

Chemioterapia Veterinaria



Dott.ssa Maria Valeria Puzio

Macrolidi

Il termine macrolide fu originariamente applicato a specifiche molecole, prodotte da varie specie di *Streptomyces*, con struttura macrociclica lattonica e caratterizzate da un meccanismo d'azione che prevede inibizione della sintesi proteica.

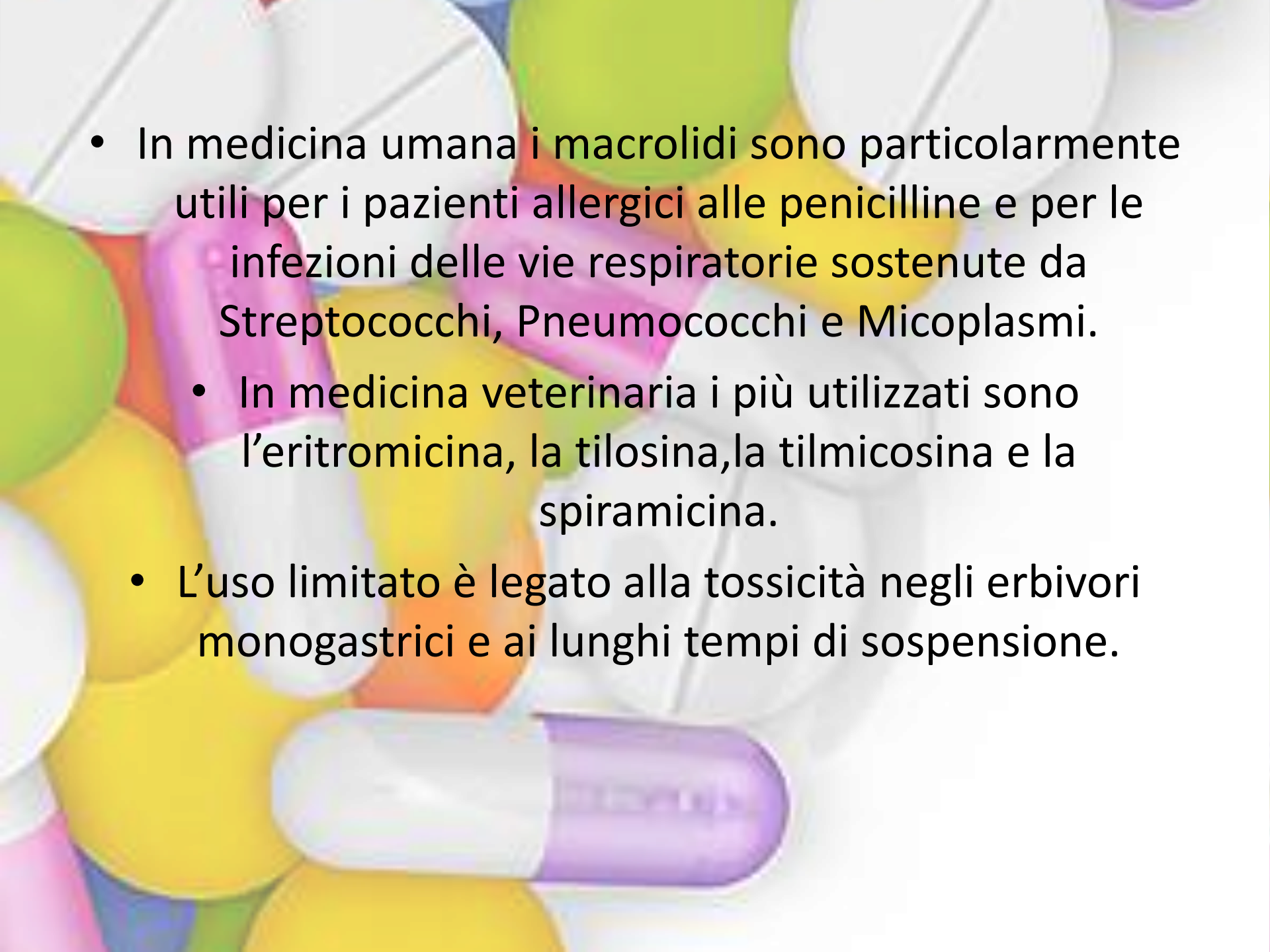
Il Capostipite della famiglia è l'eritromicina.

MLS

Nel tempo la classificazione dei macrolidi è andata modificandosi fino ad includere nel gruppo altri antibatterici anch'essi prodotti da streptomiceti (lincosamidi e streptogramine), caratterizzati da azione simile ma da diversa struttura molecolare.

