílkoviny:
 - tetracyklin
 - chlortetracyklin
 - oxytetracyklin
- b) odvozené, s prodlouženým sérovým poločasem a vyšším stupněm vazby na bílkoviny:
 - methacyklin
 - demecycloxyklin (demecyklin)
- c) s modifikovaným účinkem, dlouhým sérovým poločasem a vysokou vazbou na bílkoviny:
 - doxycyklin
 - minocyklin
- d) alterované deriváty, zpravidla s delším poločasem, ale také s odlišným účinkem [překonávajícím rezistenci na tetracykliny skupin sub a) až c)]:
 - thiatetracyklin
 - chelocardin

e) deriváty základní řady (a) s velmi dobrou rozpustností ve vodě a sloužící převážně k parenterální aplikaci; připravují se esterifikací karboxamidové části molekuly a v těle se rychle konvertují zpět na tetracykliny:

rolitetracyklin
mepicyklin
lymecyklin
etamocycloxyklin
clomocycloxyklin
apicyklin

Stručný popis tetracyklinů

Vzájemná velmi blízká příbuznost tetracyklinových antibiotik je příčinou velmi podobného antimikrobního účinku a také zkřížené rezistence. To platí především pro antibiotika ze základní a odvozené řady, méně již pro deriváty s modifikovaným účinkem a téměř vůbec ne pro alterované tetracykliny. Větší rozdíly můžeme najít ve farmakologii i vedlejších účincích. (Základní chemickou strukturu podávají obr. 1 a 2.)



Obr. 1

ZÁKLADNÍ STRUKTURA TETRACYKLINŮ

Obsazení jednotlivých pozic radikály

Tetracyklinový derivát	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Tetracyklin	H	CH ₃	OH	H
Oxytetracyklin	H	CH ₃	OH	OH
Chlortetracyklin	Cl	CH ₃	OH	H
Methacyklin	H	=CH ₂		OH
Demecyklin	Cl	H	OH	H
Doxycyklin	H	CH ₃	H	OH
Minocyklin	N(CH ₃) ₂	H	H	H

Tetracyklin patří k nejužívanějším derivátům. Aplikovat jej lze perorálně i parenterálně. Široké spektrum jeho účinku postihuje grampozitivní bakterie, z nichž výborně citlivé jsou

Tab. 3

Obchodní názvy tetracyklinových antibiotik (výběrový přehled)

Generický název	Obchodní název
Tetracyklin	Aphlomycin, Hexacyklin, Pancycline, Sanclomycine, <i>Tetracyne</i> , <i>Achromycin</i> , <i>Ambramycin</i> , Bristacyclin, Cyclomycine, Farciclina, <i>Hostacyclin</i> , Omegamycin, Panmycin, Steclin, <i>Tetracyklin</i> , Tetrabiotic, Totamycin, Veracin
Chlortetracyklin	Aureociclina, Aureocina, <i>Aureomycin</i> , <i>Aureomykoin</i> , <i>Biomicin</i> , Biomycin, Chryso-mycin, Clorciclina, Duomycin, Lucomycin, Topmycin
Oxytetracyklin	Abbocin, Biostat, Clinimycin, Geomycin, Imperacin, Occrycetin, Orimycin, Oscy-clin, Oxycyclin, Oxydon, <i>Oxymykoin</i> , Oxyterraccina, Ryomycin, Teroftal, Terra-medice, <i>Terramycin</i> , Tetranorm, Ultramicina, Unimycin, Vendarcin
Demecyklin	<i>Achromycin</i> , <i>Declomycin</i> , Demetetra, <i>Diociclin</i> , <i>Ledermycin</i> , Meciclin, Tassocidin, Tollerclin
Methacyklin	Londomycin, Megamycine, Metacil, Metylenecycline, Optimycin, <i>Rondomycin</i> , Tetralen
Doxycyklin	Biociclina, Dosil, Doxycycline, Extraciclina, Parvidoxil, Sincromycin, Vibracina, Vibramicina, <i>Vibramycin</i> , <i>Vibravenouse</i>
Minocyklin	Klinomycin, <i>Minocin</i> , Minocyclinum, Mynocine
Rolitetracyklin	<i>Bristacin</i> , Farmaciclina, Hostacyclin, <i>Reverin</i> , Syntetrin, Tetrin, Transocycline, Velacycline
Lymecyklin	Aristociclina, Ciclisin, Mucomycin, <i>Tetralisal</i> , Tetralysal, Tralisin, Vebicyclysál

