

MACROLIDI

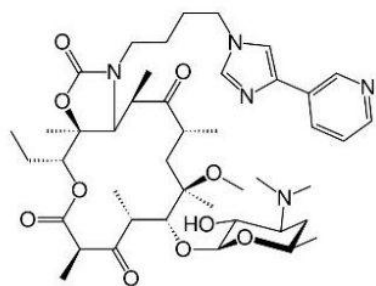
Introduzione

Classe antibiotica ampiamente utilizzata per merito dell'esteso spettro d'azione che include batteri anaerobi, Gram positivi, Gram negativi e batteri a localizzazione intracellulare privi di parete. L'ottima diffusione tissutale e la bassa tossicità ne fanno terapia di scelta in molti casi. Inoltre, la posologia che prevede la monosomministrazione giornaliera favorisce l'aderenza del paziente al trattamento contribuendo al successo terapeutico.

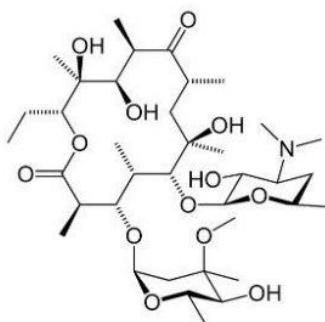
Si tratta di molecole ad elevato peso molecolare e molto lipofile, il che consente la diffusione tissutale e la penetrazione a livello intracellulare; sono costituite da un grande nucleo lattonico e due zuccheri: un amino glucide ed uno zucchero neutro (1).

La classificazione dei macrolidi è effettuata sulla base del numero di atomi di carbonio presenti nella struttura:

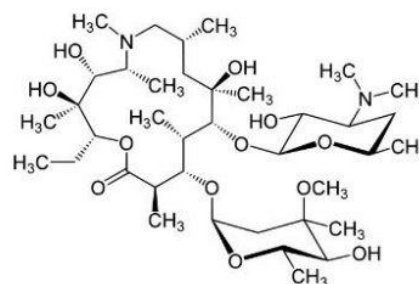
- 14 atomi: eritromicina, claritromicina, troleandomicina, diritromicina, roxitromicina, fluritromicina, ketolidi;
- 15 atomi: azitromicina;
- 16 atomi: josamicina, midecamicina, miocamicina, rokitamicina, spiramicina.



Telitromicina



Eritromicina



Azitromicina

Effetti farmacologici e Meccanismo d'azione

I macrolidi trovano applicazione clinica in diverse infezioni sostenute da germi responsabili di patologie delle vie respiratorie, odontostomatologiche, ginecologiche, urogenitali e cutanee.

La loro azione farmacologica si esplica per inibizione della sintesi proteica microbica tramite il legame alla proteina 23S sulla sub unità 50 S del ribosoma batterico, il che conduce ad effetto batteriostatico o battericida a seconda della sensibilità del germe colpito (1).

Usi clinici – Spettro antibatterico

Germi abitualmente sensibili sono: *Streptococchi*, *Stafilococchi*, *Bordetella*, *Corynebacterium*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *Gardnerella*, *Actinomyces*, *Treponema*, *Borrelia*, *Leptospira*, *Haemophilus* (particolarmente sensibile al 14 idrossimetabolita della claritromicina), *Neisseria*, *Vibrio*, *Ureaplasma*, *Mycobacterium*, *Toxoplasma*, *pneumococchi*, *enterococchi*, *Clostridium*.

Reistenti: enterobatteri, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Nocardia*, *Brucella*, *Yersinia*. *Anerobi Gram negativi*.

Resistenza batterica

Il fenomeno della resistenza batterica dipende dalla elevata e prolungata esposizione agli antibiotici poiché si verifica la modificazione, da parte del batterio, di alcuni componenti così da preservare la specie.

Per i macrolidi si distinguono un tipo di resistenza “**costitutivo**” che comprende la produzione costante di metilasi, enzimi in grado di annullare la possibilità di legame del macrolide al suo sito bersaglio, e uno “**indotto**” presente con macrolidi a 14 e 15 atomi, che si verifica per modificazione enzimatica del bersaglio: una adenina metilasi batterica provoca la N-demetilazione dell'adenina nell'RNA ribosomiale che perde affinità di legame per il macrolide. Altro meccanismo che il batterio mette in atto al fine di resistere all'attacco antibiotico è la diminuzione della permeabilità che si osserva nel caso dei bacilli Gram negativi e la possibilità di un efflusso attivo che si realizza tramite pompe attive in grado di estrarre il farmaco dalla cellula batterica prima che sia avvenuto l'avvicinamento al sito target; raramente, si verifica inattivazione enzimatica del macrolide.

Farmacocinetica

ASSORBIMENTO

Stabili in ambiente gastrico e buona biodisponibilità orale
(80% in media, solo la spiramicina 35%)

DISTRIBUZIONE

Buona diffusione tissutale e penetrazione intracellulare (soprattutto con la claritromicina e l'azitromicina), accumulo nei lisosomi e lento rilascio. La concentrazione in fagociti e fibroblasti consente il rilascio per diapedesi nel sito di infezione e la naturale diffusione. Legame alle proteine plasmatiche variabile: elevato (90%) per quelli a 14 atomi, basso (20%) per quelli a 15 e 16 (solo la rokitamicina 80%).

METABOLISMO

Biotrasformazione intensa con effetto di primo passaggio epatico per tutti, solo per l'azitromicina e la roxitromicina la biotrasformazione è praticamente nulla. I macrolidi a 14 atomi eritromicina e claritromicina si legano all'ossido ferrico del citocromo P 450 formando un complesso che viene poi ridotto da una NADPH reduttasi per formare un nitroso alcano inattivo ed epatotossico inibendo il metabolismo di diverse sostanze.

