

# CHEMIOTERAPIA ANTIMICROBICA

## ANTIBIOTICI

### Definizione:

Con il termine antibiotico si definiscono sostanze prodotte da batteri o funghi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi.

Dal momento che attualmente molte molecole vengono prodotte per via sintetica o semisintetica è preferibile utilizzare il termine **CHEMIOANTIBIOTICO**.

## TOSSICITA' SELETTIVA

E' la capacità degli antibiotici di risultare tossici esclusivamente nei confronti dei microrganismi e non nei confronti delle cellule eucariotiche.

I disinfettanti non presentano tossicità selettiva, non possono pertanto, essere impiegati nel trattamento sistemico delle malattie infettive.

Gli antibiotici debbono la loro tossicità selettiva:

- 1) Assenza nelle cellule eucariotiche di particolari siti che rappresentano il bersaglio dell'azione degli antibiotici (es. parete cellulare)
- 2) Diversa capacità di penetrazione del farmaco nelle cellule eucariotiche e procariotiche (es. tetracicline)
- 3) Diversa affinità del farmaco per strutture simili funzionalmente, ma non strutturalmente. (es. antibiotici che bloccano la sintesi proteica, per la diversa struttura del ribosoma procariotico)

**N.B. Gli antibiotici antibatterici non possiedono attività nei confronti dei virus per l'assenza in quest'ultimi di bersagli specifici che possono indirizzare un'azione specificatamente tossica.**

# CLASSIFICAZIONE

Esistono diversi sistemi di classificazione in considerazione del notevole numero di molecole utilizzate nella pratica clinica.

## 1. Classificazione in FAMIGLIE

Vengono classificati in "famiglie" molecole che presentano caratteristiche simili (es. penicilline, cefalosporine etc.)

## 2. Classificazione secondo lo SPETTRO D'AZIONE

Si intende per spettro d'azione, il ventaglio delle specie batteriche nei riguardi delle quali l'antibiotico mostra attività.

Lo spettro d'azione sarà:

### **ampio:**

la molecola è attiva verso batteri Gram positivi e negativi

### **medio:**

la molecola è attiva ad es. verso batteri Gram positivi e verso taluni Gram negativi

### **ristretto:**

la molecola è attiva ad es. solamente verso batteri Gram positivi o solo verso Gram negativi

## 3. Classificazione secondo il TIPO D'AZIONE

L'azione dell'antibiotico può essere:

### **batteriostatica:**

l'antibiotico blocca la riproduzione dei batteri

### **battericida:**

l'antibiotico determina la morte dei batteri. Si definisce battericida l'antibiotico il quale dopo 24 h di contatto "in vitro" determina una sopravvivenza uguale o inferiore allo 0,01%.

L'azione batteriostatica o battericida di un antibiotico dipendono dal meccanismo d'azione. Saranno battericidi gli antibiotici che agiscono su strutture fondamentali per la cellula batterica quali: la parete o gli acidi nucleici.

Per valutare se un antibiotico è batteriostatico o battericida si determinano le **M.I.C** e le **M.B.C**.

**M.I.C.** o minima concentrazione inibente è la minima concentrazione di antibiotico in grado di impedire lo sviluppo dei microrganismi ( $\mu\text{g/ml}$ ).

**M.B.C.** o minima concentrazione battericida è la minima concentrazione di antibiotico in grado di portare a morte le cellule batteriche ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Se l'antibiotico è battericida i valori di MIC e MBC coincidono.  
Se l'antibiotico è batteriostatico i valori di MIC e MBC sono differenti ( $\text{MBC} > \text{MIC}$ )

#### 4. Classificazione secondo l' ORIGINE

##### **Estrattiva:**

da batteri e funghi (*Penicillium*, *Cephalosporium*, *Streptomyces*)

##### **Semisintetica:**

partendo da una struttura base, ottenuta per estrazione (fermentazione) e aggiungendo catene di sintesi

##### **Sintesi chimica:**

molti composti si ottengono per sintesi chimica (chinoloni, monobattami, cloramfenicolo etc)

#### 5. Classificazione secondo la CARICA ELETTRICA

Gli antibiotici a carattere acido si comportano come anioni (penicilline, cefalosporine, chinoloni)

Gli antibiotici a carattere basico si comportano come cationi (aminoglicosidi, macrolidi)

Gli antibiotici a carattere neutro si comportano come molecole non ionizzate (cloramfenicolo).

