



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Mantova 21/09/2012

Aminoglicosidi e Tetracicline

Uso razionale degli antibatterici
nell'allevamento suino

Prof Clara Montesissa

DIP Biomedicina comparata e Alimentazione

Mantova 21 settembre 2012



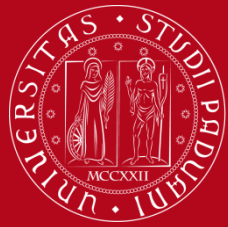
ANTIBATTERICI COME TERAPEUTICI NON COME PROFILASSI

**ma NEL 60-70 % DEI CASI
NESSUNA EVIDENZA DI LABORATORIO DI MALATTIA BATTERICA IN ATTO**

**•30% DEI CASI ANTIBIOTICO AD AMPIO SPETTRO INUTILE
FLORA BATTERICA RESISTENTE AUMENTO IMPRESSIONANTE DI
SEGNALAZIONI DI ISOLAMENTO DI GERMI RESISTENTI
(*S. aureus* METICILLINARESISTENTE –MRSA-
E. coli MULTIRESISTENTE –ESBL)•**

SI SCELTA MIRATA NO ANTIBIOTICO DI “COPERTURA”

**ISOLAMENTO ED ANTIBIOGRAMMA DI ROUTINE
ATTENDERE ESITO IN SOGGETTI NON CRITICI
ACCETTABILE LA TERAPIA EMPIRICA NEI SOGGETTI CRITICI
MA CONSIDERANDO PK/PD**



USO MIRATO E RESPONSABILE DEGLI ANTIBIOTICI

DIAGNOSI CORRETTA

- SCELTA ANTIBIOTICO SPETTRO MIRATO - STRETTO
- TERAPIA PRECOCE

-FARMACOCINETICA/DINAMICA

PER UNA CORRETTA VALUTAZIONE

- POSOLOGIA
- DURATA DEL TRATTAMENTO
- TEMPO DI SOSPENSIONE
- TUTELA ANIMALE BENESSERE E DEL CONSUMATORE



**I CRITERI FARMACOLOGICI (PK/PD) CORRELANO
L'AZIONE DEL FARMACO SUI BATTERI
CON LA SUA CAPACITA' DI MUOVERSI NELL'ORGANISMO ANIMALE
PER OTTENERE LA MASSIMA EFFICACIA**

QUINDI

(farmacodinamica)

**MdA ATTRAVERSO CUI IL FARMACO
INIBISCE LA REPLICAZIONE BATTERICA(batteriostatico)
O UCCIDE IL MICRORGANISMO(battericida)**

CON

(farmacocinetica)

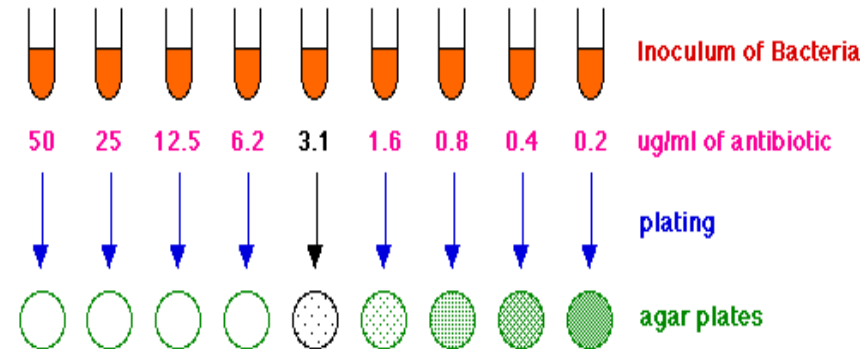
**LA CAPACITA' DEL FARMACO DI RAGGIUNGERE E PENETRARE *IN VIVO* IL
TESSUTO SEDE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO CAUSATO DALLA
INFEZIONE**

Per definire una dose adeguata al successo e non al fiasco terapeutico

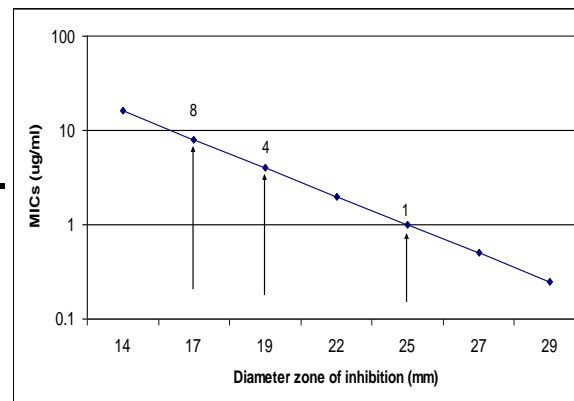
Vari metodi (NCCLS – CSLI) Kirby-Bauer sensitivity disc test



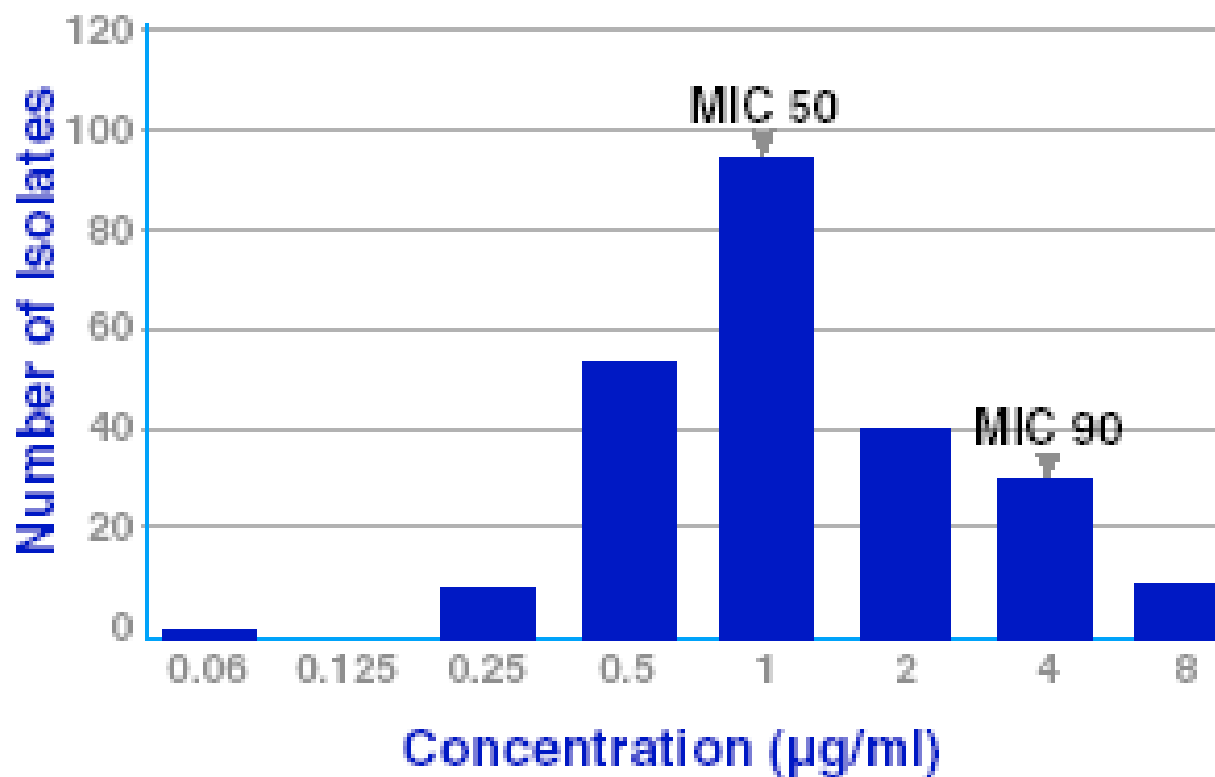
Minima concentrazione inibente (MIC)
Test provetta Micro- piastra
 Variabilità ridotta
 ma precisione aleatoria
 serie diluizioni successive al 50%
 2 diluizioni errate
 100% errore di interpretazione



