

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



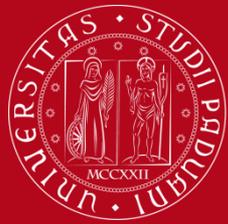
## **ANTIBATTERICI COME TERAPEUTICI NON COME PROFILASSI**

**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)***

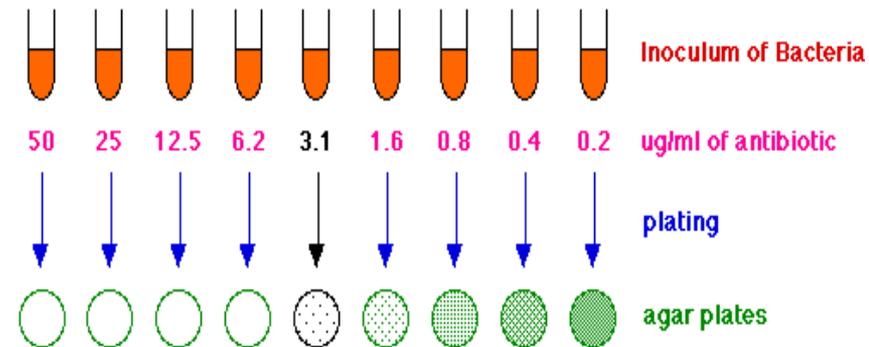
**LA CAPACITA' DEL FARMACO DI RAGGIUNGERE E PENETRARE *IN VIVO* IL  
TESSUTO SEDE DEL PROCESSO INFIAMMATORIO CAUSATO DALLA  
INFEZIONE**

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

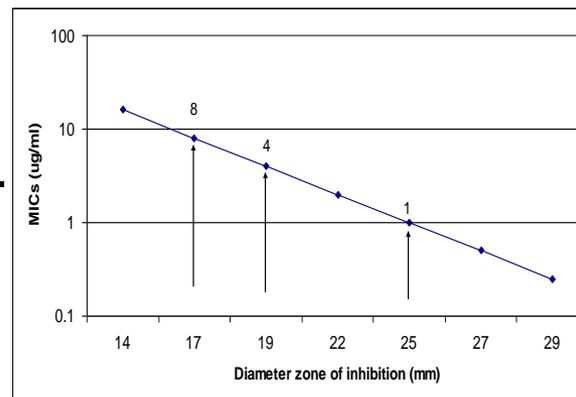
## Vari metodi (NCCLS – CSLI) Kirby-Bauer sensitivity disc test



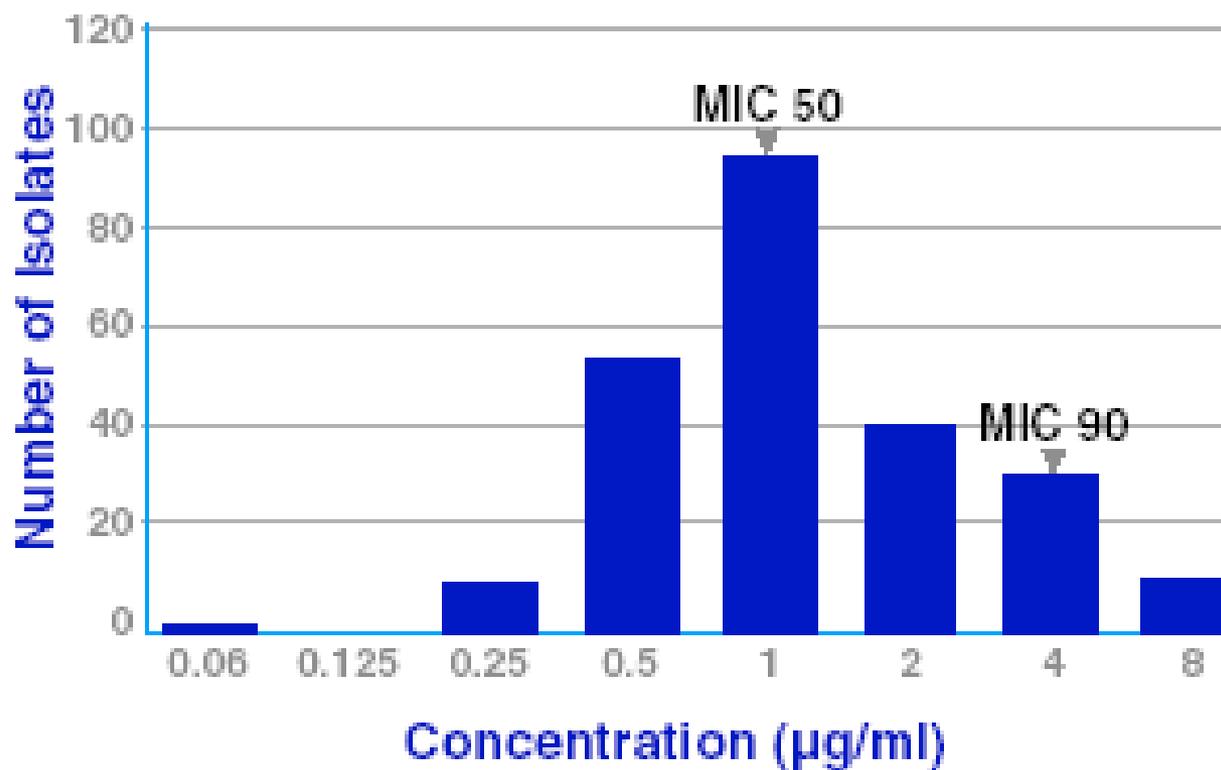
**Minima concentrazione inibente (MIC)**  
**Test provetta Micro- piastra**  
**Variabilità ridotta**  
**ma precisione aleatoria**  
**serie diluizioni successive al 50%**  
**2 diluizioni errate**  
**100% errore di interpretazione**