Bac. anthracis, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces israelii* a *Arachnia propionica*; naopak řadu rezistentních kmenů mají *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Str. faecalis* a s výskytem rezistence je nutno počítat i u kmenů *Str. pyogenes* skupiny A a *Str. pneumoniae*, značně často u viridujících streptokoků i klostridií. Tetracyklin dobře proniká do tělních tekutin a tkání, s výjimkou CSF. Z gramnegativních bakterií můžeme u určitého procenta (často pod 50 %) počítat s efektem u *E. coli*, salmonel, shigel, klebsií a yersinií, naopak převážně rezistentní jsou proteové kmeny, enterobaktery a zvláště *Serratia*, pseudomonády, acinetobaktery a citrobaktery. U anaerobních mikroorganismů musíme počítat s častou rezistencí u klostridií a z gramnegativních především u bakteroidů. Mykoplasmata, rickettsie a chlamydie jsou většinou dobře citlivé.

Chlortetracyklin je o něco méně účinný proti gramnegativním bakteriím než tetracyklin a také zpravidla vytváří nižší sérové koncentrace po srovnatelných dávkách. Účinkuje však velmi dobře na grampozitivní bakterie. Ze základních tetracyklinů má nejkratší sérový poločas.

Oxytetracyklin je relativně antibakteriálně nejméně účinný, ale má nejdelší sérový poločas a nejnižší vazbu na bílkoviny.

Demecyklin je prakticky stejně účinný in vitro jako tetracyklin, lépe působí na viridující streptokoky, hemofily a někdy i gonokoky. K vytvoření adekvátních hladin potřebuje o třetinu nižší dávky než tetracyklin, má delší séro-

vý poločas, ale také vyšší vazbu na bílkoviny séra. Hlavní výhodou je možnost dávkování dvakrát denně.

Methacyklin má aktivitu zhruba stejnou jako předchozí derivát, ale velmi příznivý poločas kolem 14 hodin, srovnatelné sérové hladiny a nižší výskyt vedlejších příznaků při terapii.

Doxycyklin je in vitro několikanásobně účinnější než základní deriváty proti většině bakterií. Téměř úplně se vstřebává po orální aplikaci bez ohledu na současně podávanou stravu a jeho dlouhý sérový poločas umožňuje dávkování 100–200 mg 1–2krát denně, přičemž dosahujeme stejných hladin jako při deseti až dvacetinásobné denní dávce tetracyklin hydrochloridu. Je to jediný tetracyklinový derivát, který můžeme v indikovaném případě podávat i u těžkých poškození nebo úplného selhání ledvin, protože se může kompletně eliminovat extrarenální cestou. U některých málo rezistentních bakterií na základní tetracykliny může mít účinek doxycyklin in vivo (hranice rezistence na základní deriváty je asi 4,0 mg/l).

Minocyklin má podobně vysokou aktivitu jako doxycyklin, ale navíc postihuje převážnou většinu tetracyklin rezistentních stafylokoků, někdy i kmenů *E. coli*. Jako prakticky jediný z dosud uvedených derivátů inhibuje kmeny *Nocardia asteroides* v rozmezí 1,0–3,0 mg/l a působí také na tetracyklin rezistentní hemofily, většinou i pneumokoky. Farmakokinetické parametry minocyklinu jsou zhruba stejně příznivé jako u doxycyklinu, neplatí však neškodnost pro ledviny a je podezření na možnou lehčí oto-

toxicitu při podávání delším deseti dnů. Hladiny minocyklinu ve sputu často překračují 60 % sérových koncentrací a mohou být příčinou dobrého účinku při potlačování meningokokového nosičství. V této souvislosti je však třeba

uvést, že v malém procentu případů dochází při léčbě meningokokového nosičství ke vzniku rezistence intra terapiam.