Misure diametro di inibizione –
 correlata a MIC – *si può fare*
ma non precisa

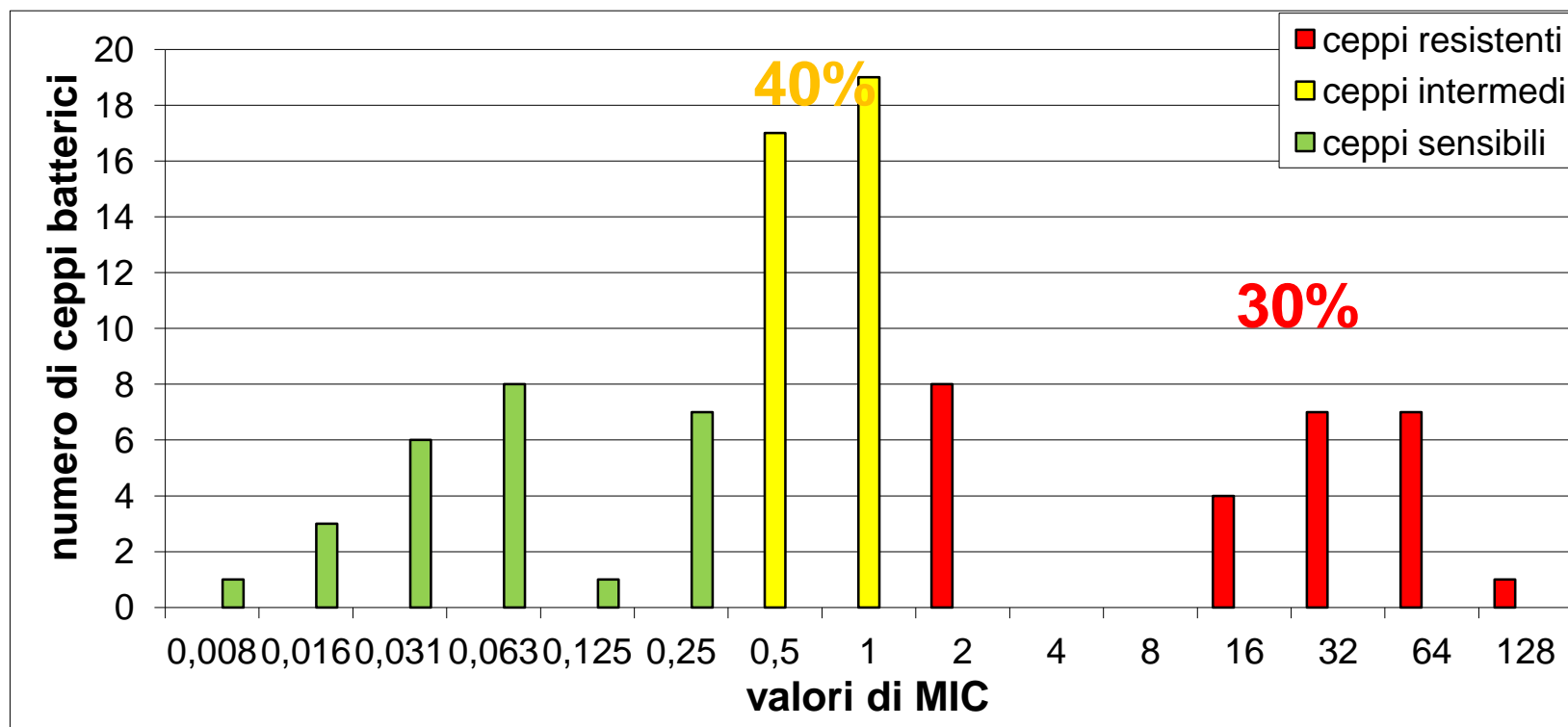


B. Florfenicol

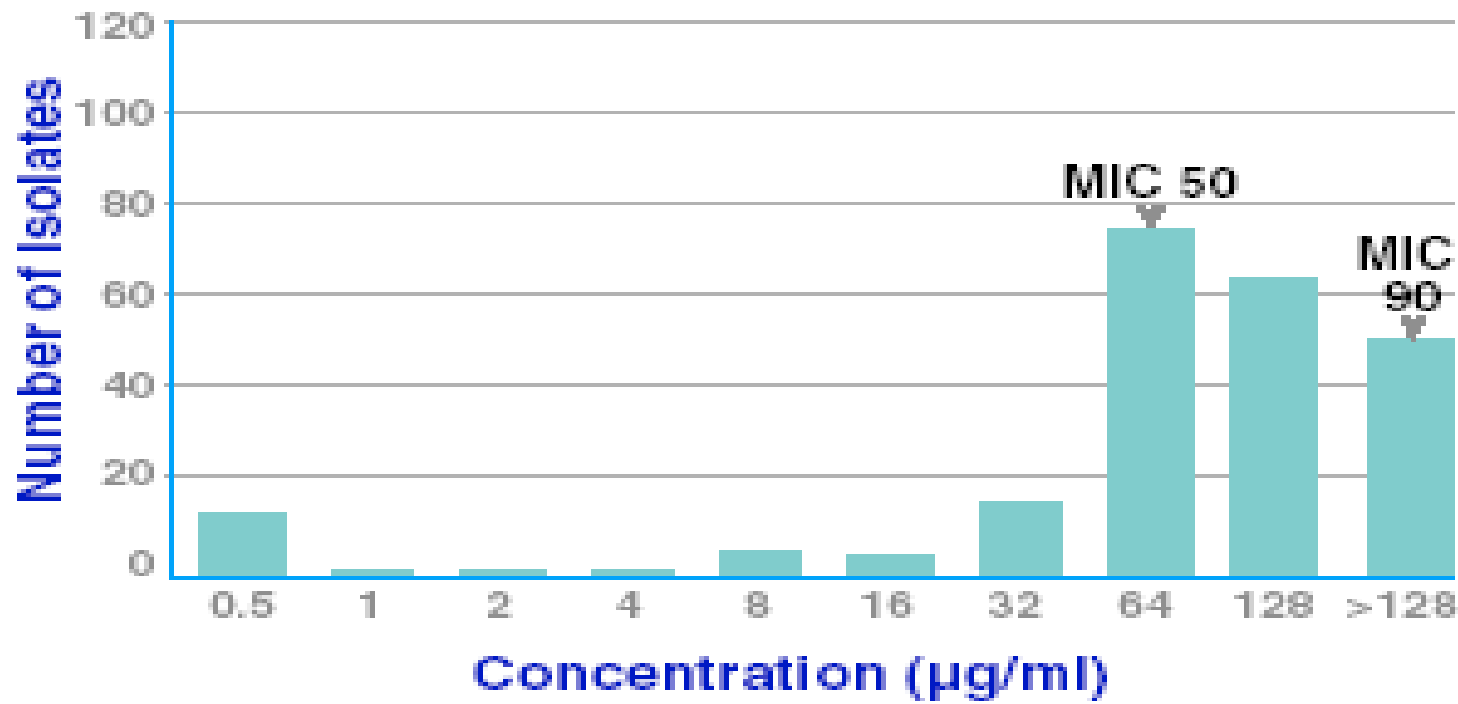


MIC di Enrofloxacin per 90 ceppi di APEC

Russo et al 2011



F. Tilmicosin





Liposolubilità di farmaci antibatterici e loro distribuzione

Farmaco

Effetti sulla distribuzione nei tessuti

Molecole ad alta lipofilicità

Fluorochinoloni, tetracicline lipofile (minociclina, doxiciclina), nitroimidazoli, rifamicine, fenicoli

Attraversano le membrane cellulari. Penetrano in tutti i fluidi trans cellulari e intracellulari: fluido prostatico secrezioni bronchiali, fluido cerebro-spinale no tetraciclina e rifampicina)

Molecole polari poco lipofile

Acidi

Betalattami (penicilline, cefalosporine),
inibitori delle betalattamasi (clavulanati)

Basi

Aminoglicosidi, aminociclitoli, polimixine

Non permeano velocemente le membrane cellulari.

Concentrazioni efficaci possono essere ottenute nel liquido sinoviale, pleurico e peritoneale meno facilmente nei fluidi intracellulari, liquido cerebro-spinale, latte

Molecole da moderata a alta lipofilicità

Acidi deboli:

sulfonamidi

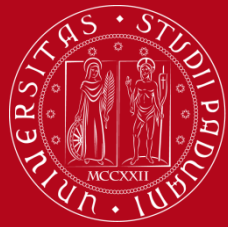
Basi deboli :

macrolidi, lincosamidi, pleuromutiline, chetolidi,
diaminopirimidine

Anfoteri ossitetraciclina, clorotetraciclina

SI fluidi trans cellulari e intracellulari.

liquidi cerebro-spinale e oculare **DIPENDE** proteine plasmatiche e dalla lipofilia. Sulfonamidi e diaminopirimidine macrolidi e pleuromutiline, basi deboli, sono intrappolate nei fluidi più acidi del plasma (fluido epitelio bronchiale, macrofagi polmonari, urina bovina).



LA RELAZIONE PK/PD CHE STA ALLA BASE DELL'EFFICACIA?

DISTRIBUZIONE DEL FARMACO

ANTIBATTERICI E ANTIINFIAMMATORI ACIDI O BASI DEBOLI

**MOLECOLE POLARI PRESENTI NELL'ORGANISMO IN QUANTITA VARIABILI
DA FARMACO A FARMACO E IN FUNZIONE pH**

IN FORMA NON IONIZZATA E IONIZZATA

IONIZZATA

IMMOBILE

SERBATOIO IN ESAURIMENTO

NON IONIZZATA

PASSA MEMBRANE

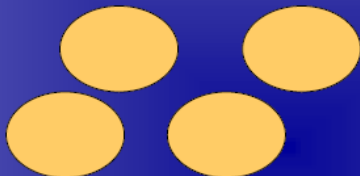
DISTRIBUISCE NELL'ORGANISMO

Alla somministrazione
Farmaco idrosolubile

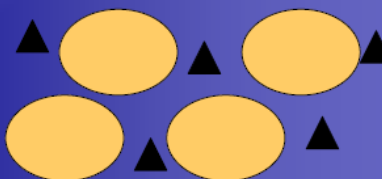
Plasma



Cellule



All'equilibrio

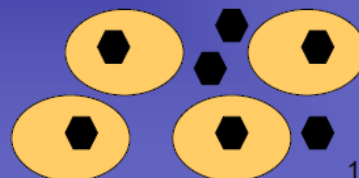
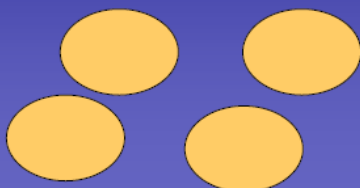


Farmaco liposolubile

Plasma



Cellule

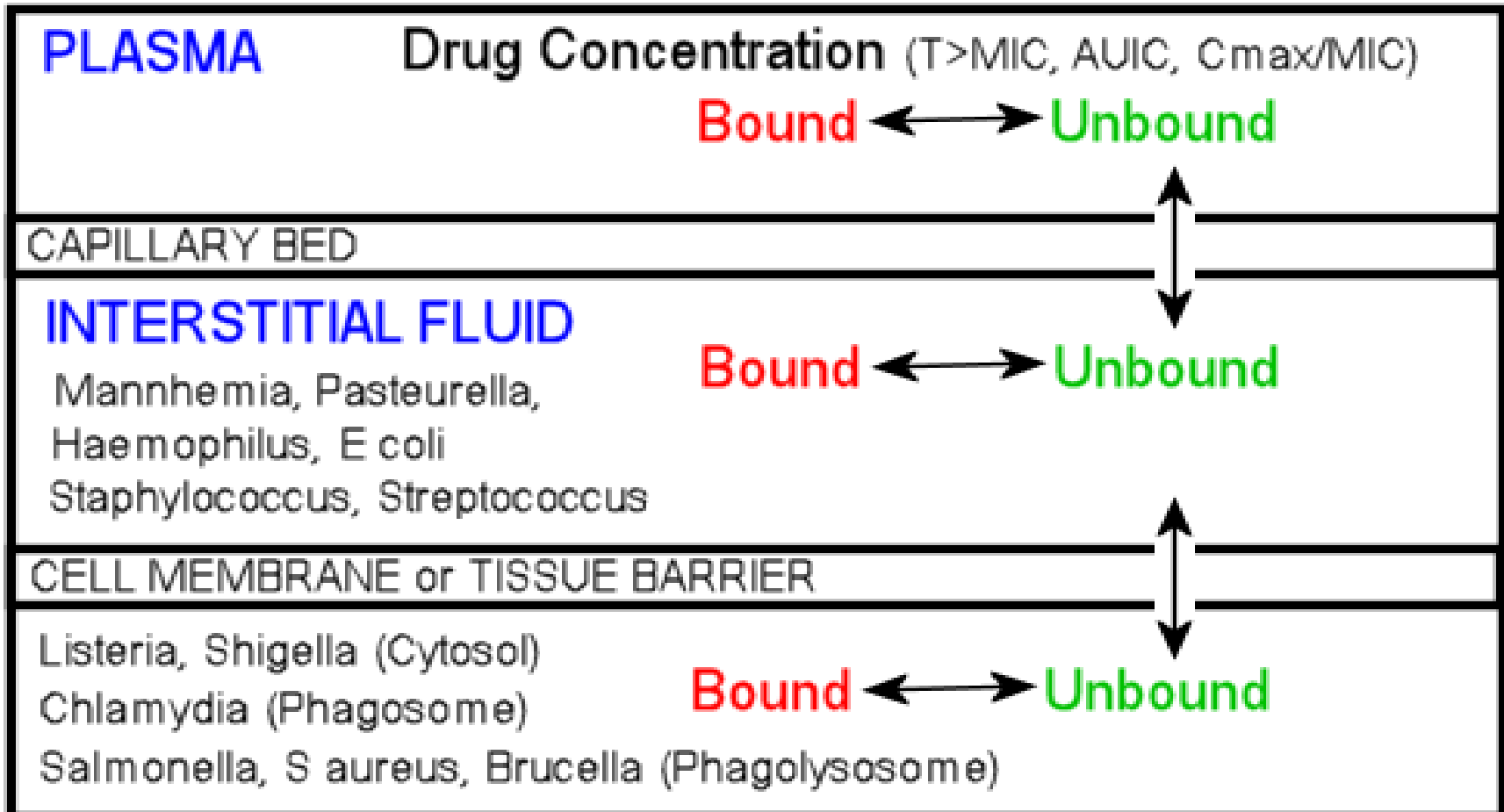


**PASSAGGIO NEL LIQUIDO
INTERSTIZIALE (flusso acquoso)**

**DIFFUSIONE SEMPLICE
(liposolubilità)**

**PASSAGGIO ATTIVO PER
MEZZO DI CARRIERS (attivo)**

**SECREZIONE CON LE
MICELLE DI GRASSO (attivo)**





AZIONE	GRUPPO	FARMACI
BATTERIOSTATICA TEMPO-DIPENDENTE	FENICOLI MACROLIDI TETRACICLINE	FLF, TAF, CAF TYL, TYLM, TLM OTC, CTC,DXC
BATTERICIDA PREVALENTEMENTE TEMPO-DIPENDENTE	PENICILLINE CEFALOSPORINE	BP, AMX, AMP CFT, CFL, CFP
BATTERICIDA PREVALENTEMENTE CONCENTR-DIPEND CON PAE	CHINOLONI AMINOGLICOSIDI	FLU, ENRF, MARB, DANF STM, KAN, GEN



Battericidi MBC/MIC ratio = 1-2 MIC simile o uguale a MBC (minima concentrazione battericida)

Batteriostatici Effetti batteriostatici presenti al di sopra di MIC_{50}
Battericida sopra MBC molto distante da MIC_{50} – MBC/MIC tra 4-20

BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTE
AMINOGLICOSIDI E FLUROCHINOLONI

C_{max}/MIC 10-12 per azione battericida aminoglicosidi (tossicità concentrazione dipendente)