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

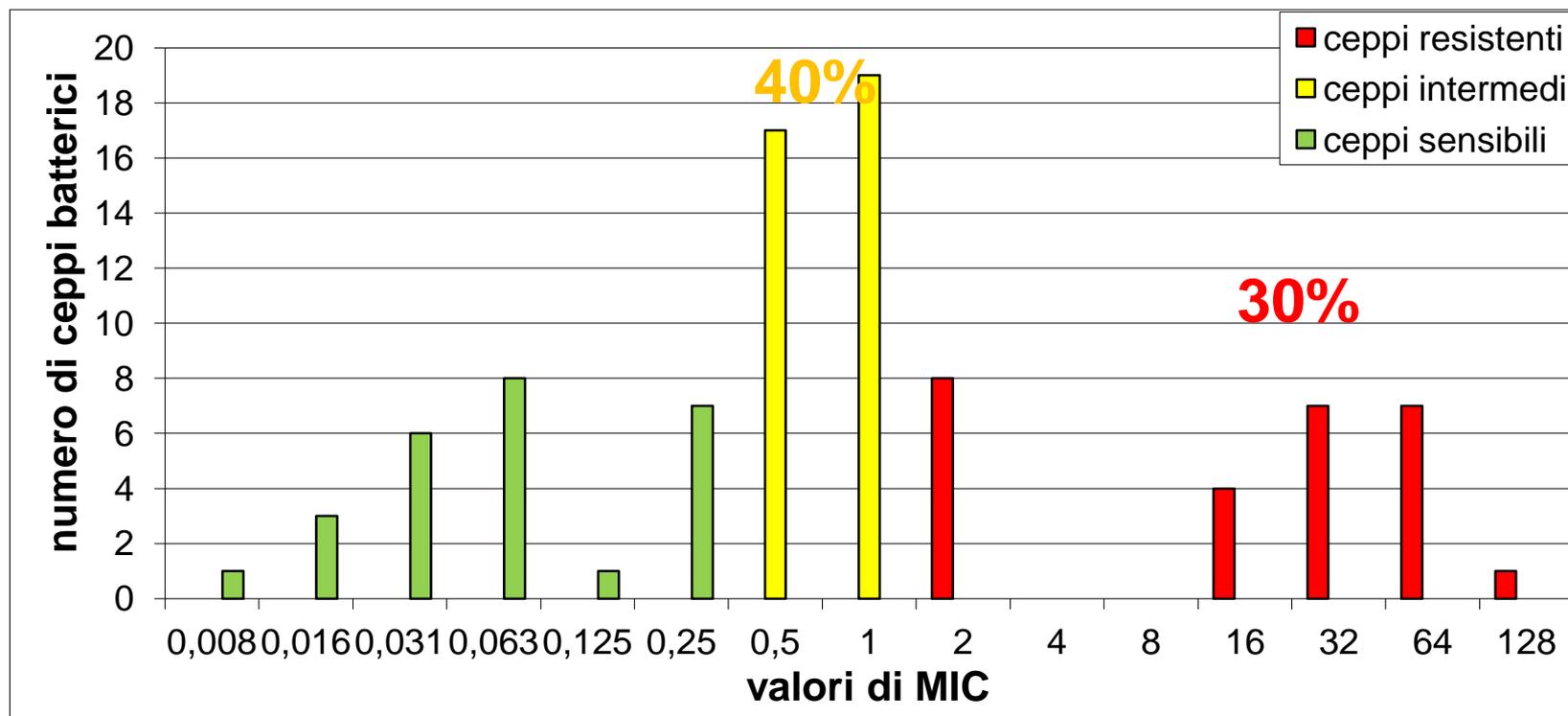


## B. Florfenicol

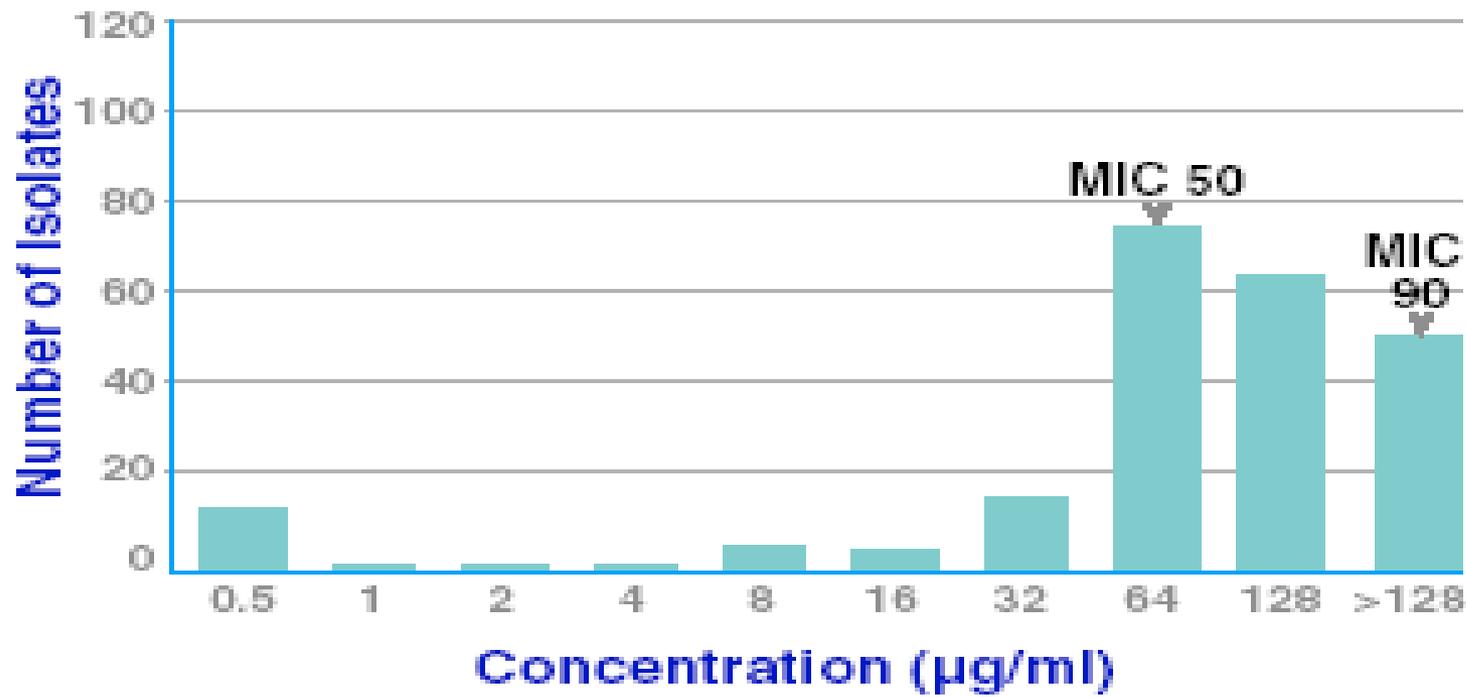


# MIC di Enrofloxacin per 90 ceppi di APEC

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**

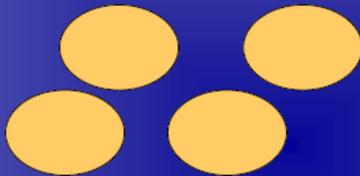
**DISTRIBUISCE NELL'ORGANISMO**

**Ala somministrazione**  
**Farmaco idrosolubile**

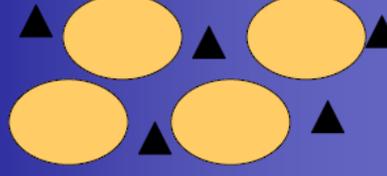
Plasma



Cellule



**All'equilibrio**



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

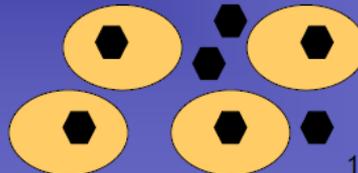
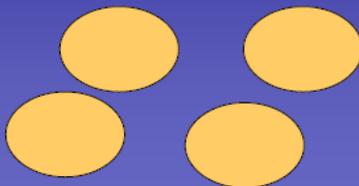
**DIFFUSIONE SEMPLICE**  
**(liposolubilità)**