Rolitetracyklin je v podstatě pyrrolidinometylester tetracyklinu, výborně rozpustný ve vodě a s oblibou používaný při parenterální aplikaci tetracyklinů. Denní dávka i. v. pro dospělé je kolem 300 mg a pro děti 10 mg/kg. Stačí zpravidla podávat jednou, nejvýše dvakrát denně. Velmi výhodné je, že v prvních 2 hodinách po aplikaci jsou podstatně vyšší sérové hladiny s vyšším tkáňovým spádem ve srovnání s orálními preparáty.

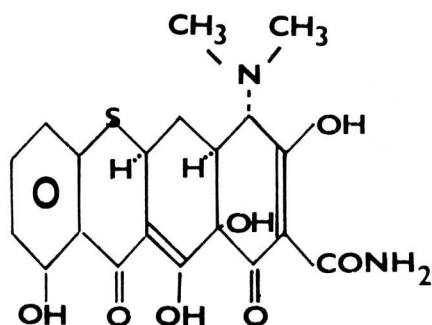
Thiatetracyklin (obr. 2) byl získán totální syntézou. Má široké spektrum, vysokou aktivitu a také vyšší sérové hladiny po srovnatelných dávkách než ostatní tetracykliny. Účinkuje i na bakterie rezistentní na ostatní deriváty. V roce 1981 byly dokončovány klinické studie.

Chelocardin byl sice objeven již v roce 1956, ale podrobněji je studován teprve v posledních letech. Je účinnější než tetracyklin na proteové kmeny, *E. coli*, citrobaktery, enterobaktery, serratie a nemá se základními deriváty zkříženou rezistenci. Má o něco nižší aktivitu na stafylokoky. Zvláště výhodný by mohl být při terapii infekcí močového traktu.

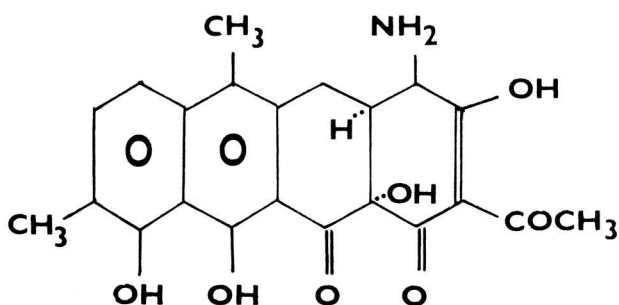
Souhrn

Práce podává stručný přehled vývoje tetracyklinových antibiotik, jejich základní charakteristiky v současné koncepci, uvádí rozdělení tetracyklinů včetně nových vývojových derivátů thiatetracyklinu a chelocardinu. Pro větší přehled je práce doplněna tabulkami, které shrnují přehled objevů tetracyklinových derivátů, některé jejich farmakologické parametry, podávají výběrový přehled obchodních názvů tetra-