$AUC/MIC > 100$ fluorochinoloni

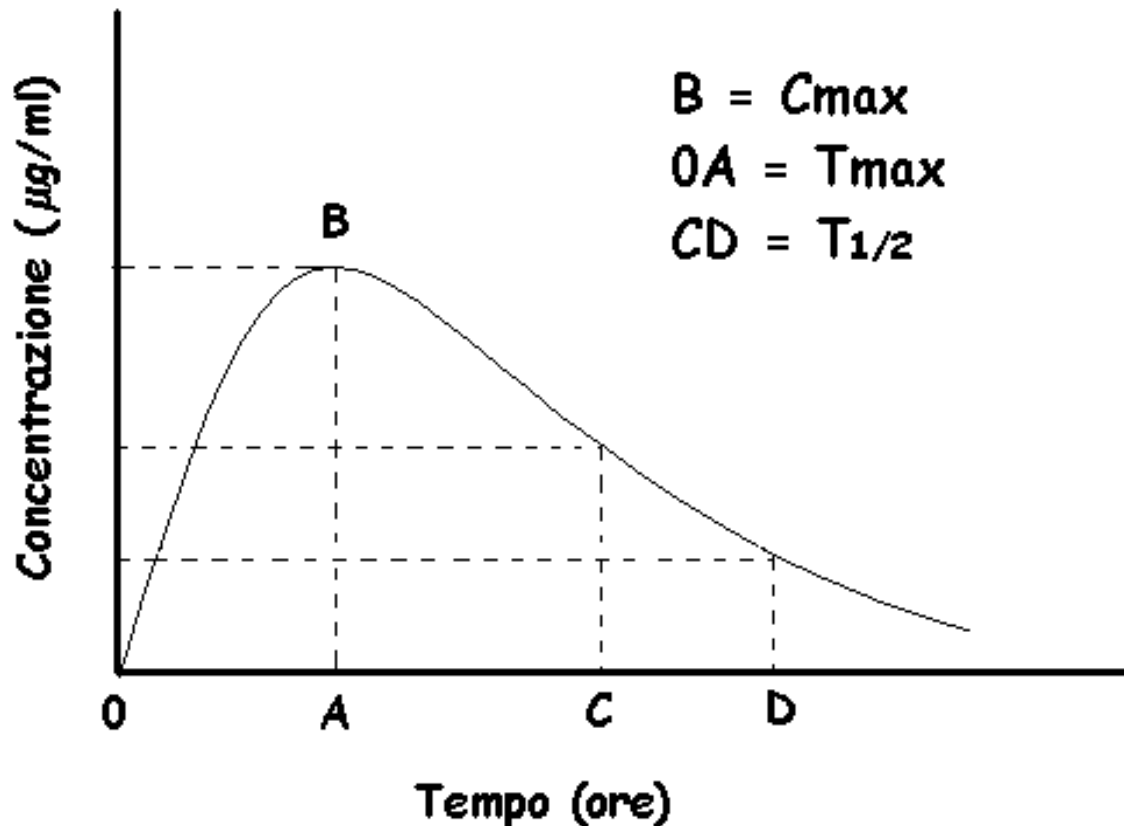
BATTERICIDI TEMPO DIPENDENTI **BETA LATTAMINE** $T > MIC$ 50%

BATTERIOSTATICI TEMPO DIPENDENTI O
CO-DIPENDENTI TEMPO E CONCENTRAZIONI

(**Tetracicline, pleuromutiline e macrolidi, fenicoli ecc**) $AUC/MIC > 25$

farmacocinetica

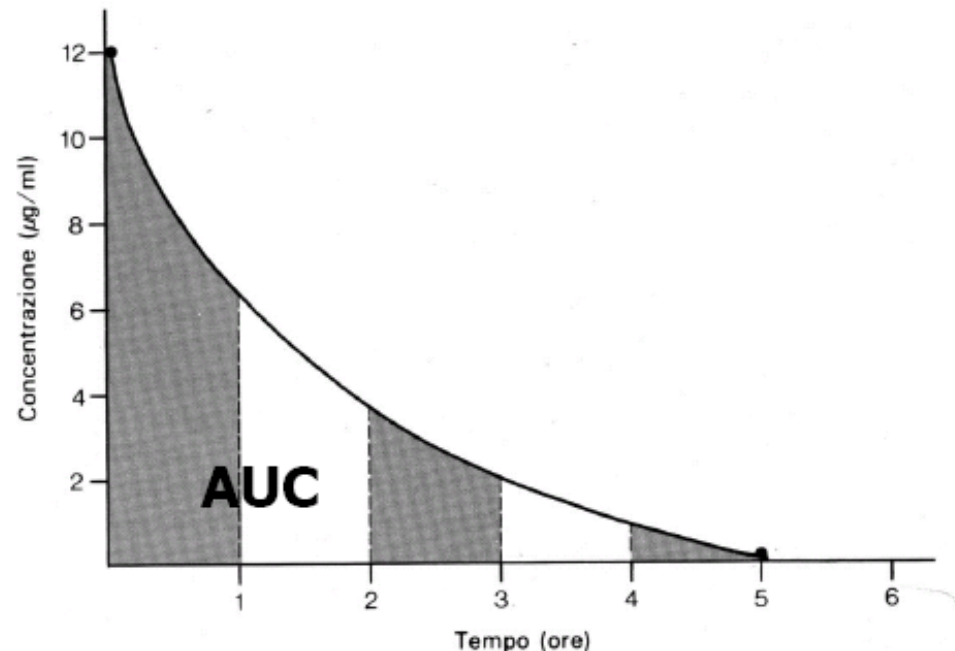
studio in vivo delle concentrazioni del farmaco nel tempo
sangue urine e saliva [F] nel sangue sempre in equilibrio con [F] tessuti
Valutazione posologia ottimale nella specie target