ELIMINAZIONE

Prevalentemente epatica con ricircolo entero epatico, solo la claritromicina è eliminata per via renale per esclusiva filtrazione glomerulare. L'emivita plasmatica varia da 2 ore per macrolidi a 14 atomi, 50 ore per quelli a 15 e 6 ore per i macrolidi a 16 atomi.

Effetti indesiderati

La buona tollerabilità dei macrolidi è ormai accertata tuttavia, alcuni effetti collaterali indesiderati possono presentarsi ed essere favoriti in particolari circostanze. Anzitutto, i macrolidi a 14 atomi (eritromicina) sono antagonisti della motilina, un ormone polipeptidico che regola la motilità del tratto gastroenterico e che accelera lo svuotamento dello stomaco pertanto questo effetto deve essere tenuto in considerazione in corso di politerapia con farmaci che richiedono del tempo per essere assorbiti e che vedrebbero modificata la loro quota biodisponibile.

Occasionalmente, si presentano disturbi gastrici dose-dipendenti che possono essere attenuati dall'assunzione del farmaco dopo i pasti (tranne per l'azitromicina di cui sarebbe molto ridotto l'assorbimento). Le reazioni allergiche sono osservate solo raramente durante l'impiego di macrolidi. Ciò che si manifesta, anche se in maniera transitoria, è un tipo di ototossicità e sordità favorita nel caso di insufficienza renale o epatica ed un tipo di epatotossicità che si presenta con colestasi epato-canicolare per dosi elevate.

Interazioni farmacologiche

Associazioni Utili

- Amino glicosidi: effetto additivo o sinergico su Stafilococchi e Micobatteri;
- Fluorochinoloni: effetto additivo e ampliamento dello spettro antibatterico;
- Metronidazolo: effetto additivo su batteri anaerobi;
- Sulfamidici: effetto sinergico;
- Glucocorticoidi: aumento dei tassi ematici dei corticosteroidi tramite attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e possibilità di ridurre le dosi di corticosteroidi;
- Rifampicina: effetto sinergico su Micobatteri;
- Inibitori della pompa protonica: si crea un pH favorevole all'assorbimento della claritromicina che con l'amoxicillina trova indicazione nella terapia di eradicazione di *Helicobacter pylori* (2).

Associazioni da Evitare

- Ergotamina: rischio di necrosi vascolare per vasocostrizione e ipertensione a causa dell'inibizione del metabolismo epatico;
- Antistaminici non sedativi: rischio aritmie e torsioni di punta;
- Diuretici ipokaliemizzanti: rischio di torsione di punta e blocco AV;
- Teofillina: aumento degli effetti per inibizione del metabolismo;
- Estro progestinici: pericolo di colestasi e ittero;
- Carbamazepina: aumento dei tassi plasmatici di carbamazepina e neurotossicità;
- Anticoagulanti orali: rischio di emorragie per inibizione metabolica;
- Cloramfenicolo: antagonismo competitivo sul target;
- Lincosamidi: antagonismo sul target;
- Streptogramine: antagonismo sul target;
- Ciclosporina: inibizione metabolica e aumento nefrotossicità;

- Digossina: aumento dei tassi ematici e della tossicità di digossina per modificazione della flora intestinale responsabile della biotrasformazione metabolica della digossina per inibizione della glicoproteina P della pompa di trasporto della digossina (3);
- Midazolam, triazolam: rischio di effetti neurotossici per inibizione metabolica e aumento dei tassi sierici;
- Cimetidina: riduzione dell'assorbimento intestinale e dei tassi sierici di macrolide per aumento del Ph gastrico;
- Fenitoina, fenobarbital: induzione enzimatica della claritromicina e riduzione dei tassi ematici;
- Statine: rischio di rhabdmiolisi per inibizione del metabolismo delle statine;
- Calcio antagonisti: rischio di ipotensione per inibizione metabolica (4);
- esiste un'azione antagonista tra macrolidi a 14 e a 16 atomi pertanto ne è controindicata l'associazione.

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

L'eritromicina base è commercializzata in forma di crema, gel o unguento per applicazioni topiche; sotto forma di Sali lattobionato o sterarato ed esteri succinato, acetato, estolato, somministrata in sospensioni orali: l'idrolisi dell'estere libera l'eritromicina base, forma attiva, ed in questa formulazione è più stabile in ambiente acido gastrico e più biodisponibile ma anche più epatotossica. La claritromicina è presente in forma di compressa, sospensione orale e fiale. L'azitromicina viene impiegata in una singola dose di 500 mg al giorno per tre giorni grazie alla lunga emivita pari a 40-50 ore in forma di compressa o sciroppo per bambini.

BIBLIOGRAFIA

1. Neuman, *Vademecum degli antibiotici*, 2003.
2. Felga G, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Zaterka S, Eisig JN. *Clarithromycin-based triple therapy for Helicobacter pylori treatment in peptic ulcer patients*. J Infect Dev Ctries. 2010 Nov 24;4(11):712-6.
3. Zapater P, Reus S, Tello A, Torrús D, Pérez-Mateo M, Horga JF. *A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients*. J Antimicrob Chemother. 2002 Oct;50(4):601-6
4. Wright AJ, Gomes T, Mamdani MM, Horn JR, Juurlink DN. *The risk of hypotension following co-prescription of macrolide antibiotics and calcium-channel blockers*. CMAJ. 2011 Feb 22;183(3):303-7. Epub 2011 Jan