**Farmaco liposolubile**

Plasma

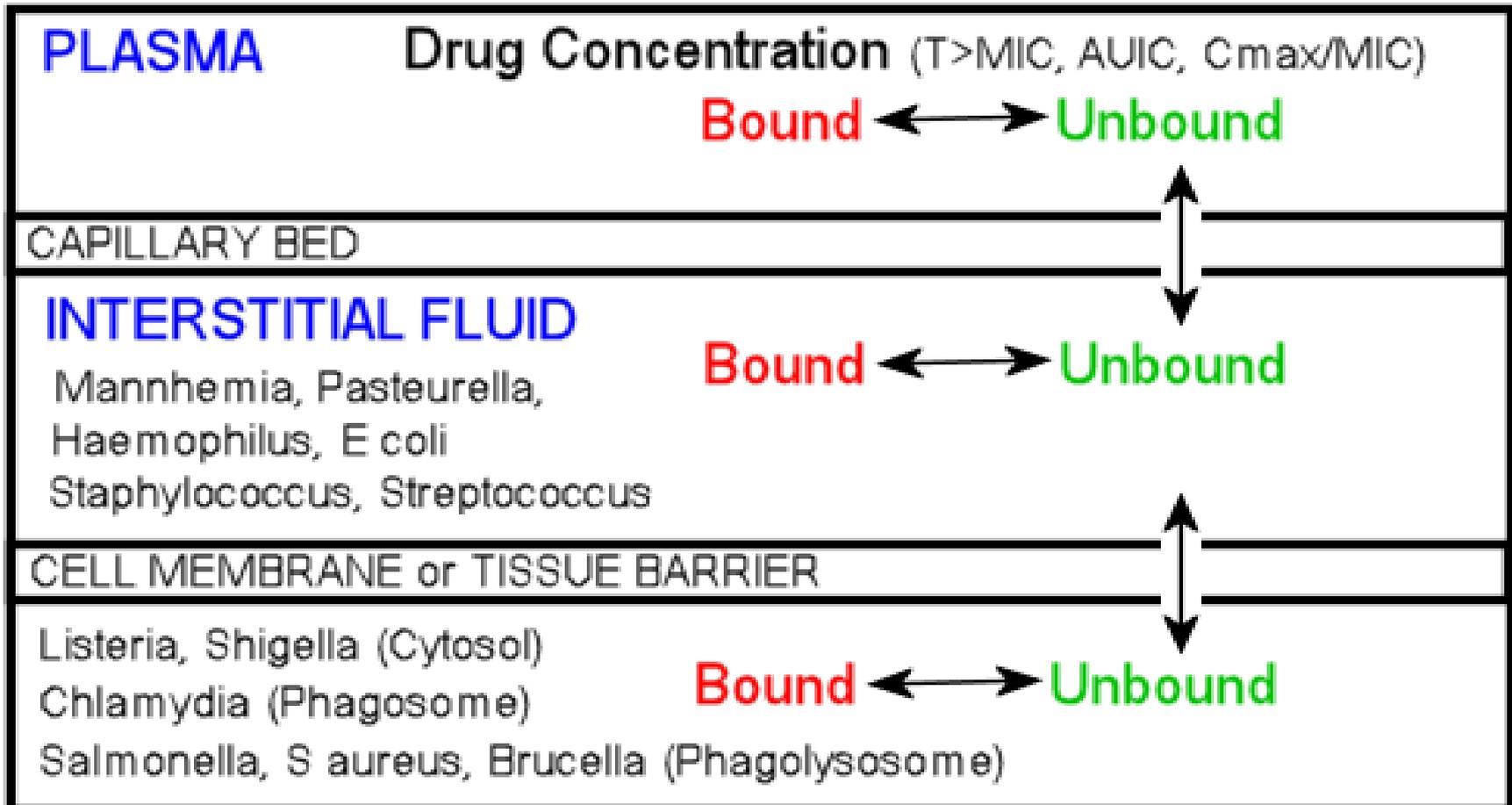


Cellule



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

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





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



**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 FLUOROCHINOLONI**

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

$AUC/MIC > 100$  fluorochinoloni

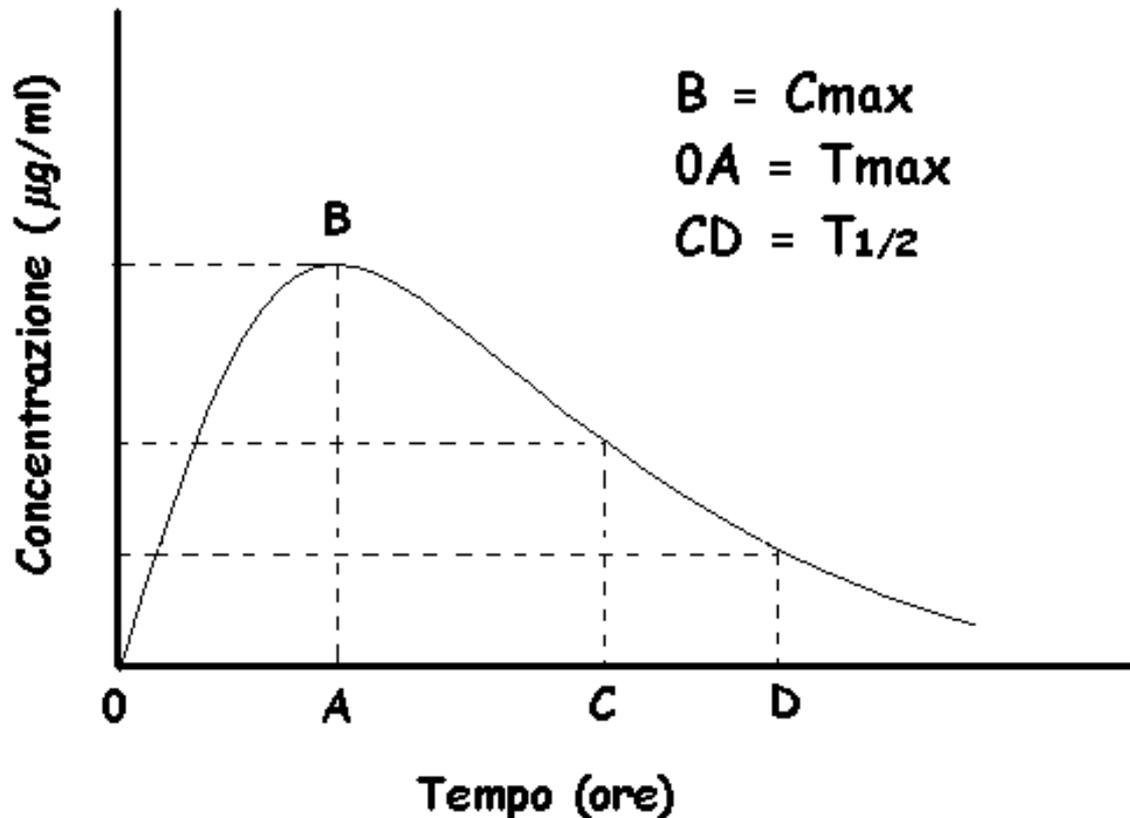
**BATTERICIDI TEMPO DIPENDENTI** **BETA LATTAMINE**  $T > MIC$  50%

**BATTERIOSTATICI TEMPO DIPENDENTI O**  
**CO-DIPENDENTI TEMPO E CONCENTRAZIONI**

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

## farmacocinetica

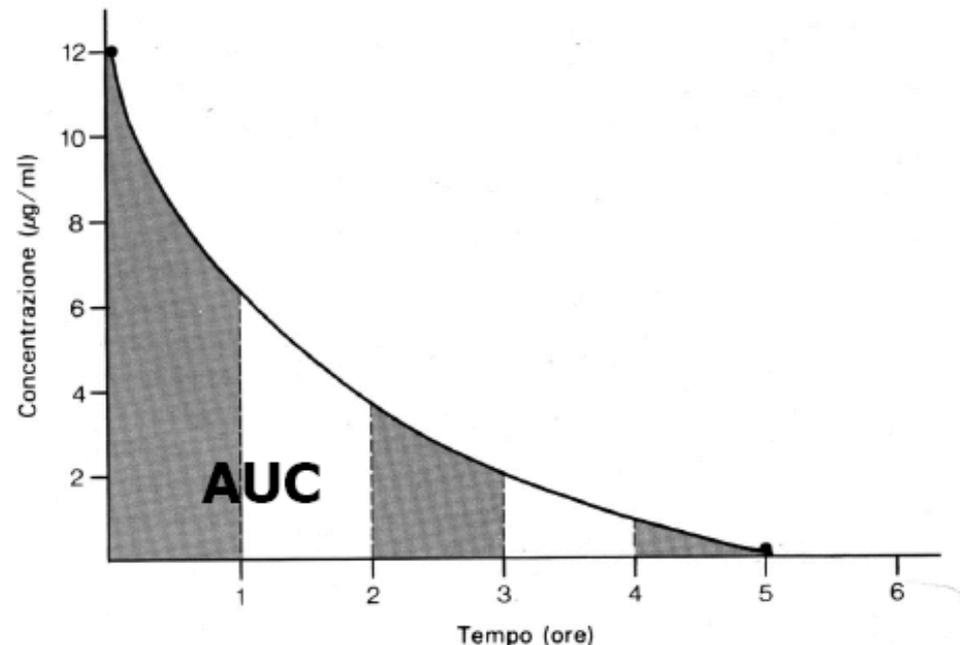
studio in vivo delle concentrazioni del farmaco nel tempo  
sangue urine e saliva [F] nel sangue sempre in equilibrio con [F] tessuti  
Valutazione posologia ottimale nella specie target