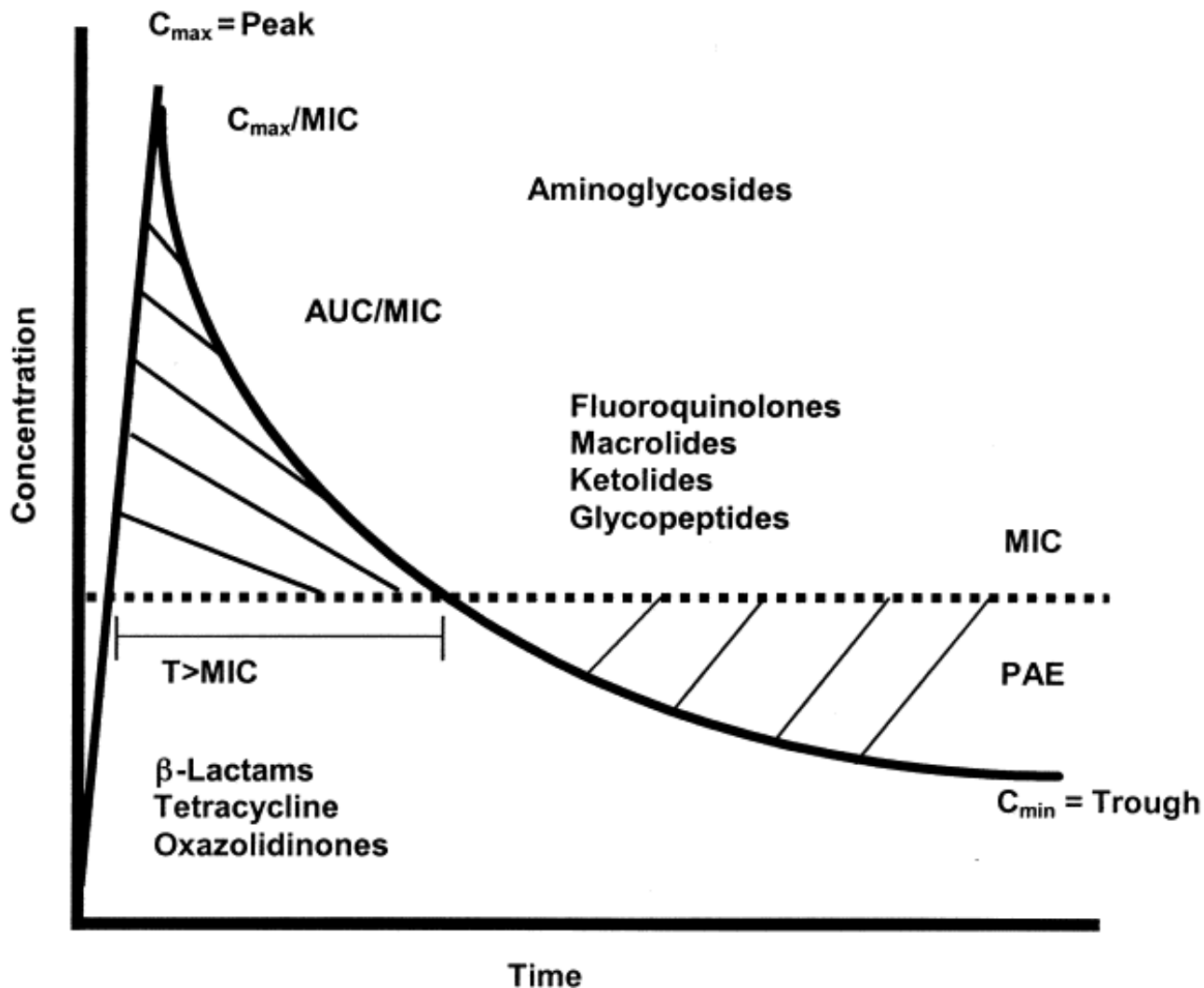
ANTIBATTERICI TEMPO E CONCENTRAZIONI DIPENDENTI AUC / MIC =125

AUC (area under curve) farmaco x via E.V. unica somministrazione

**biodisponibilità
($\mu\text{g}/\text{ml}/\text{h}$)**



**RAPPRESENTA LA QUANTITA' DI FARMACO PRESENTE NEL SANGUE
DAL MOMENTO DELLA SOMINISTRAZIONE $\rightarrow \infty$**



PK /PD

C_{\max}

$T > \text{MIC}$

AUC



**PROPRIETA' FARMACOLOGICHE
VANNO AD INTERFERIRE CON I CRITERI CLINICI E/O MICROBIOLOGICI**

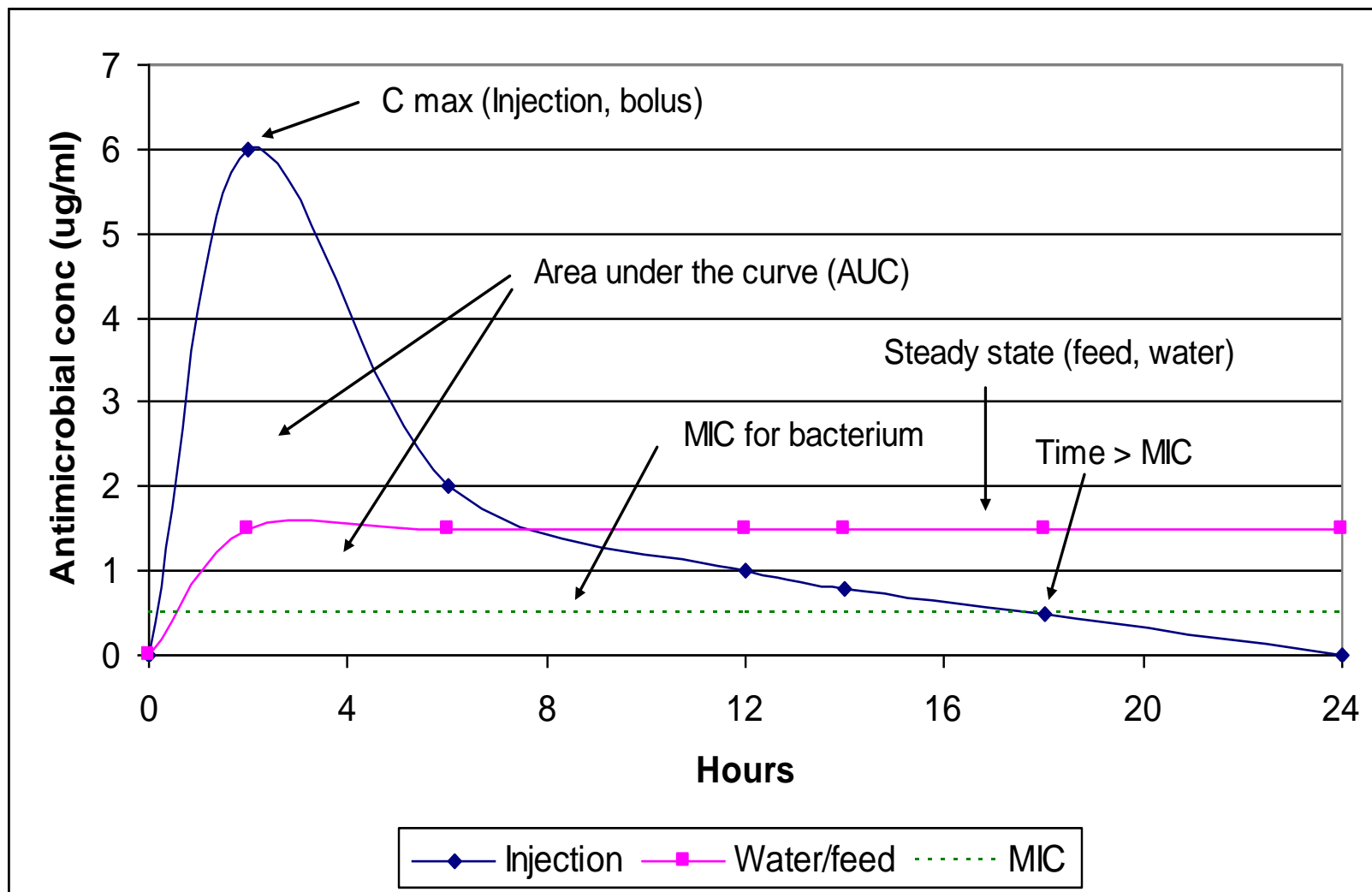
NELLA PRATICA LA RISPOSTA E' MOLTO DIVERSA DA QUELLA ATTESA

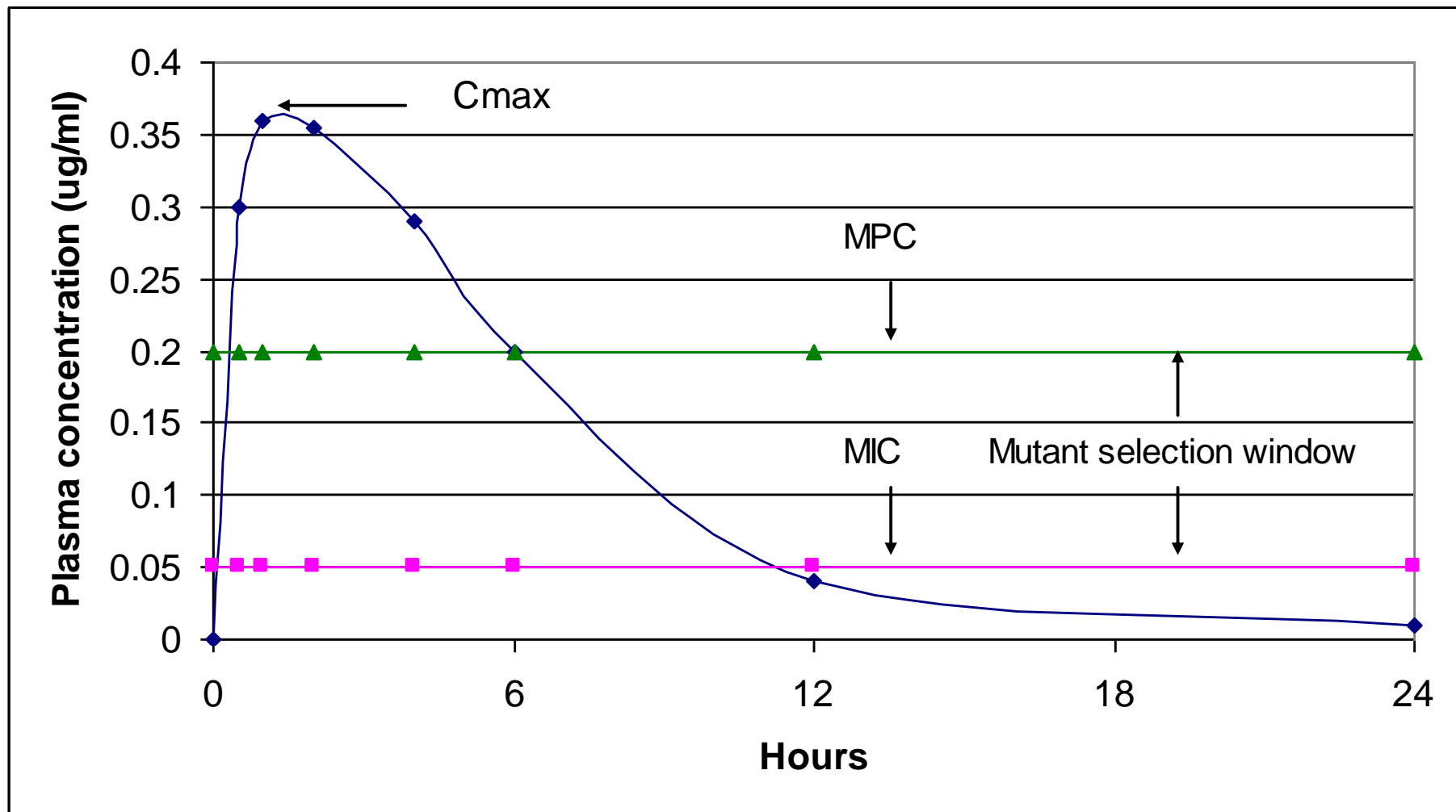
PARADOSSO DI POLLYANNA

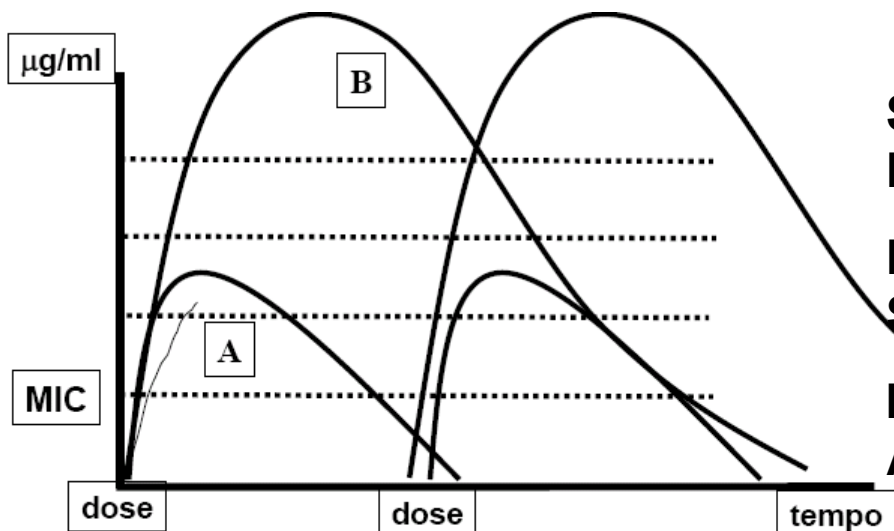
**FARMACO POCO EFFICACE CHE RAGGIUNGE E PENETRA FACILMENTE IL
TESSUTO**

**FARMACO ALTAMENTE EFFICACE CHE NON RIESCE A RAGGIUNGERE O
PENETRARE IL TESSUTO E RENDE TERAPIA INEFFICACE**

OLTRE AL FIASCO TERAPEUTICO (EVIDENTE SUBITO**)
POSSO INCORRERE IN PERICOLOSE PRESSIONI SUI MICRORGANISMI CON
INDUZIONE/SELEZIONE DI FENOMENI DI RESISTENZA (**EVIDENTI DOPO**)**



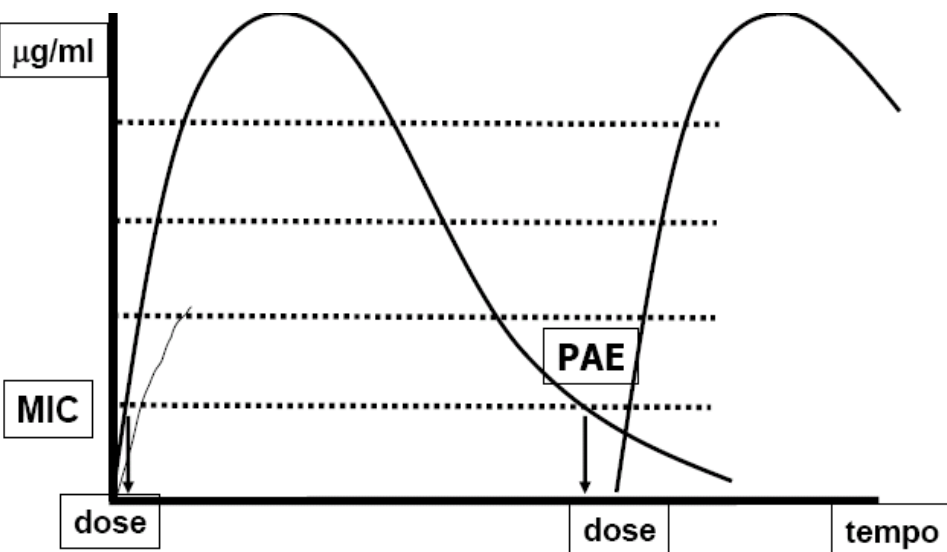




**SE BATTERIOSTATICO E TEMPO
DIPENDENTE AUC 0-24**

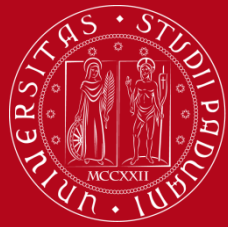
**LE CONCENTRAZIONI SEMPRE
SUPERIORI > 1- 4 MIC**

**INTERVALLO DI SOMMINISTRAZIONE
ATTENTAMENTE RISPETTATO**



**LA CONCENTRAZIONE EFFICACE
DEVE ESSERE SUPERIORE ALLA MIC
PER BUONA PARTE DELL'INTERVALLO**

**INTERVALLO A ++ LUNGO GRAZIE A
EFFETTO PAE**



CONCLUSIONE EU INDICA

TANTO PIU' MIRATO E PRECOCE E' L'INTERVENTO

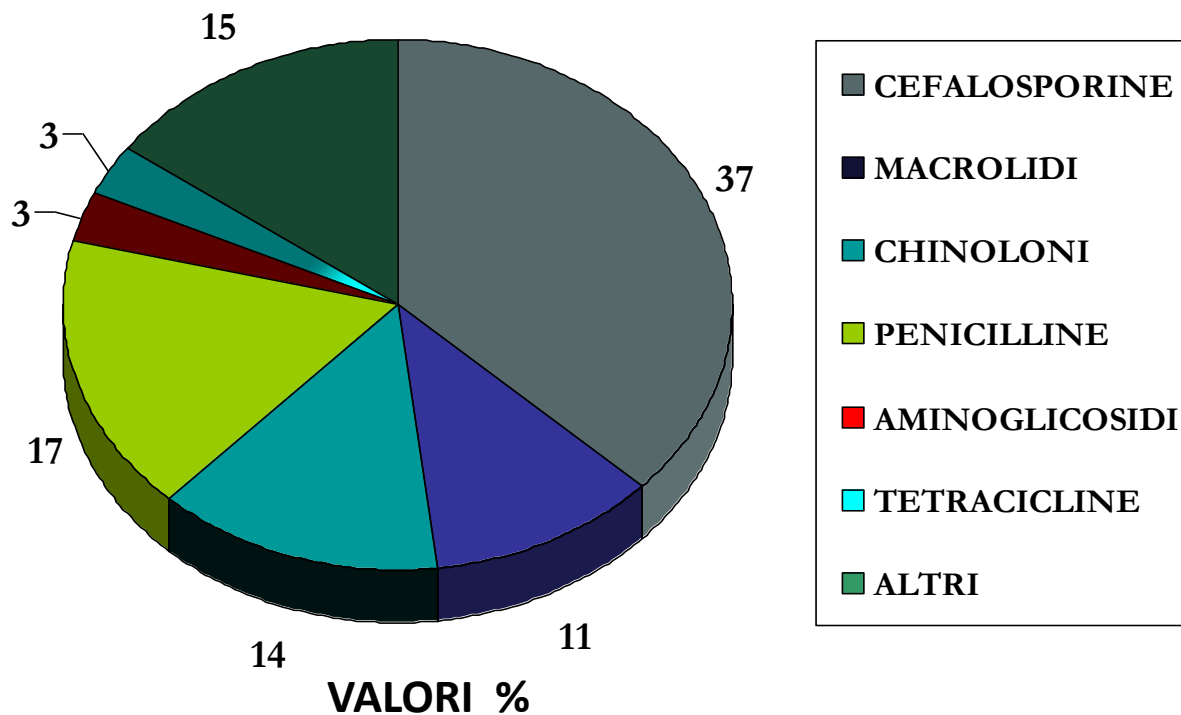
**TANTO MAGGIORE E' ATTIVITA BATTERICIDA
% DI EFFICACIA PIU' ALTA**

**GLI AA CONCENTRAZIONE-DIPENDENTI OPPORTUNAMENTE DOSATI
CONSENTONO TRATTAMENTI LIMITATI (IDEALE 1 SOLO)**

A FRONTE DELL'ELEVATA EFFICACIA

QUESTA SCELTA LIMITA L'INSORGENZA DI RESISTENZE

**CONSENTE RISPARMIO DI TEMPO
LIMITA LA MANIPOLAZIONE DEGLI ANIMALI**



In 2004, a total of 31 kg of aminoglycosides was used in the Danish population of 5 million inhabitants while 370 kg of apramycin and 4 kg of gentamicin was used therapeutically for a population of approx. 10 million pigs in Denmark.