Attualmente, questo gruppo di chemioterapici viene individuato con il termine MLS (Macrolidi – Lincosamidi - Streptogramine).

Più recentemente, al gruppo si sono aggiunti i chetolidi, composti le cui potenzialità terapeutiche fanno dei macrolidi una famiglia di chemioterapici d'avanguardia.

- 
- In medicina umana i macrolidi sono particolarmente utili per i pazienti allergici alle penicilline e per le infezioni delle vie respiratorie sostenute da Streptococchi, Pneumococchi e Micoplasmi.
 - In medicina veterinaria i più utilizzati sono l'eritromicina, la tilosina, la tilmicosina e la spiramicina.
 - L'uso limitato è legato alla tossicità negli erbivori monogastrici e ai lunghi tempi di sospensione.

Classificazione

Sono caratterizzati dalla presenza di un anello macrociclotettonico contenente 14, 15 o 16 atomi di carbonio, a cui sono legati vari aminozuccheri.

- Naturale (estrattiva): eritromicina, spiramicina, oleandomicina, josamicina, midecamicina, rosaramicina etc.
- Semisintetica: claritromicina, azitromicina, fluritromicina, roxitromicina, diritromicina, rokitamicina, miocamicina etc.

Classificazione

- Macrolidi a 14 atomi di carbonio: eritromicina, roxitromicina, fluritromicina, claritromicina, diritromicina, Oleandomicina
- Macrolidi a 15 atomi di carbonio: azitromicina (unico composto del gruppo)
- Macrolidi a 16 atomi di carbonio: spiramicina, josamicina, midecamicina, miocamicina, rokitamicina, rosaramicina.

Caratteristiche generali

- Carattere basico, notevole lipofilia
- Spettro d'azione di tipo medio, con attività prevalente sui batteri Gram positivi
- Attività antibatterica ottimale a pH alcalino (mancata penetrazione a pH acido)
- Meccanismo d'azione caratterizzato dall'inibizione della sintesi proteica batterica per fissazione sulla subunità 50S

Caratteristiche generali

- Effetto post-antibiotico per i nuovi macrolidi (effetto prolungato sul bersaglio anche dopo allontanamento del farmaco)
- Elevata capacità di concentrazione intracellulare
- Notevole distribuzione tissutale
- Prolungata emivita di alcuni composti
- Dolorosi per via parenterale
- Lunghi tempi di sospensione

Meccanismo d'azione

Sebbene strutturalmente diversi, i macrolidi rivelano una comune capacità di legarsi reversibilmente alle subunità ribosomiali 50S a livello (o in prossimità) del sito P ostacolando i processi di transpeptidazione/translocazione, causando il distacco prematuro di catene polipeptidiche incomplete e incompatibili con il normale sviluppo microbico.

Attività batteriostatica, ma può essere battericida ad elevate concentrazioni.

Resistenza batterica

La *resistenza acquisita prevede* tre diversi tipi di meccanismi:

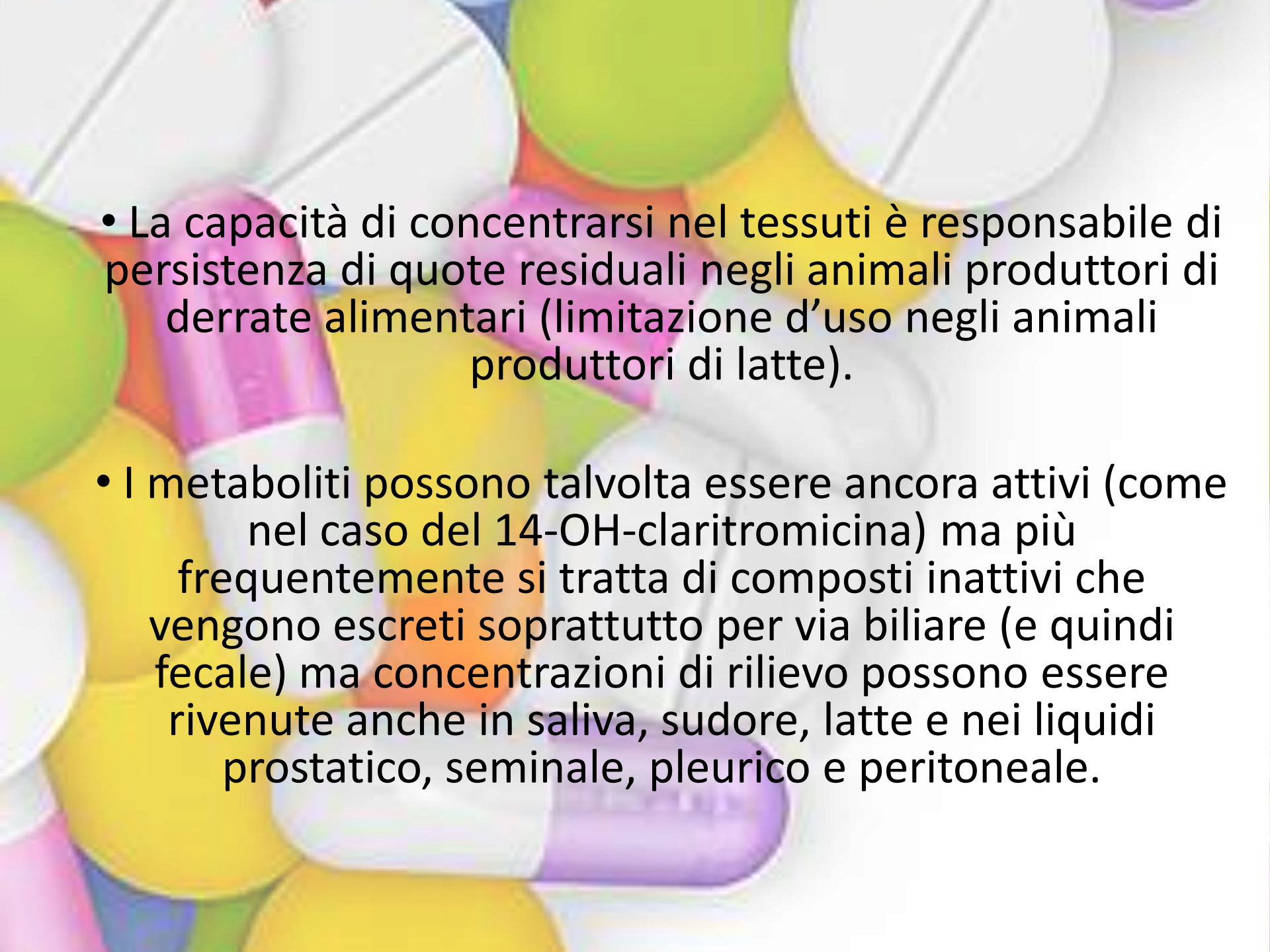
- 1) la produzione *costitutiva* (*gene erm sul cromosoma batterico*) o *inducibile* (*plasmidio*) di un enzima *metilasi* in grado di modificare il sito di legame del farmaco alla subunità ribosomiale (resistenza crociata ai macrolidi, lincosamidi e streptogramina B)
- 2) l'attivazione di sistemi di efflusso (mediata da geni) che estrudono il farmaco dalla cellula (selettiva per tutti i macrolidi con anello a 14, 15 e 16 atomi e non risulta crociata con lincosamidi e streptogramina B)
- 3) l'inattivazione del farmaco ad opera di enzimi batterici (dimostrato in ceppi di *Streptomyces*: fosforilazione e glicosilazione del macrolide o esterificazione dell'anello lattonico).

Spettro d'azione

- Cocchi e bacilli Gram⁺ aerobi (stafilococchi, streptococchi e corinebatteri),
- Poco efficaci nei confronti della maggior parte dei bacilli aerobi Gram⁻ (*Neisseria*)
- I più recenti sono attivi anche su *H. pylori*, *H. influenzae* ed alcuni Gram⁻, nonché su patogeni extra ed intracellulari.
- Attività anche nei confronti di microrganismi intracellulari ed atipici come *Chlamydia*, *Ureaplasma* e *Leptospira*, oltre che nei confronti di alcuni micobatteri.
- Attività antiprotozoaria per i nuovi macrolidi (*Toxoplasma gondii*, *Criptosporidium spp.*)

Farmacocinetica

- Assorbimento enterico variabile, ottima distribuzione tissutale (conseguimento di elevate concentrazioni tissutali rispetto ai livelli ematici)
- Eliminazione, dopo estesa biotrasformazione, per via epatica e biliare; limitatamente per via renale.
- La biodisponibilità orale è stata migliorata attraverso la preparazione di formulazioni farmaceutiche gastroresistenti, aumentando la stabilità in ambiente acido delle molecole di più recente acquisizione (claritromicina, azitromicina)

- 
- The background of the slide features a close-up, slightly blurred view of several colorful pills. The pills are in various colors including white, yellow, green, pink, and purple. Some pills have visible markings or text on them, though it is not clearly legible. The pills are scattered across the frame, creating a vibrant and textured background.
- La capacità di concentrarsi nei tessuti è responsabile di persistenza di quote residuali negli animali produttori di derrate alimentari (limitazione d'uso negli animali produttori di latte).
 - I metaboliti possono talvolta essere ancora attivi (come nel caso del 14-OH-claritromicina) ma più frequentemente si tratta di composti inattivi che vengono escreti soprattutto per via biliare (e quindi fecale) ma concentrazioni di rilievo possono essere rivenute anche in saliva, sudore, latte e nei liquidi prostatico, seminale, pleurico e peritoneale.