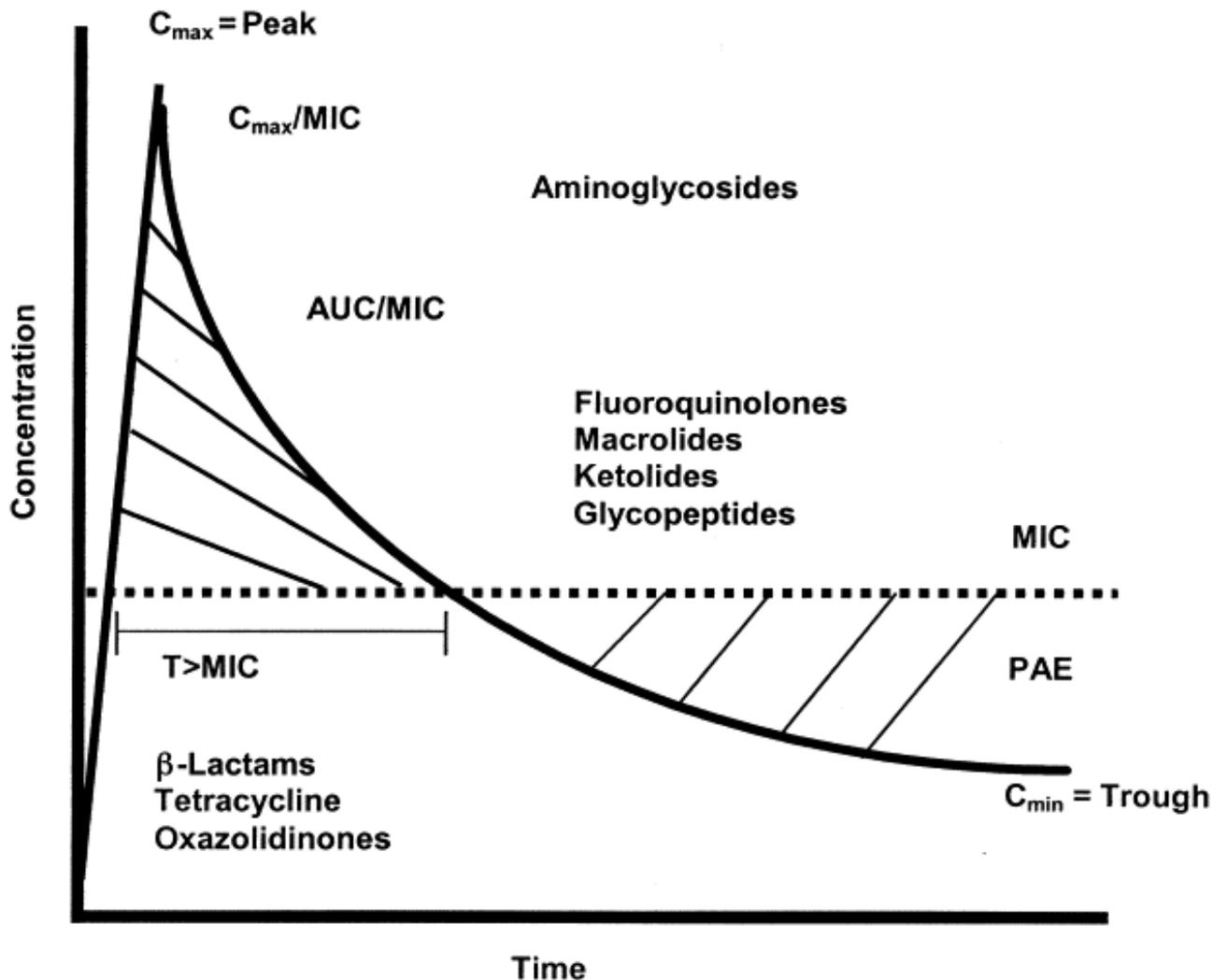
## ANTIBATTERICI TEMPO E CONCENTRAZIONI DIPENDENTI AUC / MIC =125

**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**

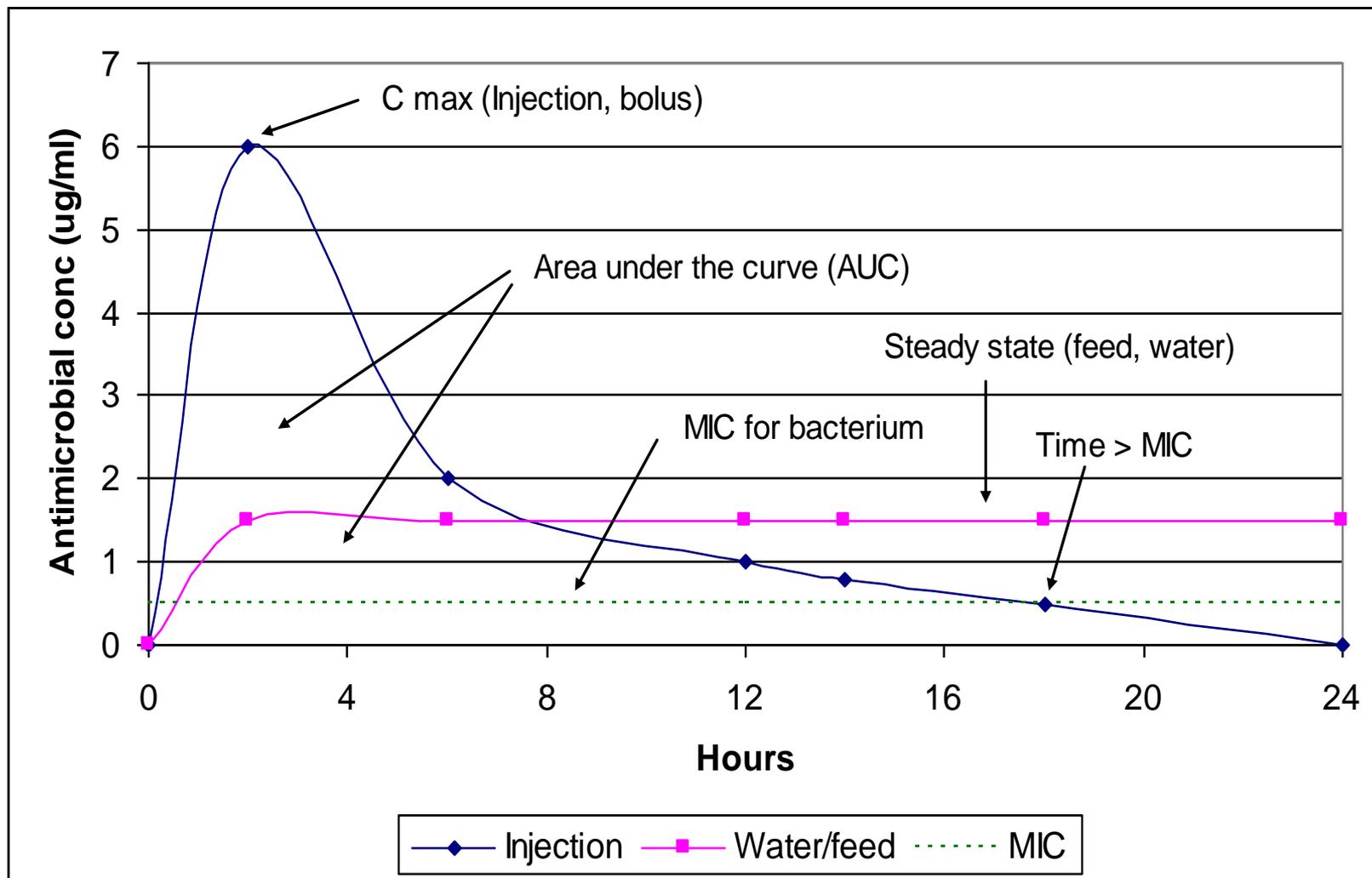
**NELLA PRATICA LA RISPOSTA E' MOLTO DIVERSA DA QUELLA ATTESA**

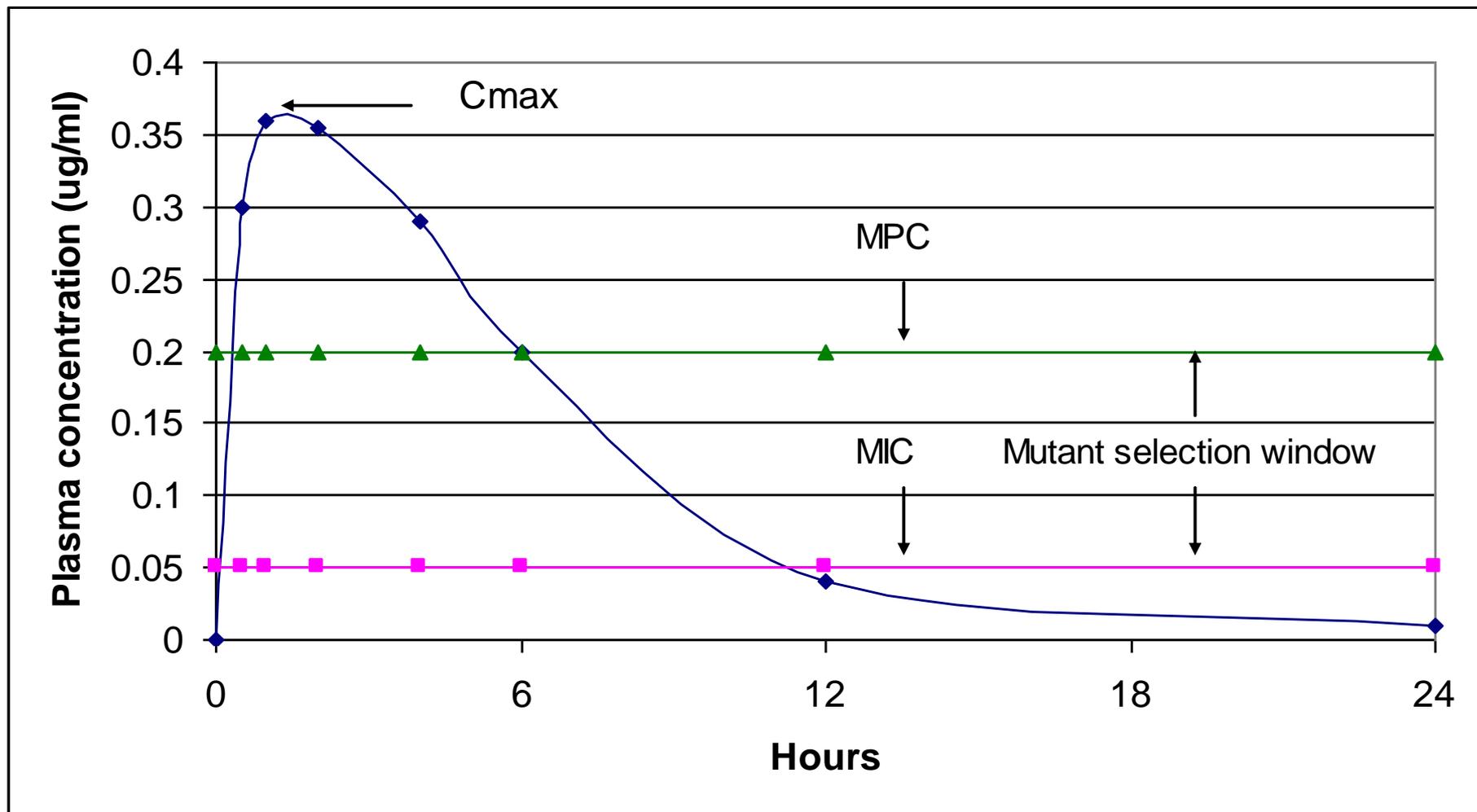
***PARADOSSO DI POLLYANNA***

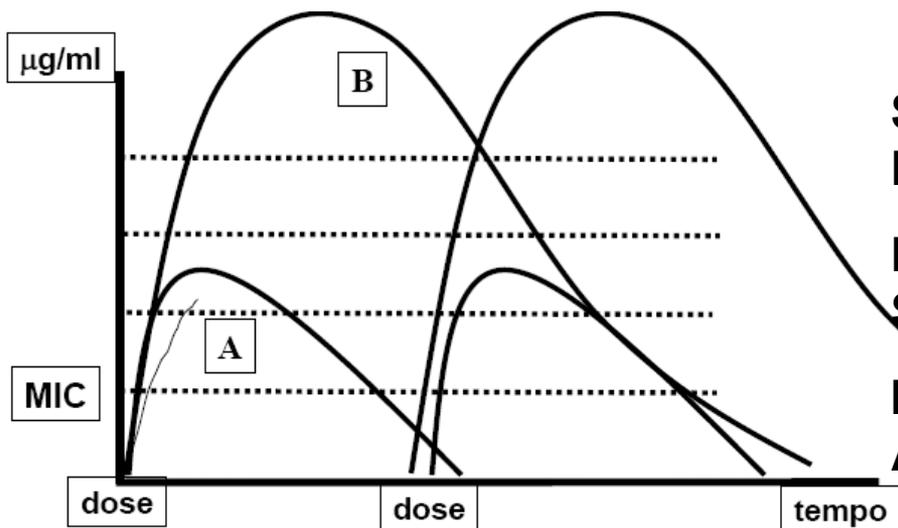
**FARMACO POCO EFFICACE CHE RAGGIUNGE E PENETRA FACILMENTE IL  
TESSUTO**

**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**)**



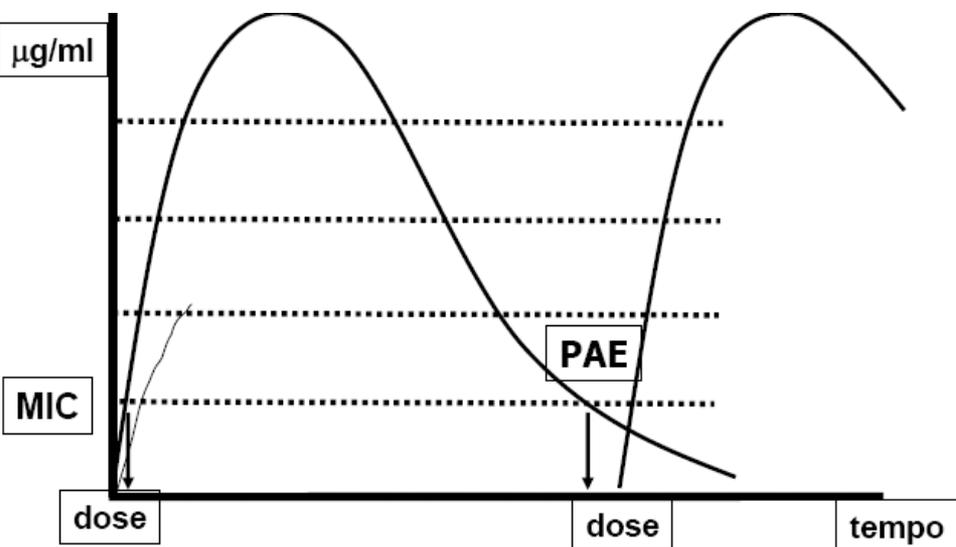




**SE BATTERIOSTATICO E TEMPO  
DIPENDENTE AUC 0-24**

**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**

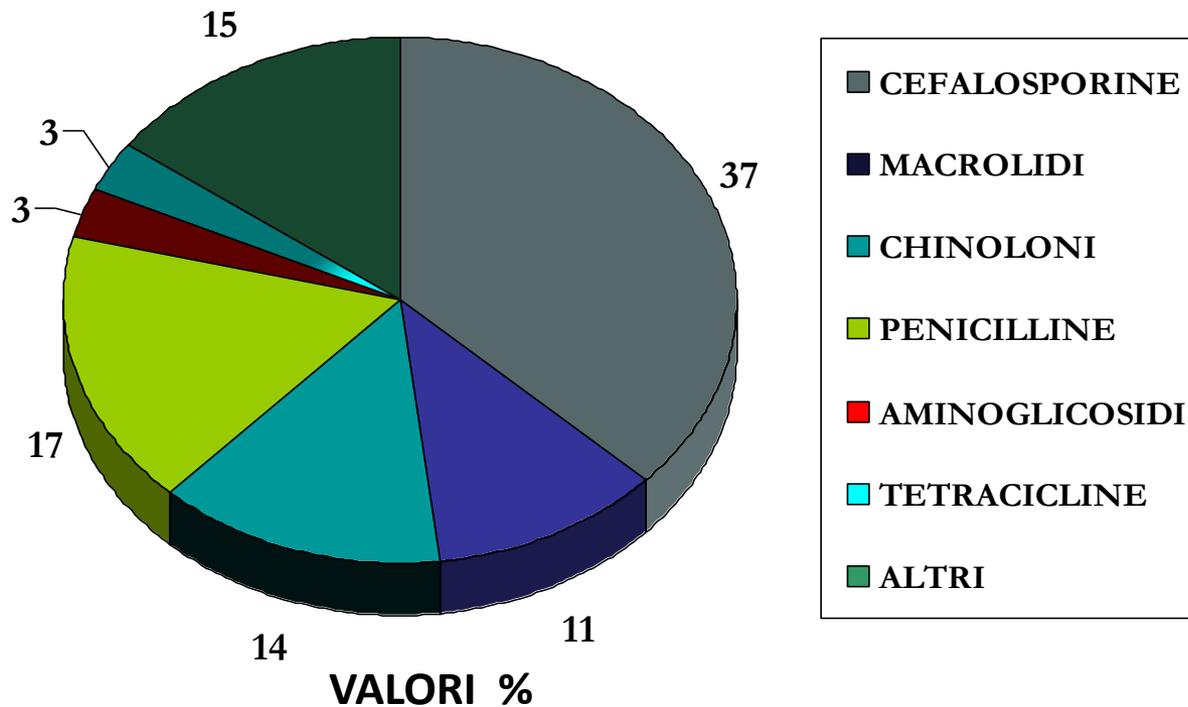
**TANTO MAGGIORE E' ATTIVITA BATTERICIDA  
% DI EFFICACIA PIU' ALTA**

**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 amminozuccheri

**ribosio** (neomicina ed amminosidina)

**streptosio** (streptomicina)

**glucosamina** (kanamicina, gentamicina, sisomicina)



## NATURALI

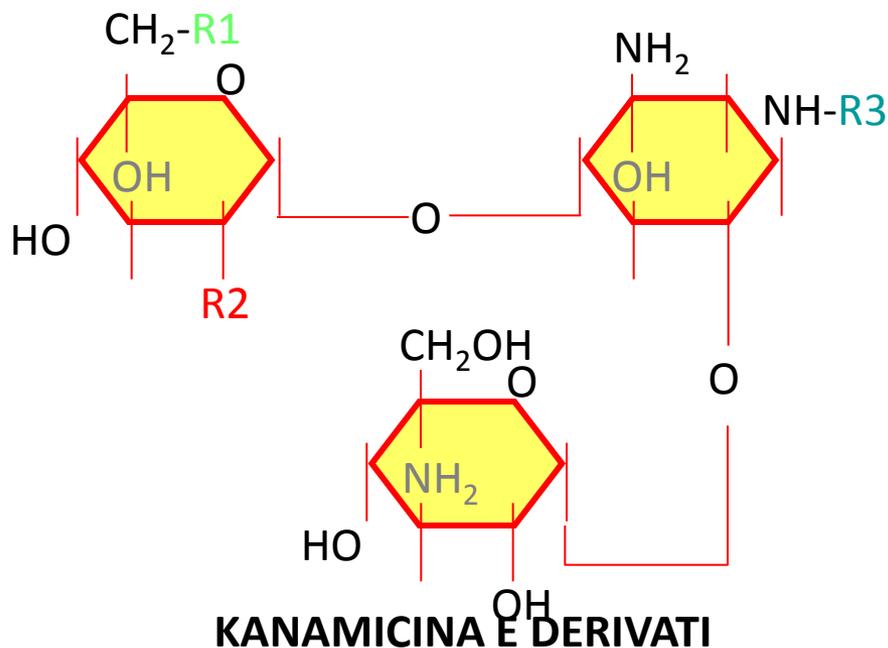