CARATTERISTICHE CHIMICHE

1944 Waksam isola sostanza antibatterica da *Streptomyces griseus* efficace *Mycobacterium tuberculosis*, alcuni G- (*Neisseria spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Proteus spp.*) ed alcuni G+ (stafilo-streptococchi)

Sostanze a carattere basico ($pK_a > 8$), cristalline, molto idrosolubili, base azotata Nucleo comune di DEOSI-2 STREPTAMINA

❖ due legami glucosidici

❖ uno o più aminozuccheri

ribosio (neomicina ed amminosidina)

streptosio (streptomicina)

glucosamina (kanamicina, gentamicina, sisomicina)



NATURALI

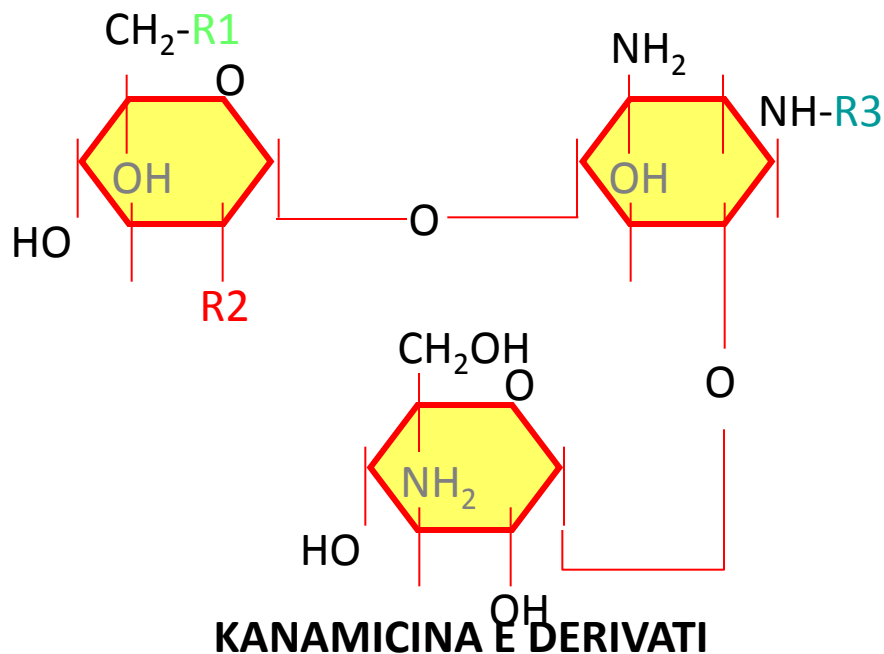
- ✓ streptomina (*Streptomyces griseus*)
- ✓ diidro-streptomina (diidro analogo) e kanamicina (*Streptos kanamycetus*)
- ✓ amminosidina (*Streptomyces rhimosus o paromicinus*)
- ✓ gentamicina (*Micromonospora purpurea*)
- ✓ neomicina (*Streptomyces fradiae*)
- ✓ tobramicina (*Streptomyces tenebrarius*)
- ✓ apramicina (*Streptomyces tenebrarius*)
- ✓ sisomicina (*Micromonospora inyoensis*)

SINTETICI

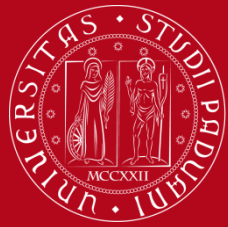
- ✓ amikacina (dalla kanamicina A)
- ✓ bekamicina e dibekacina (dalla kanamicina B)
- ✓ netilmicina (dalla sisomicina)



AMINOGLICOSIDI



	R1	R2	R3
KANAMICINA A	OH	OH	NH ₂
AMIKACINA	I-AHBA	OH	OH
TOBRAMICINA	NH ₂	H	NH ₂



SPETTRO D'AZIONE

IN GENERALE AGISCONO SU:

❖ COCCHI E BACILLI **AEROBI** GRAM NEGATIVI

- E. coli
- Enterobacter
- Klebsiella
- Neisseria meningitidis
- Neisseria gonorrhoeae
- Proteus
- Pseudomonas (No streptomycin)

Shigella

Salmonella

Haemophilus influenzae

Brucella

Pasteurella multocida

Francisella tularensis

Yersinia pestis



❖ **COCCHI GRAM POSITIVI (STAFILOCOCCHI):**

- *St. aureus*
- *St. aureus* meticillino-resistenti (Netilmicina)
- *St. epidermidis*
- *Enterococcus faecalis*

- *Mycobacterium tuberculosis* (Streptomycin, Kanamicina)
- (No Micobatteri atipici)

SCARSAMENTE ATTIVI vs: STREPTOCOCCHI, ENTEROCOCCHI, PNEUMOCOCCHI

❖ **NON EFFICACI vs ANAEROBI, GLI ENTEROCOCCHI, LE SPIROCHETE**

- Clostridi, Bacteroides, ecc.
- Micoplasmi
- Chlamydia
- Legionella



SPETTRO D'AZIONE

STREPTOMICINA

maggior attività sui micobatteri, sensibili Pasteurelle

KANAMICINA, NEOMICINA, AMMINOSIDINA

maggior attività sui G-

GENTAMICINA, SISOMICINA, AMIKACINA

maggior attività sui G-, stafilococchi, Pseudomonas spp.

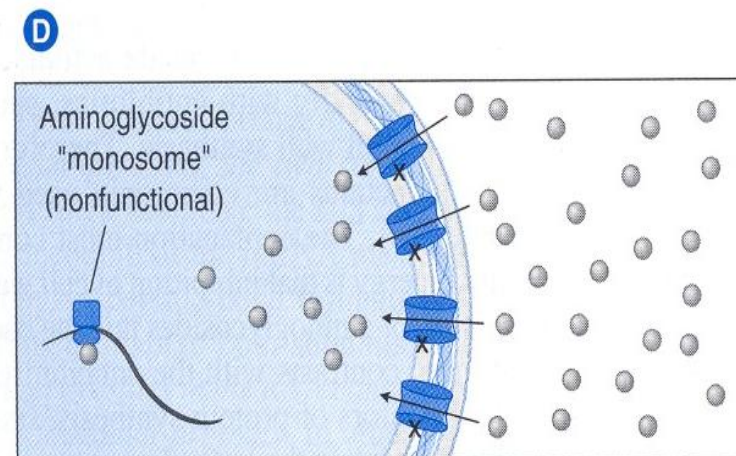
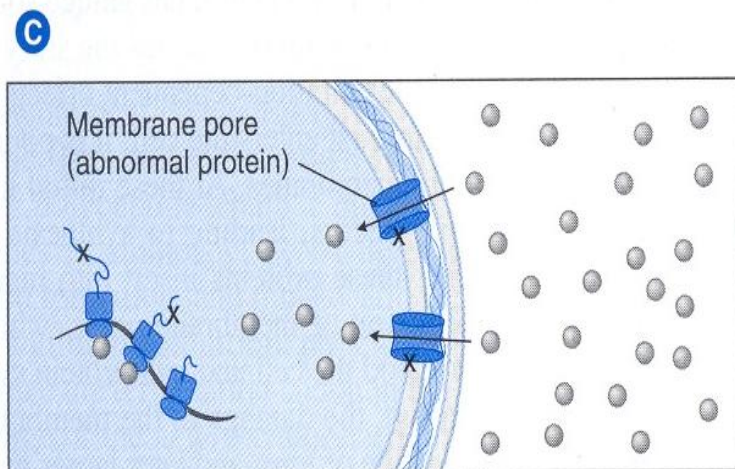
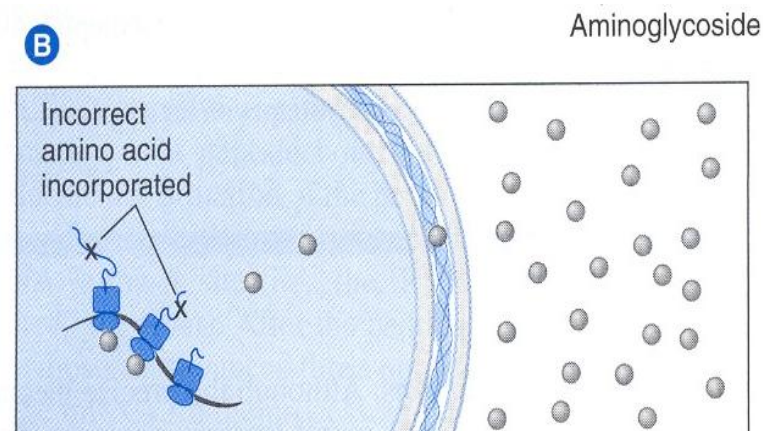
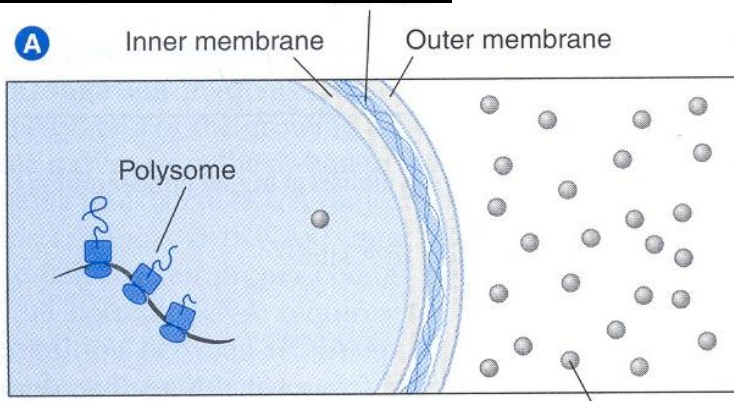
AMMINOSIDINA o PAROMOMICINA

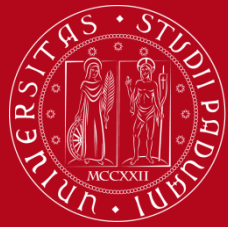
attiva anche su alcuni Protozoi, amebe, *Balantidium coli*

Sono più tossici di altre classi di antibatterici, tuttavia sono utili nel trattamento di infezioni causate da batteri aerobi gram negativi.

Ipotesi sull'azione battericida degli aminoglicosidi

Penetrano per trasporto attivo a pH 7.5-8.0 Si fissano alla subunità 30s ai ribosomi, impediscono la regolare traduzione del codice genetico dell'RNAm L'RNAt non riconosce più correttamente le triplette di nucleotidi presenti sull'RNAm errore di lettura sintesi di proteine difettose o errate





RESISTENZA

■ Modificazioni della permeabilità cellulare (modificazioni dei carriers di membrana)

■ Produzione di enzimi che neutralizzano l'antibiotico

ACETILTRANSFERASI (vengono acetilati e perdono in parte la loro attività antibatterica)

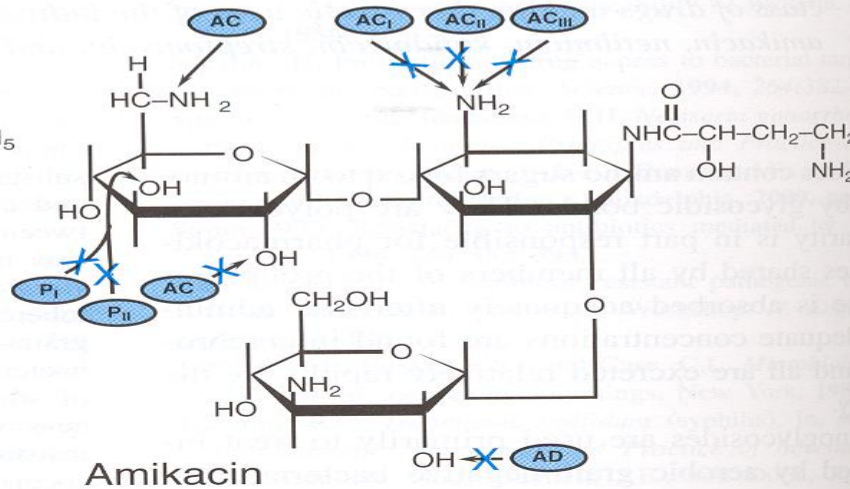
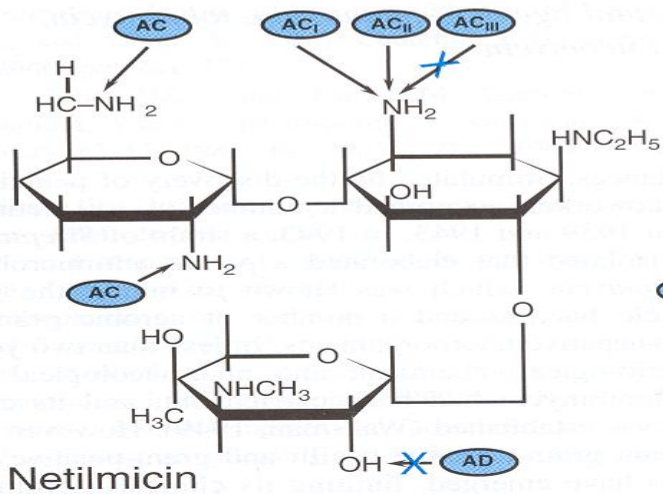
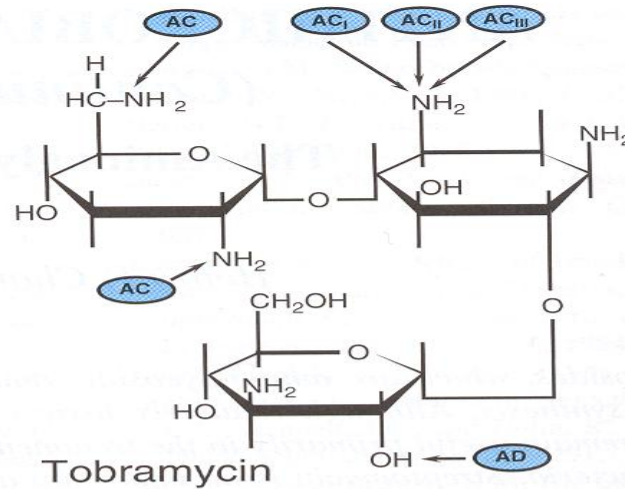
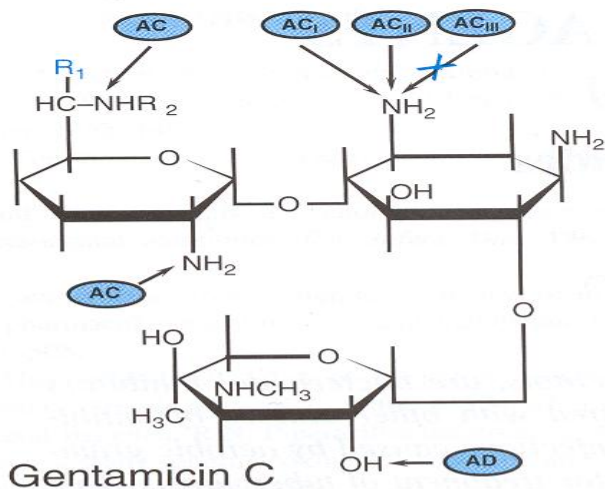
NUCLEOTIDILTRANSFERASI (poco frequente, ceppi di provenienza nosocomiale)