## **N.B. Il grado di ionizzazione degli antibiotici a carattere acido o basico è influenzato dal pH.**

La ionizzazione di un farmaco influenza caratteristiche farmacocinetiche importanti quali: l'assorbimento e l'eliminazione.

### **6. Classificazione in base al MECCANISMO D'AZIONE**

#### **1. Antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare, tale inibizione si può verificare:**

- a livello terminale (fase di transpeptidizzazione) Penicilline, Cefalosporine.
- nella seconda fase (trasferimento e polimerizzazione del mucopeptide parietale) Vancomicina.
- nella prima fase di sintesi (inibizione della fosfoenolpiruvato transferasi): Fosfomicina oppure (mancata utilizzazione della alanina): Cicloserina.

**Gli antibiotici che agiscono sulla parete sono: battericidi, agiscono esclusivamente su germi in attiva fase di moltiplicazione**

#### **2. Antibiotici che inibiscono la sintesi proteica, tale inibizione può avvenire:**

- a livello della subunità 30S dei ribosomi (aminoglicosidi, tetracicline)
- a livello della subunità 50S dei ribosomi (cloramfenicolo, macrolidi)

#### **3. Antibiotici che inibiscono il meccanismo di replicazione e di trascrizione degli acidi nucleici:**

- inibizione della RNA-polimerasi (rifamicine)
- inibizione della DNA-girasi (chinoloni)

#### **4. Antibiotici che alterano la membrana citoplasmatica batterica o micotica (polimixine, polieni)**

#### **5. Antibiotici che agiscono come antimetaboliti (sulfamidici, trimethoprim)**

## **ANTIBIOTICO RESISTENZA**

E' la capacità dei batteri di essere o di diventare resistenti nei confronti degli antibiotici.

- Maggior problema dell'antibiotico-terapia
- **Problema di grande attualità e di profondo impatto pratico**
- Condiziona la scelta, l'impiego, il futuro della chemioterapia
- Inizia con la nascita della chemioterapia e ne segue costantemente il decorso

### **RESISTENZA NATURALE (origine naturale)**

**Insensibilità costituzionale di un microrganismo verso un determinato antibiotico**

- Immutabile nel tempo, geneticamente determinata
- Si manifesta in tutti i ceppi di una stessa specie

Dipende:

- caratteristiche dell'antibiotico
- strutture del microrganismo
- mancata penetrazione del farmaco attraverso le strutture esterne del microrganismo

**Es. insensibilità degli enterobatteri per la penicillina o dei batteri Gram negativi per i glicopeptidi**

### **RESISTENZA ACQUISITA (variazione informazionale)**

**Comparsa di ceppi che, nell'ambito di una specie microbica originariamente sensibile ad un chemioterapico, hanno perduto la sensibilità verso concentrazioni del farmaco terapeuticamente raggiungibili in vivo.**

**E' favorita dall'elevata velocità con cui i batteri si riproducono**

Si divide in:

- cromosomica o endogena
- extracromosomica o esogena

## RESISTENZA CROMOSOMICA

- Costituisce solo il 10-15% di tutte le resistenze acquisite (bassa frequenza di insorgenza)
- Si realizza tramite un'alterazione mutazionale spontanea dell'informazione genetica cromosomica
- L'antibiotico esercita un'azione selettiva (seleziona i mutanti resistenti, inibendo le cellule sensibili)
- Tale resistenza interessa solo l'antibiotico verso il quale sono stati isolati i mutanti resistenti
- Gli stessi mutanti possono essere resistenti anche ad altri antibiotici con caratteristiche simili (resistenza crociata o cross-resistenza)
- Si trasmette verticalmente tramite la discendenza (da cellula madre a cellula figlia)

Può essere:

- multi-step sono necessarie più mutazioni perché possa instaurarsi (es. beta-lattamine, macrolidi, cloramfenicolo)
- one-step è sufficiente una sola mutazione per determinare la comparsa di ceppi totalmente resistenti (es. rifamicine, chinoloni)

## RESISTENZA EXTRACROMOSOMICA

- Costituisce il 90% di tutte le resistenze (alta frequenza di insorgenza)
- Si origina per acquisizione di nuova informazione genetica che deriva da altri microrganismi e che penetra nella cellula mediante i meccanismi di coniugazione, trasformazione e traduzione)
- Riguarda più antibiotici contemporaneamente (resistenza multipla)
- E' a trasmissione orizzontale (tramite lo scambio genetico)
- Può essere trasferita anche a microrganismi appartenente a specie differenti (resistenza contagiosa)
- E' dovuta a geni presenti su plasmidi o trasposoni (elementi genici mobili)