- ✓ streptomina (*Streptomyces griseus*)
- ✓ diidro-streptomina (diidro analogo) e kanamicina (*Streptos kanamycetus*)
- ✓ amminosidina (*Streptomyces rhimosus o paromicinus*)
- ✓ gentamicina (*Micromonospora purpurea*)
- ✓ neomicina (*Streptomyces fradiae*)
- ✓ tobramicina (*Streptomyces tenebrarius*)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

## SINTETICI

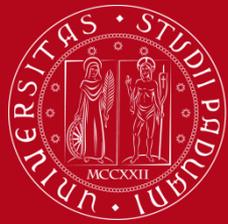
- ✓ amikacina (dalla kanamicina A)
- ✓ bekamicina e dibekacina (dalla kanamicina B)
- ✓ netilmicina (dalla sisomicina)



# AMINOGLICOSIDI



	R1	R2	R3
KANAMICINA A	OH	OH	NH <sub>2</sub>
AMIKACINA	I-AHBA	OH	OH
TOBRAMICINA	NH <sub>2</sub>	H	NH <sub>2</sub>



## 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, Kanamicin)
- (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.

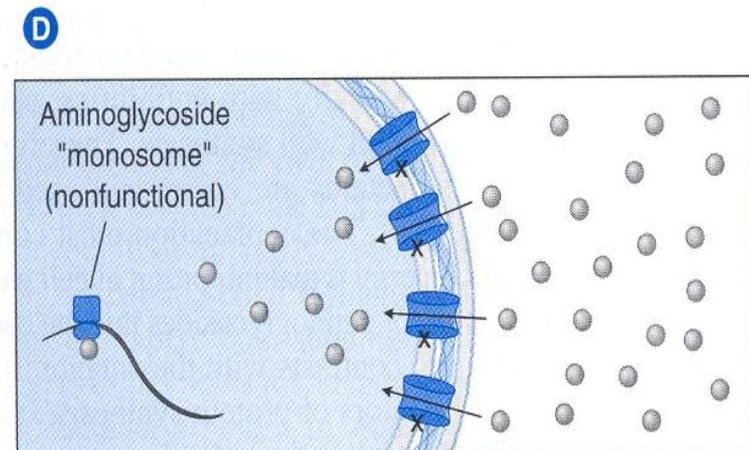
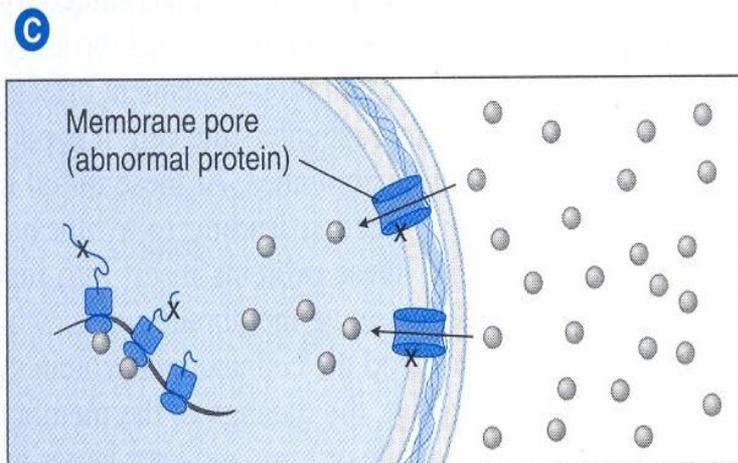
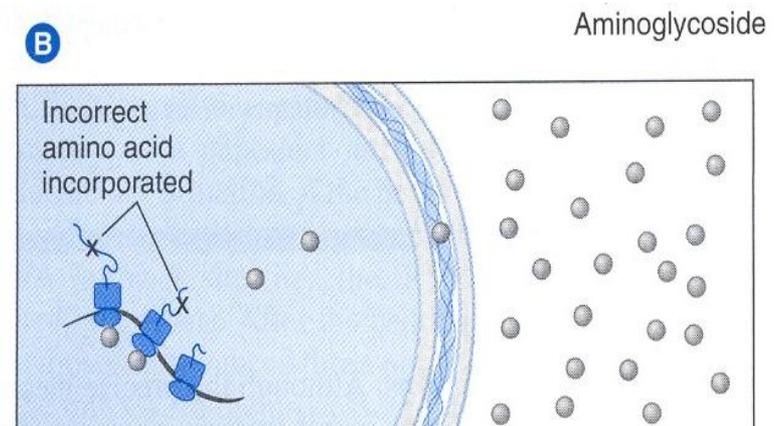
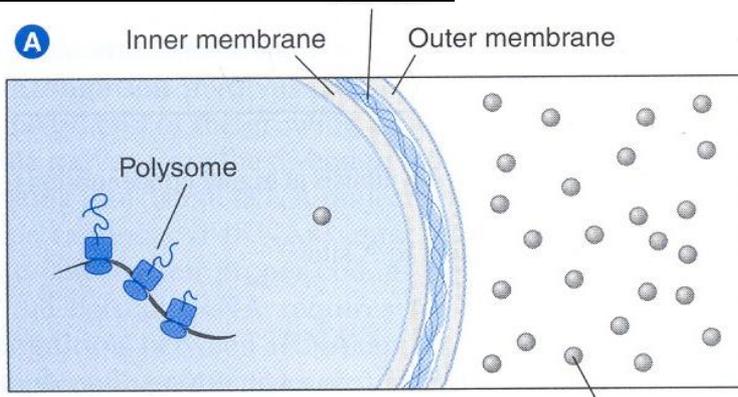
### AMMINOSIDINA o PAROMOMICINA