FOSFOTRANSFERASI (inattivazione degli aminoglicosidi operato dai batteri)

la resistenza plasmidica è in genere multipla; le resistenze sono in genere crociate, a senso unico (gentamicina vs kanamicina vs neomicina vs streptomycin)

■ Modificazione di una proteina della frazione 30s. Meccanismo di resistenza cromosomica a rapida insorgenza, avviene in seguito ad un solo contatto e porta ad un alto livello di resistenza

Inattivazione enzimatica degli aminoglicosidi



AC Acetylase
 AD Adenylase
 P Phosphorylase
 X Protected from enzyme



MECCANISMO D'AZIONE DEGLI AMINOGLICOSIDI

PENETRAZIONE CELLULARE PER TRASPORTO ATTIVO,

dipendente da Ca^{++} , Mg^{++} , altri cationi bivalenti, osmolarità pH ↓

tensione di ossigeno. (NO anaerobi)

ALTERATA LETTURA DEL CODON

Streptomicina – Kanamicina – Gentamicina

ALTERAZIONE DELLA “PARETE CELLULARE” con formazione di vescicole

INIBIZIONE DELLA SINTESI PROTEICA (30S)

Streptomicina = monosomi (70S) (freeze)

Neomicina – spectinomicina = polisomi – (allungamento catena)

DANNO DELLA MEMBRANA CITOPLASMATICA

Spectinomicina

INIBIZIONE DELLA RESPIRAZIONE MITOCONDRIALE

AZIONE FINALE = MORTE DELLA CELLULA BATTERICA BATTERICIDA



ASSORBIMENTO

Rapido assorbimento per via parenterale (SC, IM); nel giro di 30-60 minuti si raggiungono livelli terapeutici ottimali

Scarso o nullo assorbimento *per os*

LEGAME FARMACO-PROTEICO Scarso (<10%)

Diffondono solo in sede extracellulare (non passano le membrane), essendo idrosolubili con valori di pKa tra 8 e 11 (in forma dissociata a tutti i pH fisiologici)

DISTRIBUZIONE Vd basso (0.3 l/kg)

BUONA (Spazi extracellulari); muscoli, bile, liquido peritoneale (meno in liquido pleurico, sinoviale, pericardico e latte).

NON passano barriera emato- liquorale, anche a meningi infiammate;

PASSANO LA BARRIERA PLACENTARE.

Concentrazioni elevate a livello di rene, **ACCUMULO IN CORTECCIA RENALE**

FARMACOCINETICA

FARMACOCINETICA

ESCREZIONE

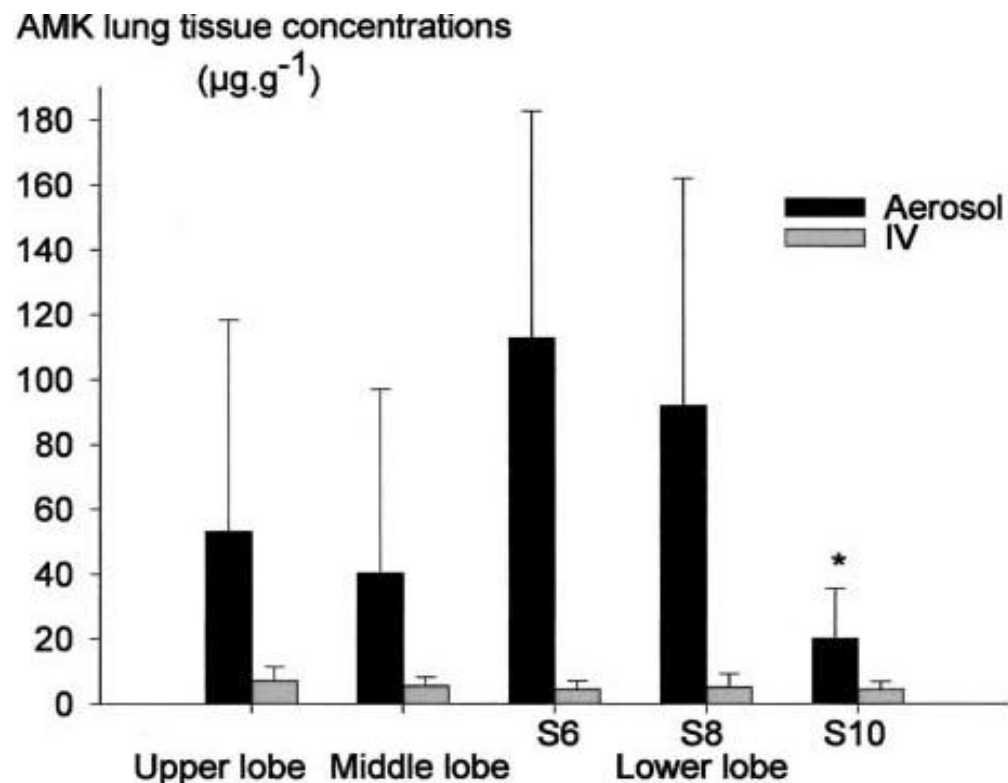
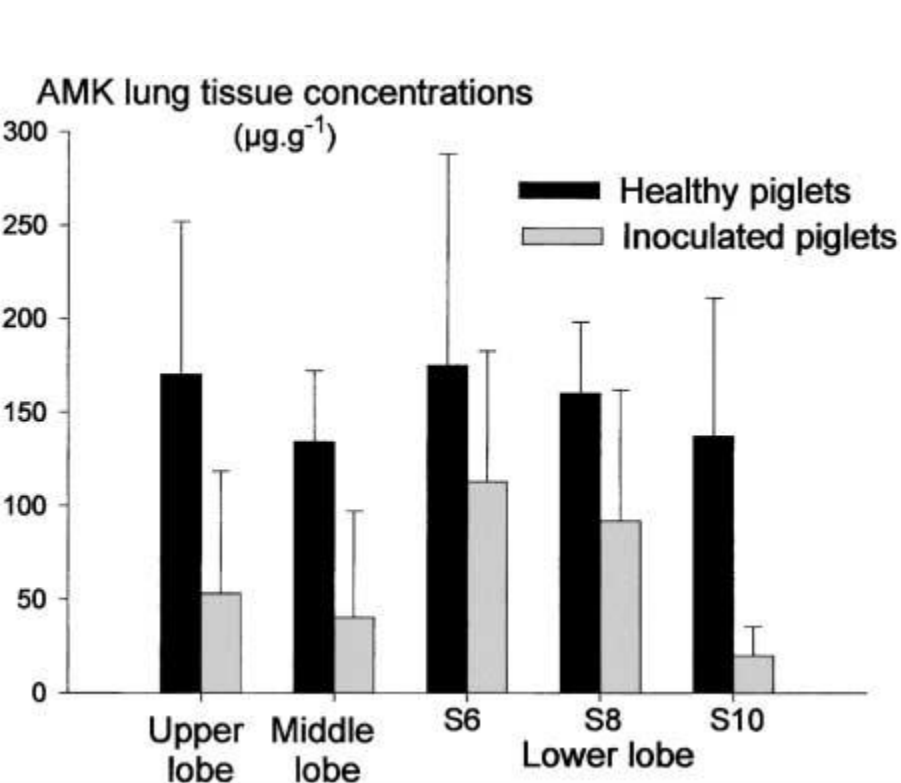
- **FILTRAZIONE GLOMERULARE**, in forma attiva;
PROPORZIONALE a funzionalità renale (clearance creatinina)
- **EMIVITA ELIMINAZIONE** : 2h; ca. 7h nel prematuro; aumenta in insuf. renale

VARIAZIONI DEL PERIODO DI EMIVITA IN INSUFFICIENZA RENALE

Insufficienza renale	Netilmicina (2 mg / kg / 8h)
Cl cr (ml/ min)	T (1/2) ore
> 70	2.7
25 – 70	10.0
4 – 25	32.0
anurico	42.0

VARIAZIONI DEL PERIODO DI EMIVITA IN IPOTERMIA Suinetti

(135 +/- 19 min at 37 °C Nessuna variazione significativa dopo solo 24 h a 35°C Ma dopo una settimana a 29 ° C t emivita va a 187 +/- 7 min)



Goldstein, Wallet, Nicolas-Robin, *et al.*: Lung Deposition and Efficiency of Nebulized AMK during *Escherichia coli* Pneumonia in Ventilated Piglets



Medicinali

Per os

Acqua di abbeverata o alimento liquido

Aminosidina Apramicina Neomicina Spectinomocina Gentamicina

In associazione SOLO per uso orale

Aminosidina + amoxicillina

Gentamicina + amoxicillina neomicina + colistina

Iniettabile

Aminosidina solfato	17,5 %	14mg/kg neonati
	“	10,5 mg/kg adulti
Gentamicina solfato	5 % -10 %	5 mg/kg
Amikacina solfato	12 %	9-12 mg/kg
Kanamicina	10-15 %	10-15 mg/kg



Modalità di somministrazione

Solubili in acqua o premix per miscelazione con mangime

NB dose mg/kg di peso

calcolo della concentrazione nella soluzione o nel mangime

Ricordare: sottodosaggio sempre possibile

Animale = gerarchia malattia appetibilità

Solubili meglio (assorbimento) per residui e cross contamination

Attenzione: 'acqua non è la broda

pH

materiale organico Osmolarità ioni in soluzione

Ma anche l'acqua di rete o di pozzo

Fe. pH, stabilità e

tempi di somministrazione ... della preparazione



Somministrazione orale con acqua :