## MECCANISMI DELL'ANTIBIOTICO RESISTENZA

I meccanismi attraverso i quali può instaurarsi una resistenza antibiotica sono:

- ridotta permeabilità cellulare
- aumentato efflusso
- alterazione del bersaglio
- produzione di enzimi inattivanti

- Ridotta permeabilità cellulare:

la penetrazione di un antibiotico può essere ridotta da cambiamenti strutturali negli involucri superficiali della cellula. Nei Gram- la

resistenza può essere dovuta ad alterazione nel numero e nel lume delle porine.

(proteine di membrana attraverso le quali penetrano molti antibiotici)

➤ Aumentato efflusso:

l'antibiotico penetrato nella cellula batterica è allontanato da sistemi di efflusso.

Nei Gram- le pompe di efflusso operano accoppiate a "proteine canale" che provocano l'espulsione diretta del farmaco

➤ Alterazione del bersaglio:

il bersaglio dell'antibiotico è alterato e non è più riconosciuto dall'antibiotico.

Tale strategia si realizza tramite:

- ridotta affinità per il bersaglio (si produce un cambiamento che, pur non variando l'attività biologica del bersaglio, ne riduce la capacità di legame con l'antibiotico)
- iperproduzione del bersaglio (si realizza un'aumentata sintesi del bersaglio che elude l'azione dell'antibiotico)
- sostituzione del bersaglio (la resistenza è dovuta ad acquisizione di un gene che codifica per un bersaglio per il quale l'antibiotico non ha affinità)
- modifica enzimatica del bersaglio (il bersaglio è modificato enzimaticamente e non è più riconosciuto dall'antibiotico)

➤ Produzione di enzimi inattivanti:

l'antibiotico perde la sua attività biologica, poiché viene inattivato da enzimi specifici. (beta-lattamasi, acetiltransferasi, fosfotransferasi, adeniltransferasi).

Le Beta-lattamasi sono enzimi che possono essere prodotti da batteri Gram+ e Gram-, possono essere costitutivi o inducibili, diretti verso penicilline o cefalosporine o ad ampio spettro. In seguito alla

loro azione l'anello beta-lattamico presente nel nucleo base degli antibiotici è scisso e la loro molecola trasformata in un derivato inattivo.

Le transferasi trasferiscono un rappruppamento chimico nella molecola di base degli aminoglicosidi o del cloramfenicolo (solo acetiltransferasi in quest'ultimo caso).

## FARMACOCINETICA DEGLI ANTIBIOTICI

La farmacocinetica studia il percorso di un farmaco dal momento della sua introduzione nell'organismo fino alla sua eliminazione.

Si compone di diverse tappe:

assorbimento, trasporto, distribuzione, metabolizzazione, eliminazione.

### ASSORBIMENTO:

tappa attraverso la quale il farmaco passa dalla via di somministrazione al sangue (manca nella somministrazione endovenosa).

Consiste nel passaggio attraverso più membrane, è favorita dalla liposolubilità del farmaco, importante è anche il grado di ionizzazione ed il pH ambientale dal momento che la quota non ionizzata è quella liposolubile e quindi assorbibile.

**N.B.** Sono somministrati per via orale i farmaci acido-resistenti, i farmaci liposolubili e non complessati. Gli antibiotici a carattere **acido** saranno assorbiti nello stomaco (l'ambiente acido sposta l'equilibrio della reazione verso la forma non dissociata e quindi assorbibile); gli antibiotici a carattere **basico** saranno assorbiti a livello intestinale (ambiente basico). Sono somministrati per via intramuscolare farmaci che presentano elevata solubilità nei liquidi interstiziali, rapida penetrazione nella parete capillare e in condizioni di efficienza del circolo periferico.

## TRASPORTO:

gli antibiotici sono trasportati dal sangue come soluti (quota libera) o legati alle sieroproteine, quasi sempre alle albumine (quota legata).

La frazione libera è quella che diffonde nei tessuti ed è attiva dal punto di vista terapeutico. Il legame farmaco-proteico è tuttavia un legame dinamico, infatti diffondendo la quota libera nei tessuti si solubilizza una parte equivalente della frazione legata.