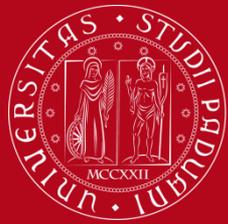
attiva anche su alcuni Protozoi, amebe, *Balantidium coli*

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)

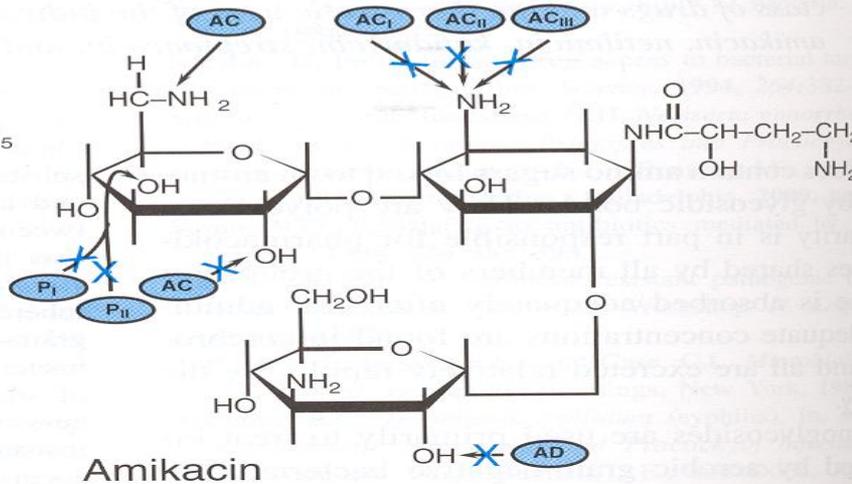
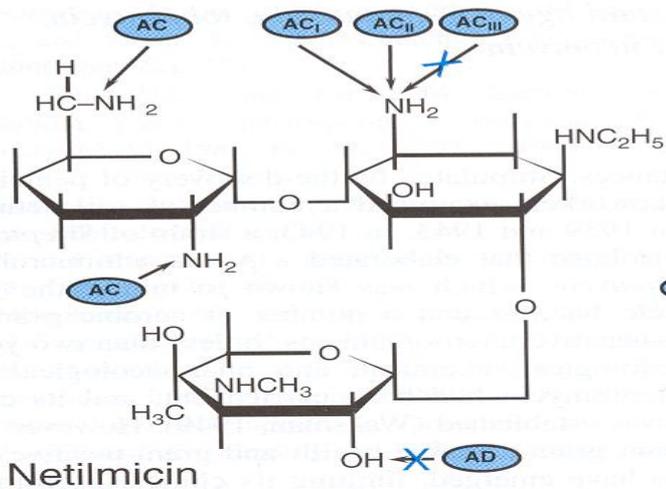
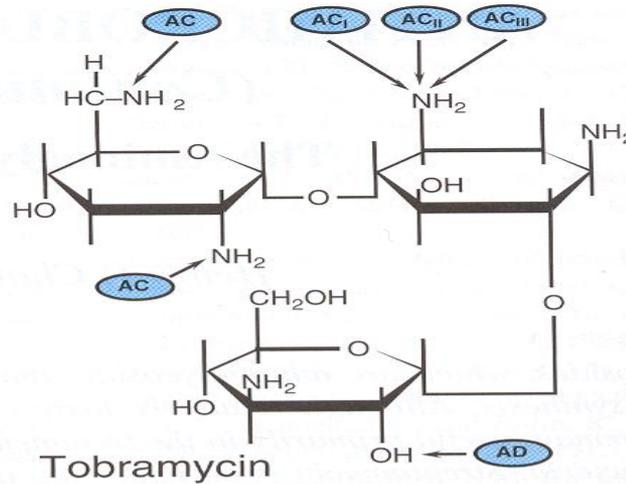
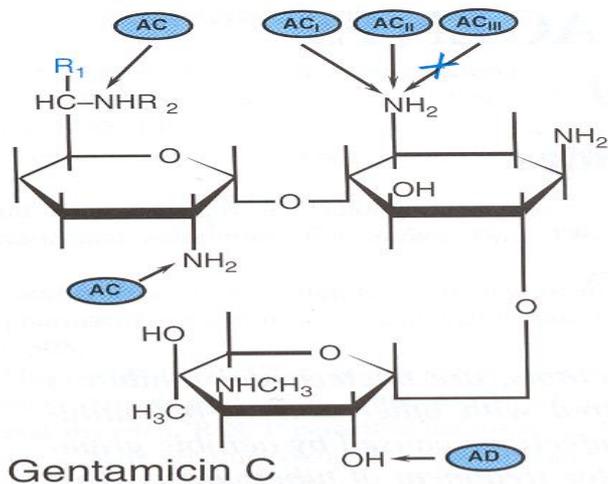
NUCLEOTIDILTRANSFERASI (poco frequente, ceppi di provenienza nosocomiale)

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 Adenylylase   
 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

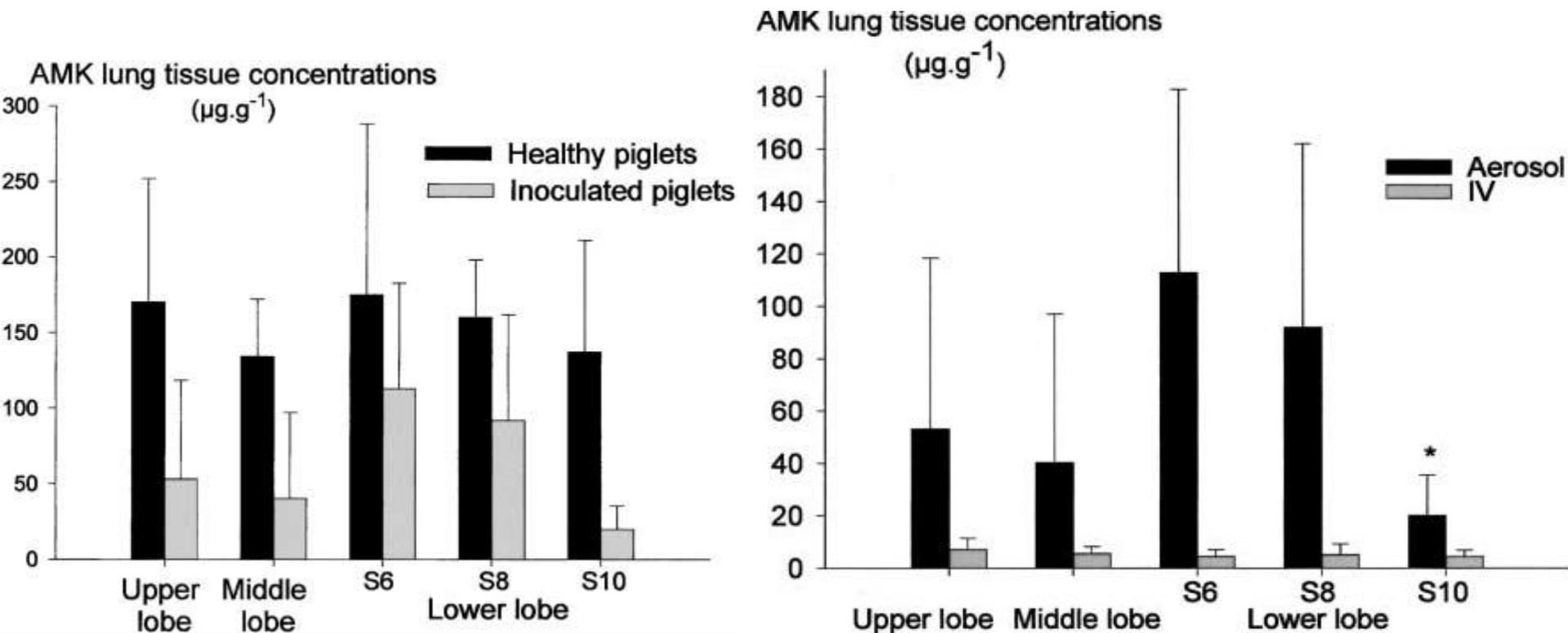
- **FILTRAZIONE GLOMERULARE**, in forma attiva;  
**PROPORZIONALE** a funzionalità renale (clearance creatinina)
- **EMIVITA ELIMINAZIONE** : 2h; ca. 7h nel prematuro; aumenta in insuf. renale