Effetti collaterali

- Buona tollerabilità, tossicità selettiva.
- Natura irritante di molti composti che provoca intensa dolorabilità nel sito di iniezione extravasoso (flebiti e tromboflebiti dopo somministrazione endovenosa, gravi reazioni infiammatorie dopo infusione intracanalicolare mammaria).
- L'intolleranza gastrointestinale all'eritromicina (uomo, equini, coniglio) si manifesta con anoressia, nausea, vomito, dolori addominali e diarrea.
- I nuovi macrolidi sono meglio tollerati di quelli di vecchia generazione, perché sono maggiormente maneggevoli e necessitano di dosi notevolmente inferiori.

Indicazioni cliniche

- Micoplasmosi
- Infezioni stomato-dentarie
- Trattamento della toxoplasmosi
- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*Clarithromicina*)
- Infezioni respiratorie

Macrolidi classici

Eritromicina.

- ❖ Elaborata dallo *Streptomyces erythraeus*, è il primo macrolide utilizzato in terapia.
- ❖ Attiva soprattutto nei confronti dei Gram+ (Stafilococchi e ceppi sensibili di *Streptococcus pyogenes* e *pneumoniae*)
- ❖ Tra i Gram- risultano sensibili *Neisseria*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella henselae* e *B.quintana* (Malattia da graffio del gatto e dell'angiomatosi bacillare).
- ❖ Sensibili sono anche *Mycoplasma*, *Legionella*, *Clamidia trachomatis*, *C.psittaci*, *C.pneumoniae*, *Helicobacter*, *Listeria*, alcuni micobatteri (*M.kansasii*, *M.scrofulaceum*), alcune specie di *Rickettsia*, *Treponema pallidum* e *Campylobacter*.

Spiramicina.

- ❖ Spettro antimicrobico simile a quello degli altri macrolidi.
- ❖ Elevata capacità di concentrarsi nei tessuti dove consegue livelli molto elevati e quindi efficaci.
- ❖ Toxoplasmosi nell'uomo, Criptosporidiosi

Tilosina.

- ❖ E' ben assorbita in sede intestinale.
- ❖ È più efficace nei confronti di molti micoplasmi.
- ❖ ARD



Tilmicosina.

- ❖ Attività antimicrobica intermedia tra eritromicina e tilosina; inibisce lo sviluppo di Gram+ (*Clostridium*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*) e Gram- (*Actinobacillus*, *Campylobacter*, *Haemophilus* e *Pasteurella*)

Nuovi macrolidi

Clarithromicina, azitromicina.

- ❖ Pochi studi su cinetica e spettro antimicrobico dei nuovi macrolidi.
- ❖ Azione protratta che permette di ricorrere ad un unico trattamento per il controllo di micoplasmosi e campilobatteriosi e di infezioni sostenute da germi a localizzazione intracellulare.
- ❖ L'azitromicina è più efficace nei confronti dei Gram negativi patogeni.
- ❖ Attività antiprotozoaria

Ketolidi

- Macrolidi di semisintesi
- Struttura ad anello tetradecatomico con sostituzione dello zucchero neutro cladinoso in posizione C3 con un gruppo chetonico
- Ulteriori sostituzioni in posizione C11 e C12 dell'anello macrociclico hanno fornito alcuni composti, come la *telitromicina*, caratterizzata da una modifica nel sito d'aggancio della molecola al ribosoma batterico e una maggiore stabilità a livello gastrico.