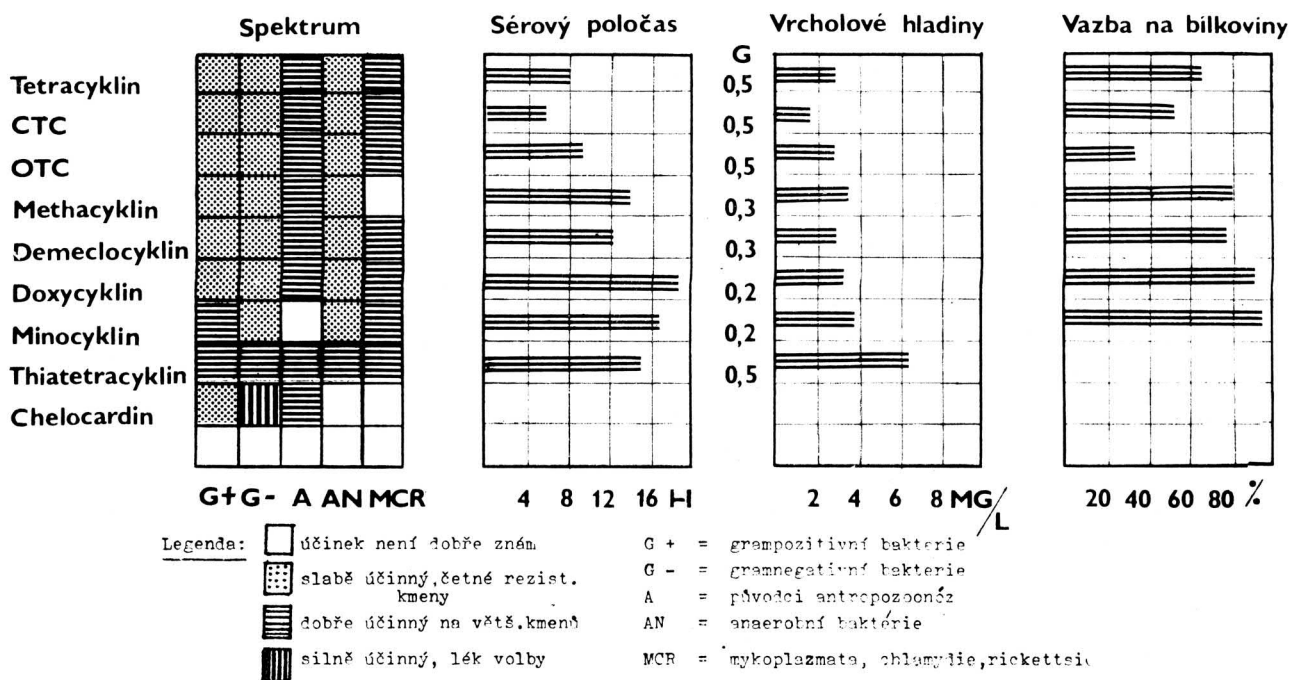
THIATETRACYKLIN



CHELOCARDIN



Obr. 2



Obr. 3

cyklinových přípravků a grafický přehled spektra, sérových poločasů, vrcholových hladin a vazby na bílkoviny séra.

Cílem práce je doplnit souborné poznatky o jednotlivých skupinách antibiotik a navázat na dříve publikované přehledy o aminoglykosidech, penicilínech a cefalosporínech. Soudobý, často rozporný pohled na tetracyklíny potřebuje stručné kritické posouzení s uvedením základních fakt. O to jsme se v této práci pokusili.

Literatura

1. Betina, V.: *Chémia a biológia antibiotík*. Bratislava 1981.
2. Garrod, L. P. - O'Grady, F.: *Antibiotic and Chemotherapy*. 4th Edition, Edinburgh, Livingstone 1971.
3. Krčméry, V. - Vacek, V. - Modr, Z. - Výmola, F.: *Rezistencia na antibiotiká. Zásady racionálnej chemoterapie*. Martin 1980.
4. Kucers, A. - Bennett, McK.: *The use of antibiotics*. 3rd Edition, London 1979.
5. Modr, Z. - Heřmanský, M. - Vlček, V.: *Antibiotika a jejich léčivé formy*. Praha 1969.
6. Neuman, M.: *Antibiotika Kompendium*. Stuttgart 1981.
7. Pratt, W. B.: *Fundamentals of Chemotherapy*. New York 1973.
8. Otten, H. - Plempel, M. - Siegenthaler, W.: *Antibiotika-Fibel*. Stuttgart 1975.
9. Gialdroni Grassi, G. - Sabath, L. D.: *New Trends in Antibiotics: Research and therapy*. Amsterdam 1981. Klíčová slova: Tetracyklíny; Rozdělení; Charakteristika; Základní parametry.