### 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    Spectinomina    Gentamicina**

**In associazione SOLO per uso orale**

**Aminosidina + amoxicillina**

**Gentamicina + amoxicillina    neomicina + colistina**

## **Iniettabile**

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



## 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**

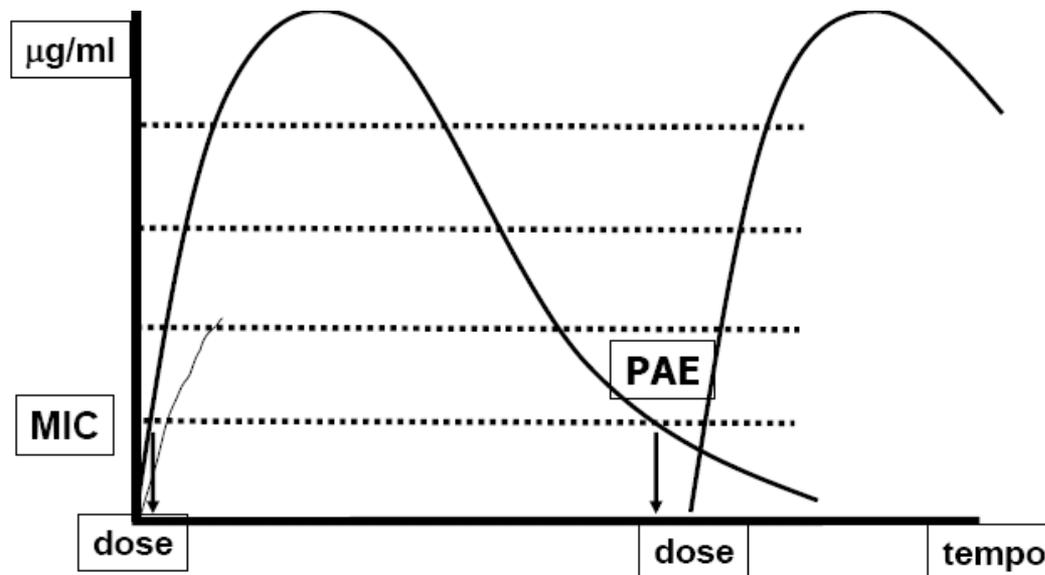
**Ammoniaca < 0.5ppm e Nitriti < 0.05 ppm > contaminazione batterica**

**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**

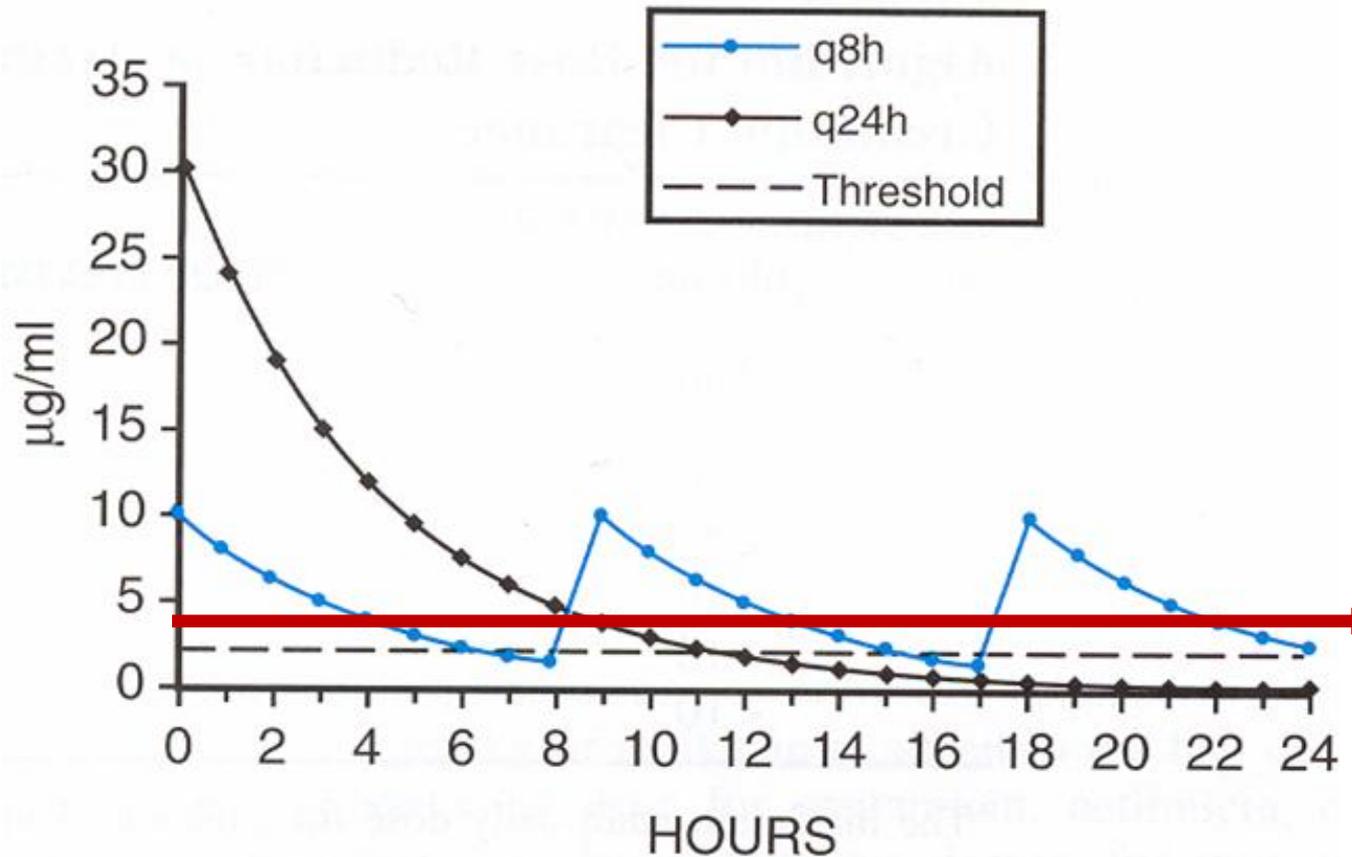
**LA CONCENTRAZIONE EFFICACE DEVE ESSERE SUPERIORE ALLA MIC PER BUONA PARTE DELL'INTERVALLO**

**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

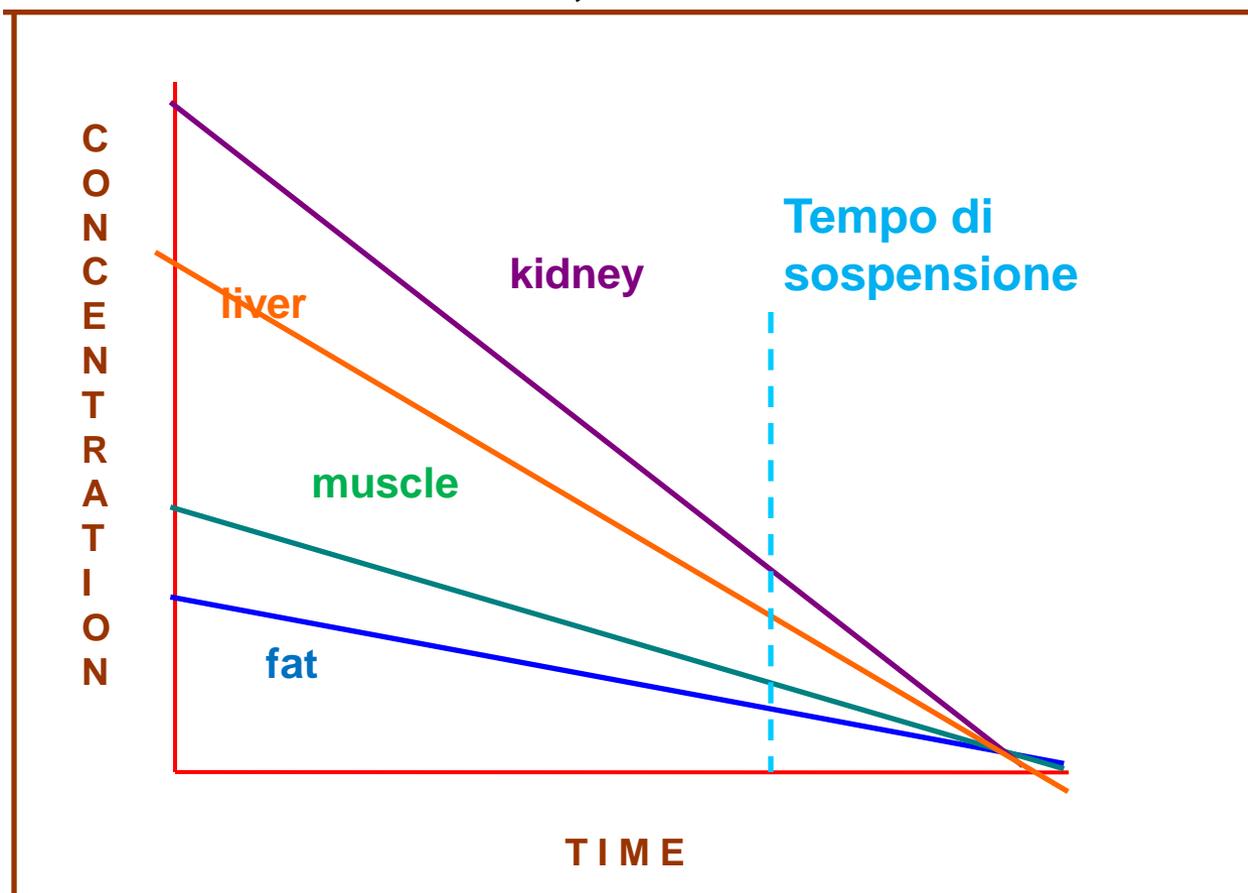
Perché battericida concentrazione dipendente ma con tossicità  $C_{max}/MIC = 8-10$