Influenza della qualità dell'acqua

Sali di Ca e Mg **complessano tetracicline e betalattamine**

pH basici < **tetracicline colistina e trimetoprim**

Ferro < 1 ppm **> complessazione tetracicline**

> inattivazione sulfamidici e stabilità aminoglicosidi

Cloruri < 200 ppm **> sapore interferenza con vaccini**

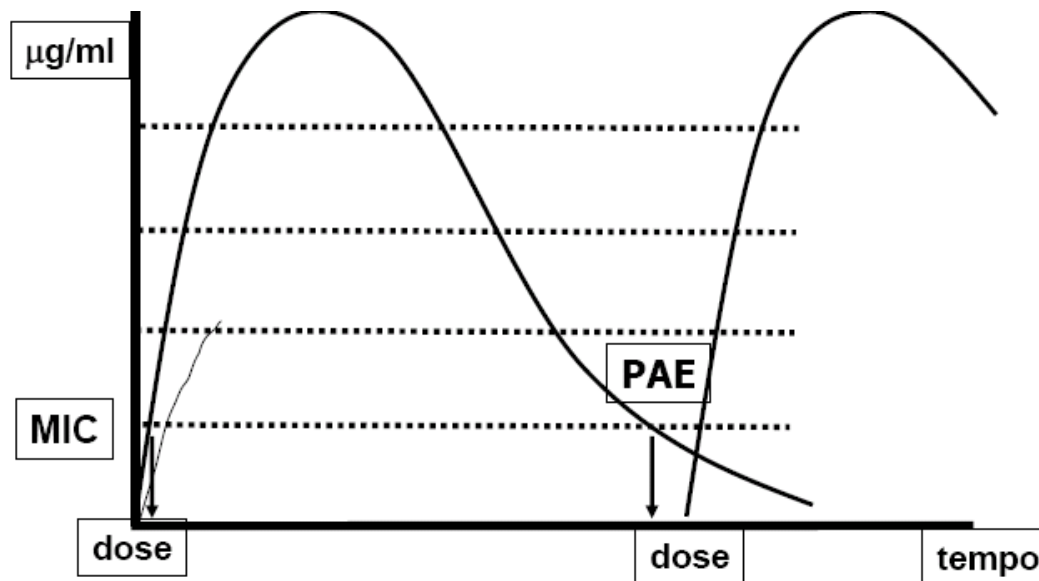
Ammoniaca < 0.5ppm e Nitriti < 0.05 ppm > contaminazione batterica

Nitrati < 50 ppm **> tossicità diretta**

NB

I prodotti solubili vanno utilizzati nell'alimento liquido per il quale sono stati effettuati gli studi di stabilità

Frequenza di somministrazione di iniettabili



**BATTERICIDA
CONCENTRAZIONE
DIPENDENTE
MA CON
TOSSICITÀ**

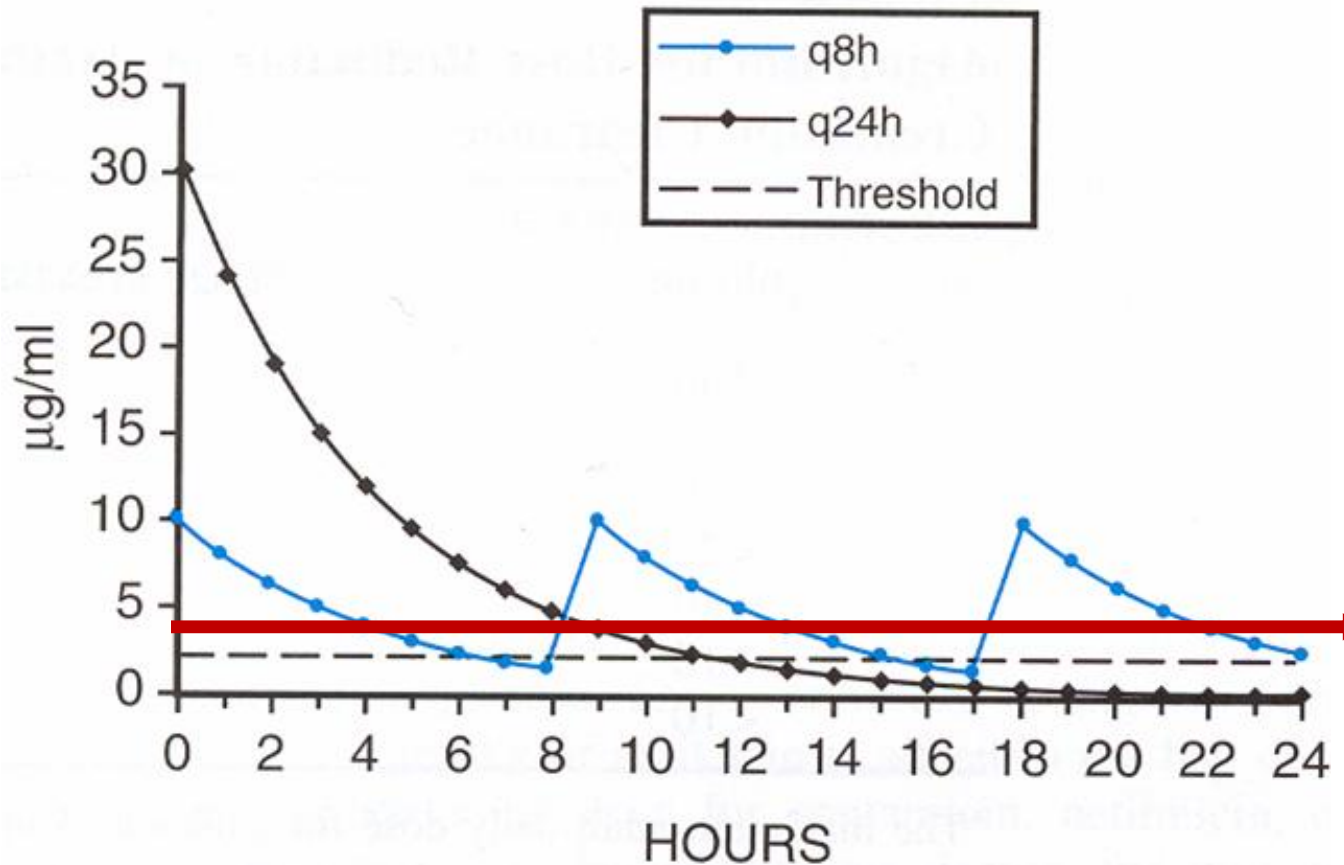
LA CONCENTRAZIONE EFFICACE DEVE ESSERE SUPERIORE ALLA MIC PER BUONA PARTE DELL'INTERVALLO

MA L'INTERVALLO DI SOMMINISTRAZIONE ANCHE PIU LUNGO GRAZIE ALLA COPERTURA EFFETTO PAE periodo durante il quale la crescita batterica viene inibita dopo l'allontanamento del principio attivo

Frequenza di somministrazione

Ideale una sola volta al giorno alla dose massima consentita

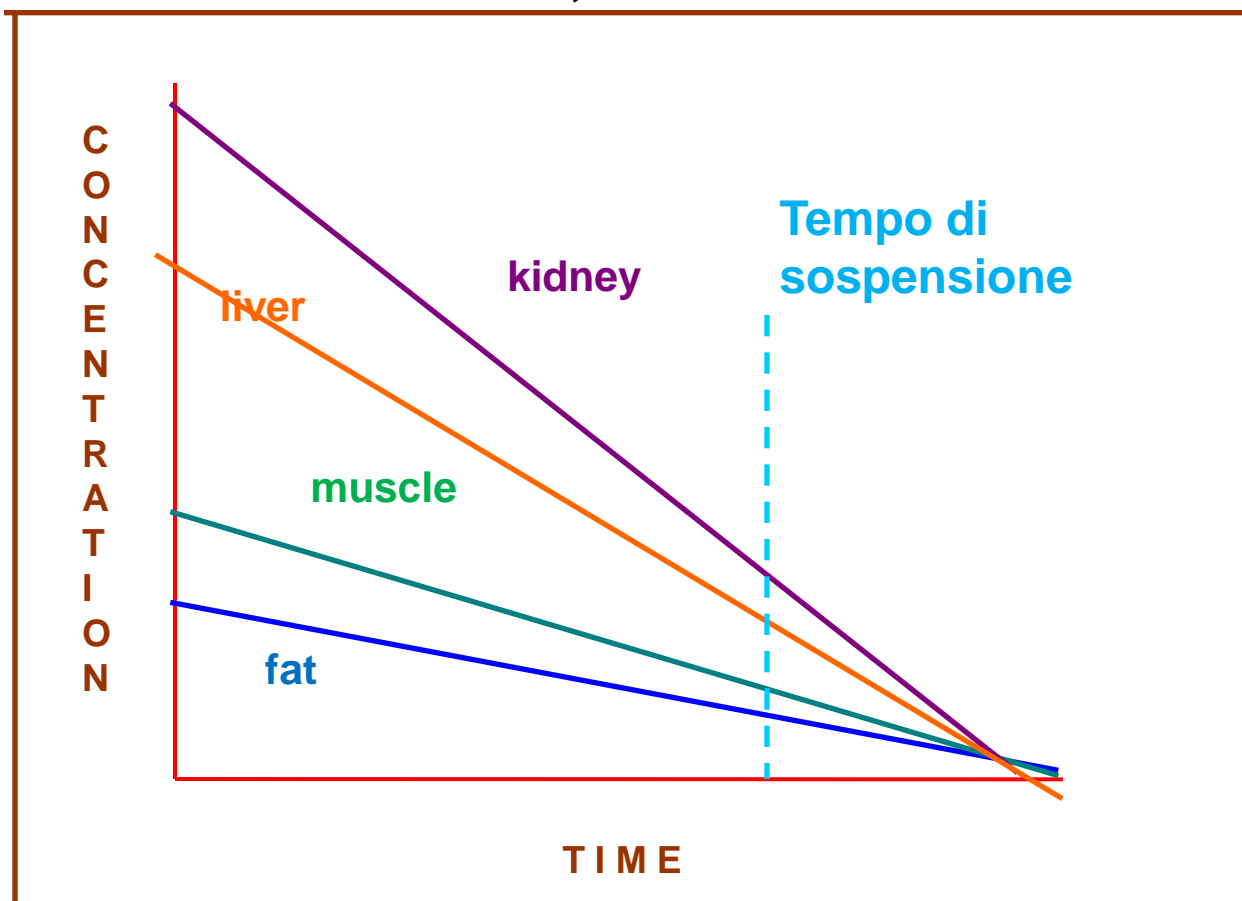
Perché battericida concentrazione dipendente ma con tossicità $C_{max}/MIC = 8-10$



MIC di 3 mcg/ml,
C_{max} of di 24 mcg/ml

Eliminazione di AG dai tessuti e LMR

orale no LMR, iniettabile si LMR





Gentamicina	Somma di gentamicina C1, gentamicina C1a, gentamicina C2e gentamicina C2a	Bovini, suini	50 µg/kg 50 µg/kg 200 µg/kg 750 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene
--------------------	--	----------------------	--	---

Paromomicina	Paromomicina	Tutte le specie da produzione alimentare	500 µg/kg 1 500 µg/kg 1 500 µg/kg	Muscolo Fegato Rene
---------------------	---------------------	---	--	------------------------------------

Spectinomomicina	Spectinomomicina	Ovini	300 µg/kg 500 µg/kg 2 000 µg/kg 5 000 µg/kg 200 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene Latte
-------------------------	-------------------------	--------------	--	---

Tutte le altre specie da produzione alimentare	300 µg/kg 500 µg/kg 1 000 µg/kg 5 000 µg/kg 200 µg/kg
---	--

**MRL
Allegato A**

**EU REG
37/2010**

TOSSICITÀ



- **VIE DI SOMMINISTRAZIONE – PARENTERALE (I.M.) = Effetto e tossicità sistemici**
ORALE = EFFETTO TOPICO (decontaminazione selettiva intestinale; antiamebico, ecc.)
- **TOSSICITA' - COMUNE A TUTTI - DANNI OTOVESTIBOLARI (irreversibili)**
 - **DANNI RENALI**
 - **IPERSENSIBILITA'**
 - **BLOCCO****NEUROMUSCOLARE**

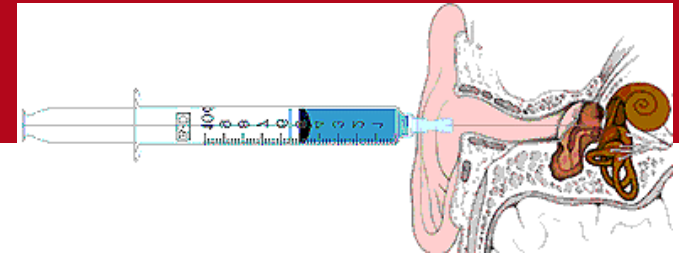
Tutti gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici e neurotossici (limite all'impiego per lunghi periodi di tempo)



PRINCIPALI REAZIONI AVVERSE DA AMINOGLICOSIDI

- **OTOTOSSICITÀ** (circa 25%)
Sia vestibolare (equilibrio) che cocleare (udito). Possono verificarsi anche danni irreversibili. I toni alti sono i primi a non essere distinti, è consigliabile effettuare esami audiometrici durante terapia con aminoglicosidi.
- **NEFROTOSSICITÀ** (8-26%); quasi sempre reversibile.
- **BLOCCO NEUROMUSCOLARE**
In particolare nei pazienti con miastenia gravis.
- **DISFUNZIONI NERVO OTTICO** (rare)
- **DERMATITE DA CONTATTO**
Attenzione nel maneggiare gli aminoglicosidi, in particolare se si è soggetti allergici.
- **UTILIZZO PRUDENTE IN GRAVIDANZA**