Caratteristiche generali

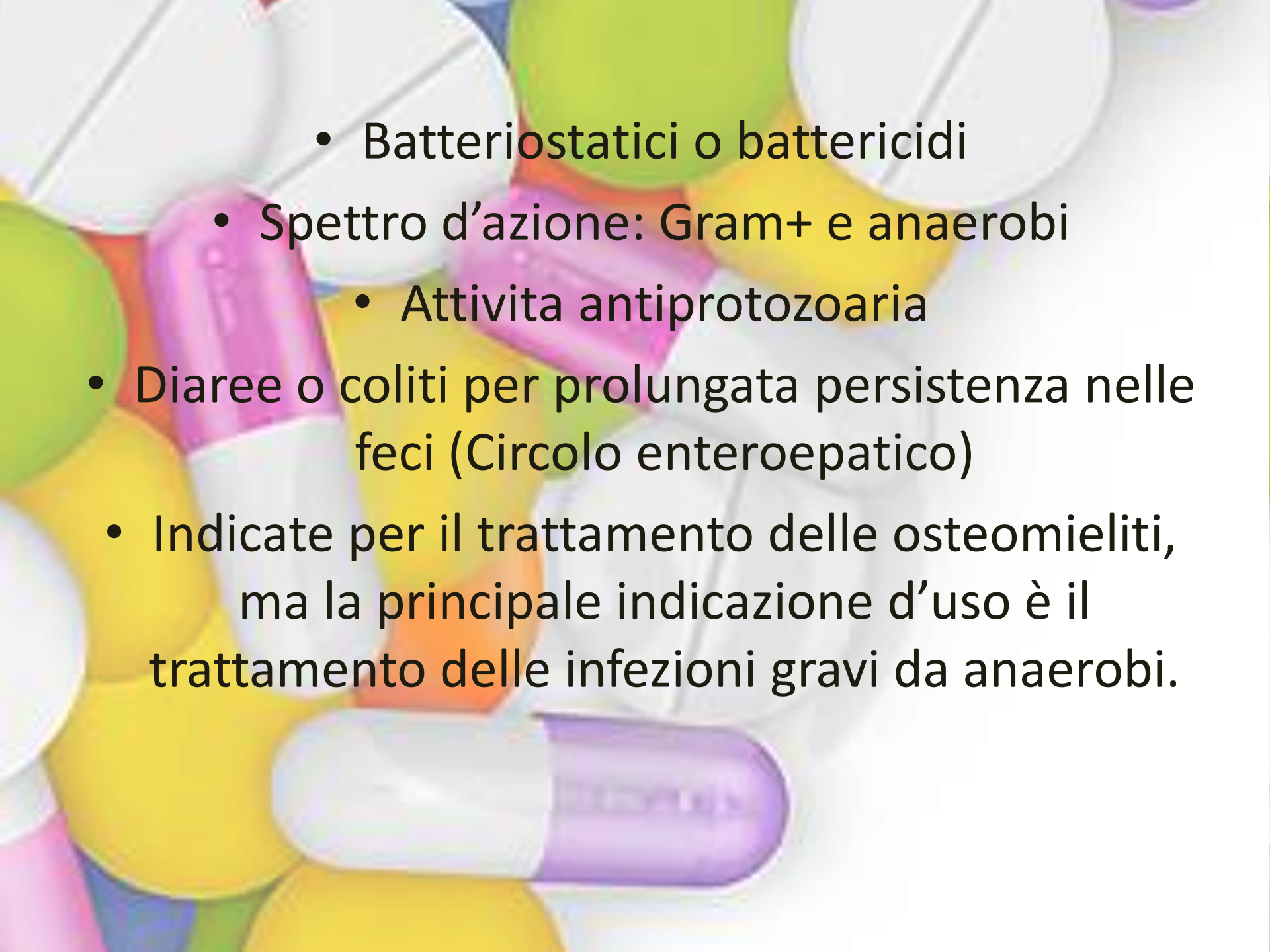
- I ketolidi sono lipofili.
- Dotati di buona capacità di penetrazione cellulare.
- Ampliamento dello spettro antimicrobico, con elevata potenza nei confronti dei patogeni respiratori, ed efficacia anche verso i cocci Gram positivi eritromicino- o meticillino-resistenti.

Lincosamidi

- Lincomicina: Isolata da *Streptomyces lincolnensis*.
- Aminoacido legato ad un aminozucchero.
- Interagisce con la subunità 50S dei ribosomi batterici.
- Clindamicina: Derivato della lincomicina.
- Maggiore attività cocchi aerobi Gram +, anaerobi.

Lincosamidi

- *Lincomicina* e *clindamicina* : possono essere somministrate sia per via parenterale che orale.
 - Rapidamente assorbita
- La clindamicina diffonde bene nella maggior parte dei tessuti organici, ad esclusione del SNC.
 - Metabolismo epatico.
 - Escrezione attraverso bile e urine.

- 
- Batteriostatici o battericidi
 - Spettro d'azione: Gram+ e anaerobi
 - Attività antiprotozoaria
 - Diaree o coliti per prolungata persistenza nelle feci (Circolo enteroepatico)
 - Indicate per il trattamento delle osteomieliti, ma la principale indicazione d'uso è il trattamento delle infezioni gravi da anaerobi.

not all
That's Folks