MIC di 3 mcg/ml,  
*C<sub>max</sub>* of di 24 mcg/ml

# Eliminazione di AG dai tessuti e LMR

orale no LMR, iniettabile si LMR





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

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

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

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

**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**

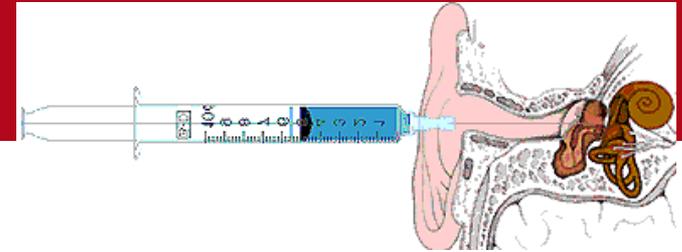
**Tutti gli aminoglicosidi sono potenzialmente nefrotossici e neurotossici (limite all'impiego per lunghi periodi di tempo)**



## 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**

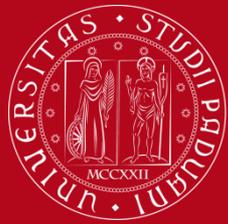
**Provocano distruzione delle cellule sensitive**

**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)**

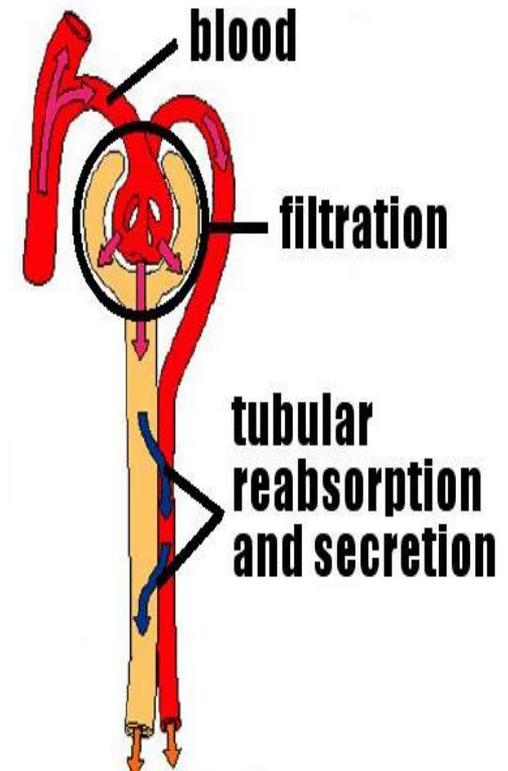
**Si osserva dopo somministrazioni per via endovenosa in bolo veloce**

## AMINOGLICOSIDI E RENE

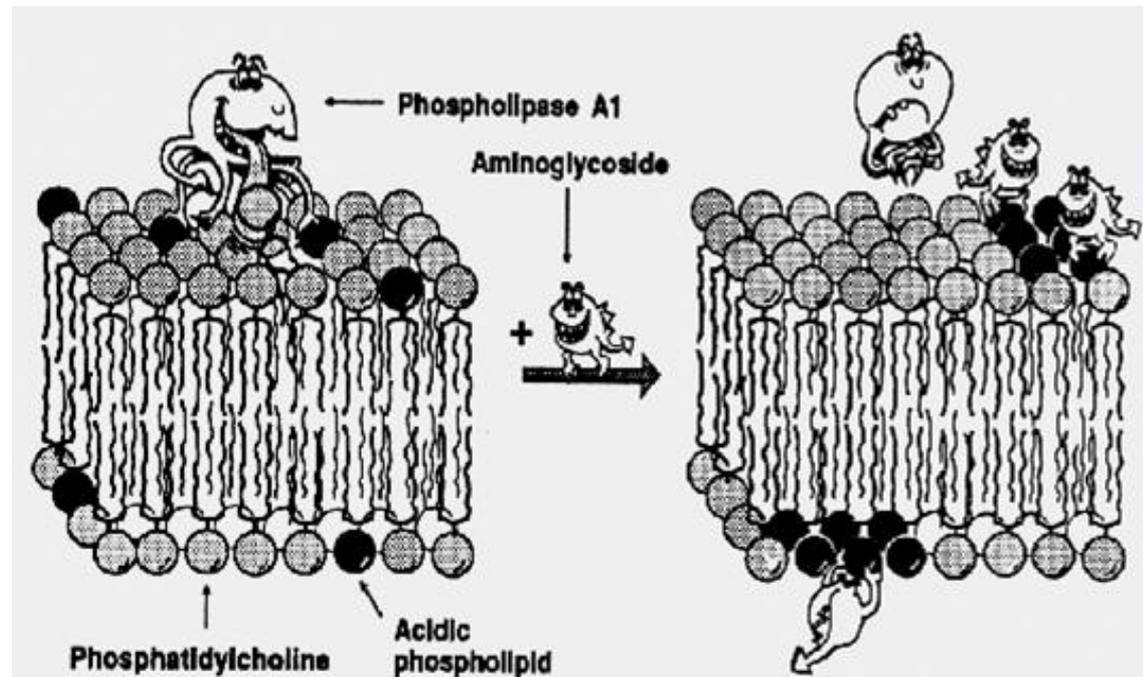
**L'ELIMINAZIONE DI AMINOGLICOSIDI DAL RENE E' MOLTO PIU' LENTA che dagli ALTRI TESSUTI**

**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 FOSFOLIPIDIOSI 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

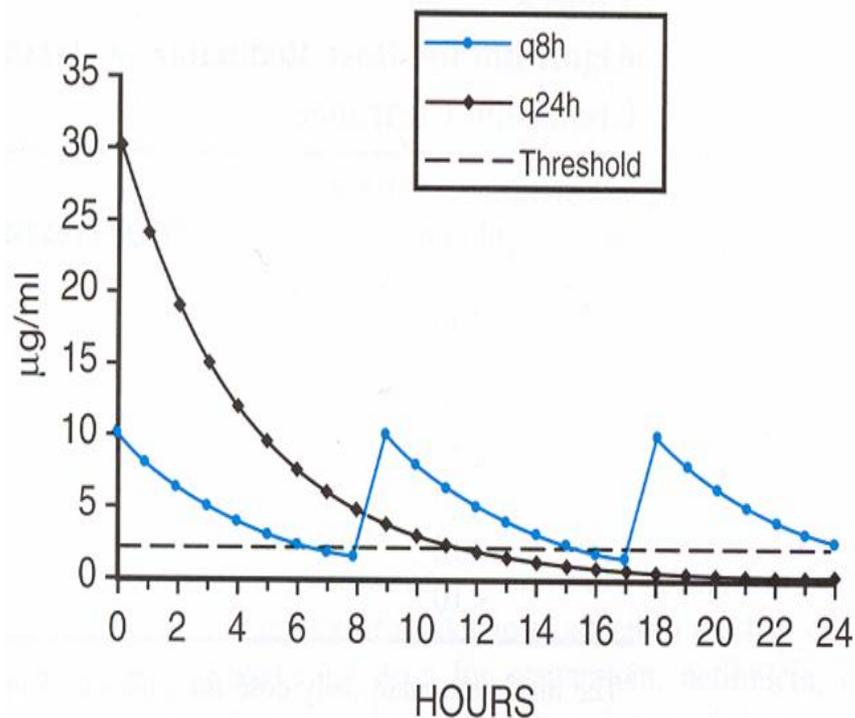
fattori legati al farmaco

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*,



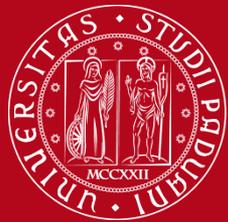
## INDICAZIONI TERAPEUTICHE X Aminosidina

**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*

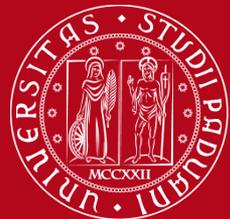
### GENTAMICINA

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  $\beta$ -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