Si definisce **emivita** il tempo richiesto dal farmaco perché la sua concentrazione nel sangue si riduca della metà.

Il valore dell'emivita è fondamentale per stabilire un giusto regime posologico (si moltiplica il valore dell'emivita x 3 e si assicurano tassi ematici costanti nel tempo).

## DIFFUSIONE:

la capacità del farmaco di diffondere in sede extravascolare determina il V.A.D. (volume apparente di distribuzione), dipende da:

- irrorazione tissutale (maggiore distribuzione nei distretti viscerali)
- coefficiente di ripartizione lipidi/acqua (in alcune sedi come la prostata e il SNC penetrano meglio i farmaci liposolubili)
- peso molecolare (diffondono meglio i farmaci a basso peso molecolare)
- legame con le sieroproteine (solo la frazione libera diffonde in sede extravascolare)

**N.B.** Un tipico esempio di barriera è rappresentato dalla barriera emato-liquorale, importante nel condizionare il passaggio del farmaco dal sangue al liquor e indirizzare la scelta terapeutica in corso di meningite.

Diffondono meglio i farmaci non ionizzati, a basso peso molecolare ed a elevata solubilità.

## METABOLIZZAZIONE:

processo di trasformazione subito dai farmaci nel fegato che li trasforma in metaboliti spesso inattivi

## ELIMINAZIONE:

ultima tappa del processo farmacocinetico che determina la scomparsa del farmaco dall'organismo. Può avvenire per via renale o biliare.

La eliminazione **renale** avviene: per filtrazione glomerulare, secrezione tubulare, riassorbimento tubulare.

La eliminazione **biliare** avviene attraverso il fegato con possibilità di riassorbimento a livello intestinale, instaurazione di un circolo entero-epatico e definitiva eliminazione per via renale

## Antibiotici beta-lattamici

Rappresentano il gruppo più numeroso, più noto e maggiormente utilizzato

Comprendono:

- **Penicilline**
- **Cefalosporine**
- **Beta-lattamine non penicilline e non cefalosporine**

## Caratteristiche:

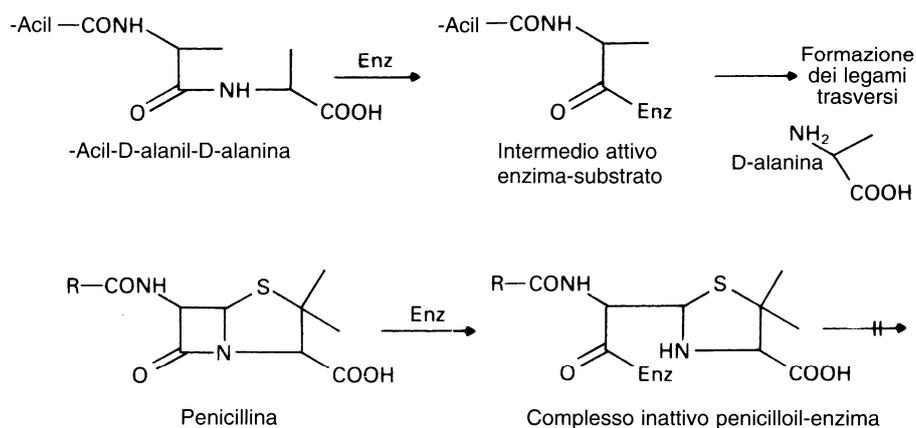
- presenza dell'anello beta-lattamico, legato ad un anello tiazolidinico (penicilline) o ad un anello diidrotiazinico (cefalosporine)
- identico meccanismo d'azione
- carattere acido
- determinazione di reazioni allergiche spesso crociate
- possibilità di inattivazione da parte di enzimi (beta-lattamasi)

# PENICILLINE

Gruppo numeroso di antibiotici costituiti da un nucleo (acido 6-amino-penicillanico) con differenti catene laterali in grado di condizionare le peculiarità farmacocinetiche e lo spettro d'azione.