NEUROTOSSICITÀ



Gli aminoglicosidi causano danni all'ottavo paio di nervi cranici, con disfunzioni sia vestibolari che cocleari

Si accumulano a livello della perilinfa e dell'endolinfa dell'orecchio interno, soprattutto se le concentrazioni sono elevate e costanti

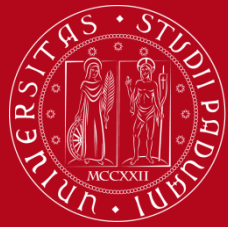
Provocano distruzione delle cellule sensitive

le lesioni, aumentando dose e tempo di esposizione, possono giungere dalla base della coclea (percezione suoni ad alta frequenza) sino all'apice (suoni a bassa frequenza)

Streptomicina, gentamicina inducono danni vestibolari (alterazioni dell'equilibrio)

Diidrostreptomicina, amikacina, kanamicina, neomicina colpiscono l'udito

Tobramicina provoca danni vestibolari e cocleari



BLOCCO NEUROMUSCOLARE

Consegue a somministrazione di aminoglicosidi per via endovenosa in bolo veloce

È dovuto ad una inibizione del rilascio di acetilcolina (conseguente ad un'inibizione del trasporto del calcio) a livello presinaptico e conseguente blocco a livello postsinaptico (recettore)

CARDIODEPRESSIONE

Consegue ad un'ipocalcemia che si instaura a seguito del legame degli aminoglicosidi con lo ione calcio (non è più biodisponibile)

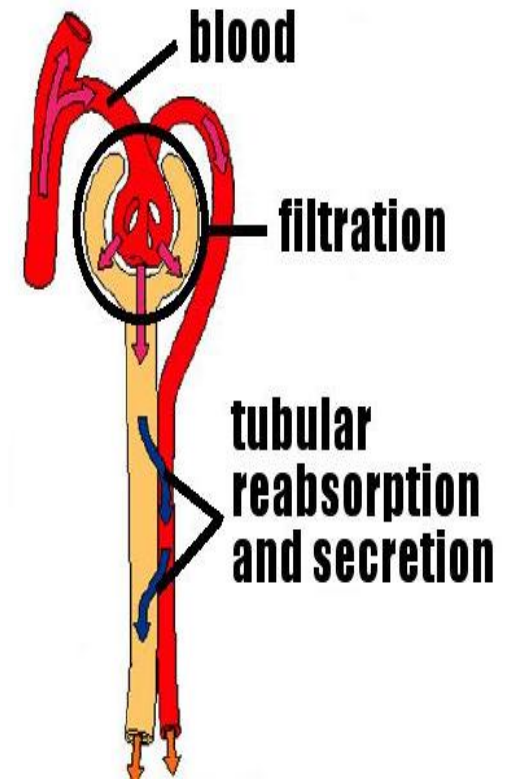
Si osserva dopo somministrazioni per via endovenosa in bolo veloce

AMINOGLICOSIDI E RENE

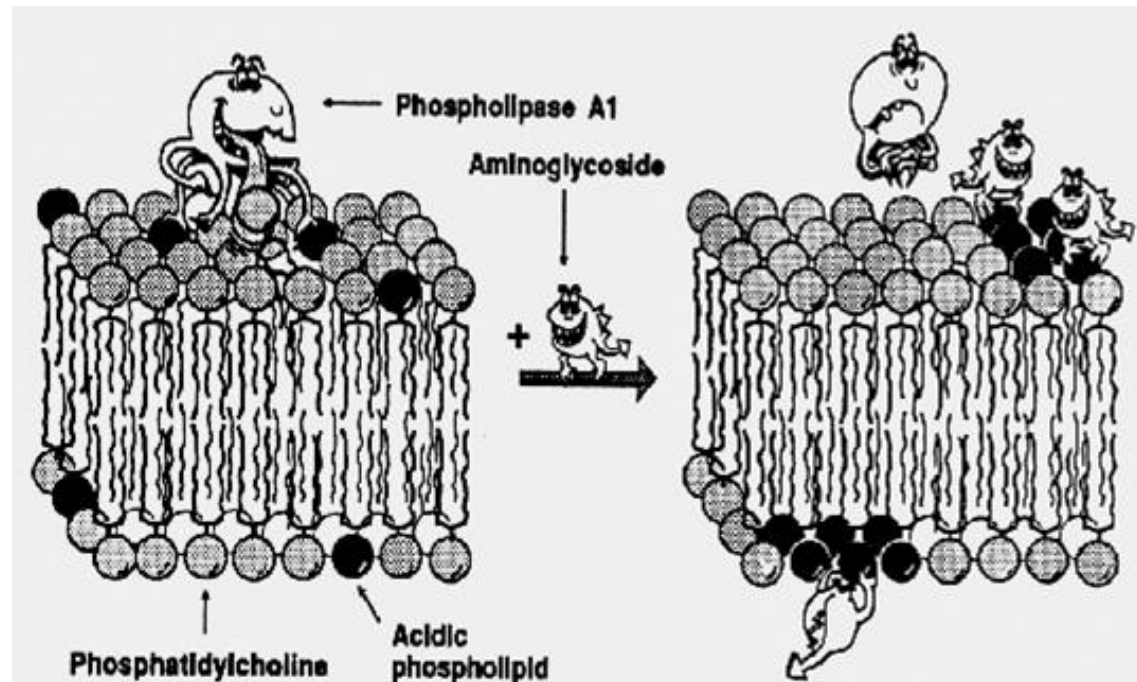
L'ELIMINAZIONE DI AMINOGLICOSIDI DAL RENE E' MOLTO PIU' LENTA che dagli ALTRI TESSUTI

LA CONCENTRAZIONE DI AMINOGLICOSIDI NELLA ZONA CORTICALE RENALE E' MOLTO più ELEVATA di QUELLA NELLA ZONA MIDOLLARE

L'insufficienza renale, ovviamente, riduce l'escrezione del farmaco e, conseguentemente, aumenta l'effetto tossico La neomicina provoca necrosi dopo poche somministrazioni



- INCORPORAZIONE DEGLI AG (MEDIANTE PINOCITOSI) DA PARTE DELLE CELLULE EPITELIALI DEL TUBULO PROSSIMALE
- TRASPORTO E ACCUMULO DEGLI AG NEI LISOSOMI, E SVILUPPO DI FOSFOLIPIDOSI LISOSOMIALE
- ROTTURA (?) DEI LISOSOMI, NECROSI CELLULARE E FOSFOLIPIDURIA
- NECROSI TUBULARE/
➤ RIGENERAZIONE TUBULARE
- NECROSI TUBULARE ACUTA
- INSUFFICIENZA RENALE



NEFROTOSSICITA' DA AMINOGLICOSIDI

in dipendenza da:

fattori legati al paziente

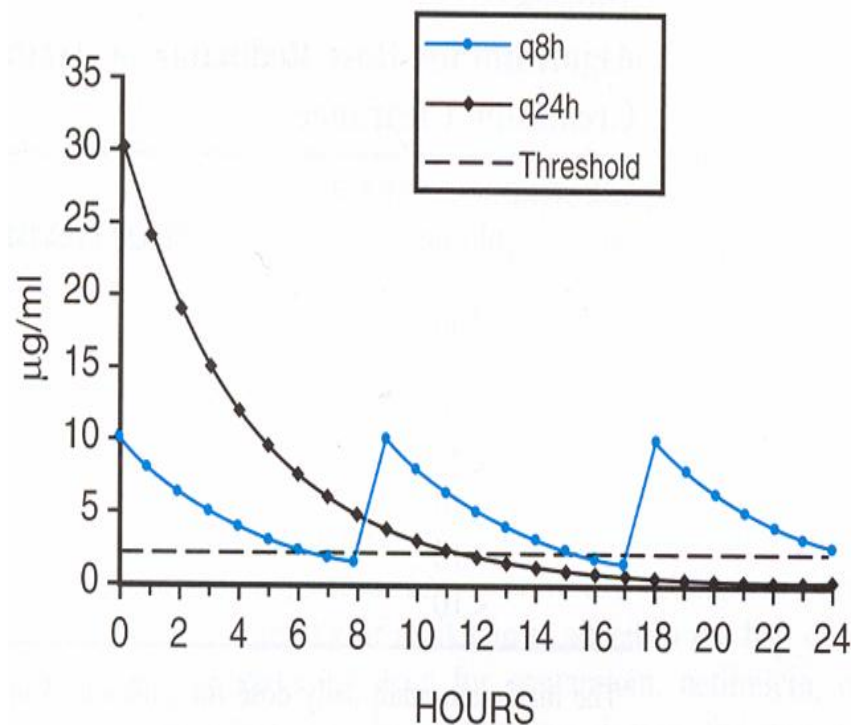
fattori legati al farmaco

ma ANCHE schema di somministrazione
trattamenti concomitanti

GENTAMICINA

NETILMICINA

AMIKACINA





Paromomicina o aminosidina

aerobi Gram negativi e Gram positivi (in particolare i ceppi di *Staphylococcus aureus*), alcuni micobatteri e micoplasmi.

l'impiego clinico mirato nei confronti di infezioni batteriche da Gram negativi *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella* sp., *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *Proteus* sp. e *Acinetobacter*

affezioni enteriche ed enteriti neonatali dei vitelli e dei suinetti (per os)
infezioni urinarie sostenute da G-

- i valori indicativi di MIC nel suino
- 0.06-0.75 mg/ml vs *Staphylococcus aureus*,
- 0.4 mg/ml vs *Diplococcus pneumoniae*,
- 0.7 mg/ml vs *Salmonella typhi*, a
- 1.25-5.0 mg/ml vs *Salmonella* sp.,
- 2.0-5.0 mg/ml vs *Streptococcus* sp., ,
- 2.25-4.50 mg/ml nei confronti di *Escherichia coli*,



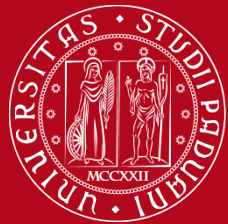
INDICAZIONI TERAPEUTICHE X Aminosidina

**Premix per uso orale 8,5 mg/kg x suini fino a 50kg –
per 21 gg, enteriti colibacillari,**

**Preparazione solubile/liquida per acqua o broda
20-25 mg/kg x 3-5 gg colibacillosi salmonellosi**

**In associazione aminosidina + amoxicillina premix
30 mg/kg x 7 gg
Infezioni batteriche da gram negativi streptococcosi e colibacillosi**

**Preparazione iniettabile 10,5 mg/kg adulti e 14 mg/kg suinetti x 3-5gg
Broncopolmoniti, enteriti metriti, mastiti, infezioni batteriche secondarie in
seguito a malattie virali**



STREPTOMICINA

- affezioni enteriche ed enteriti neonatali dei vitelli e dei suinetti (*per os*)

- infezioni urinarie sostenute da G-

affezioni polmonari (*Pasteurella spp.*) e complicate da altri G- e cocchi G+ (febbre da trasporto);

A livello sistemico può essere somministrata per via IM (nel bovino e nel suino anche la via intraperitoneale) localmente può essere somministrata per via endomammaria, uterina ed otologica

NEOMICINA

enteriti (coli, salmonelle) dei vitelli, puledri, suinetti e piccoli animali

mastiti (coli, stafilococchi: via endomammaria)

metriti, otiti, affezioni oculari e cutanee (via topica)

spesso in associazione con polipeptidi, sulfamidici, penicilline

nefrotossica se somministrata per via parenterale; possono comparire fenomeni di paralisi neuro-muscolare curaro-simile (il che giustifica l'uso *per os* e/o topico)



INDICAZIONI TERAPEUTICHE

KANAMICINA

Indicazioni terapeutiche simili a quelle riportate per la streptomina; usata da sola o in associazione con chemioantibiotici attivi nei confronti dei G-
patologie enteriche, urinarie, respiratorie sostenute da G- (coli, *Proteus spp.*)
mastiti colibacillari e stafilococciche somministrata per via endomammaria,
locale (cutanea) e *per os*

GENTAMICINA

Uso da limitarsi, in quanto utile nel trattamento di gravi infezioni sostenute da germi resistenti

patologie enteriche, urinarie sostenute da G- resistenti

Non può essere co-somministrata con le β -lattamine, amfotericina B ed eparina (incompatibilità farmaceutica)

Oto- e nefrotossicità inferiore rispetto agli altri aminoglicosidi, mentre la distribuzione è maggiore



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Mantova 21/09/2012

Grazie per l'attenzione