## Meccanismo d'azione:

- le penicilline e le cefalosporine interferiscono col processo di formazione del peptidoglicano
- agiscono al terzo stadio di tale processo, impedendo la formazione dei legami crociati della parete cellulare
- la formazione di tali legami è catalizzata da un gruppo di enzimi [**PBP**: penicillin binding proteins] localizzati sulla faccia esterna della membrana
- tali enzimi rimuovono un residuo di D-alanina terminale dal pentapeptide, rilasciando energia che viene utilizzata per la formazione dei legami crociati nel peptidoglicano
- gli antibiotici beta-lattamici inibiscono le **PBP** mediante un meccanismo competitivo, poiché somigliano al dimero D-ala D-ala
- i beta-lattamici sono erroneamente riconosciuti come veri substrati dagli enzimi, pertanto si scinde il legame beta-lattamico
- l'antibiotico beta-lattamico scisso si fissa covalentemente all'enzima formando un complesso acil-enzima assai stabile
- gli enzimi, così bloccati, non sono più in grado di catalizzare le reazioni di sintesi del peptidoglicano



**Fig. 8.2** Interazione della transpeptidasi (ENZ) con il substrato, acil-D-alanil-D-alanina nel primo stadio della transpeptidizzazione per la formazione dell'acil-enzima intermedio. Se la reazione avviene con una penicillina si forma un complesso inattivo penicilloil-enzima.

**N.B. Le **PBP** sono classificate in base al peso molecolare e denominate PBP<sub>1a</sub>, PBP<sub>1b</sub> PBP<sub>2</sub> etc. Gli enzimi a peso molecolare maggiore sono più**

importanti, perciò il loro blocco si accompagna a modificazioni evidenti nella forma dei microrganismi che ne determina rapida lisi.

Il blocco delle PBP attiva enzimi autolitici presenti nella cellula in grado di completare la lisi del peptidoglicano.

## Classificazione:

- penicilline naturali cioè “estrattive”
- penicilline semisintetiche, derivanti dall'acido 6-aminopenicillanico con l'aggiunta di catene laterali

## PENICILLINE NATURALI:

### - Penicillina G o benzil-penicillina:

scoperta casualmente da Fleming nel 1928, utilizzata poi nell'uomo, dopo il completamento delle sperimentazioni effettuate da Florey e Chain negli anni 40 e finanziate dagli U.S.A. (fondazione Rockefeller). Attualmente è prodotta per via fermentativa dal *Penicillium crysogenum* che assicura, rispetto al “*notatum*” di Fleming, maggiori rese.

- attiva principalmente verso cocchi Gram+, bacilli Gram+ (*Corynebacterium e Listeria*), anaerobi, spirochete.
- acido-sensibile (somministrazione per via parenterale)
- legame farmaco-proteico buono 65%
- eliminazione renale rapida per via tubulare (carattere acido)
- sensibile alle beta-lattamasi
- emivita breve

### Formulazioni ritardo:

considerata la veloce eliminazione della penicillina G, sono state proposte “formulazioni ritardo”. Si tratta di esteri o sali della penicillina che determinano un effetto deposito nel punto di iniezione (somministrazione parenterale) con rilascio lento del farmaco e realizzazione di livelli ematici persistenti.

### - Penicillina procaina

(penicillina G + procaina, livelli ematici costanti per 24h)

### - Penicillina benzatina

(penicillina G + benzatina, livelli ematici elevati per circa un mese)

**[consigliate nell'infezione streptococcica per evitare le sequele post-streptococciche, sono da evitare nei soggetti allergici, il rilascio lento determina sensibilizzazione]**

**- Penicillina V o fenossimetil penicillina**

- somministrabile per via orale essendo gastro-resistente
- medesime indicazioni della penicillina G

**- Penicillina F fentenil penicillina**

- caratteristiche simili alle precedenti penicilline

## **PENICILLINE SEMISINTETICHE:**

- migliori caratteristiche della penicillina G
- le sostituzioni interessano solo il gruppo NH<sub>2</sub> in posizione 6 (ampliamento dello spettro e intensità dell'azione)

### **Fenossi-alchil-penicilline:** (feneticillina, propicillina)

### **Analoghi della penicillina G:** (azidocillina)

- attività simile alla penicillina G
- somministrazione orale
- legame farmacoproteico buono
- eliminazione rapida
- emivita breve

### **Penicilline beta-lattamasi resistenti:** **Meticillina**

- somministrazione parenterale, assai dolorosa
- spettro ristretto (stafilococchi non MR, streptococchi, neisserie, clostridi) con attività inferiore alla penicillina G
- legame farmacoproteico 40%
- eliminazione renale rapida
- emivita breve

Sintetizzata per fronteggiare la prima ondata di resistenza da parte degli stafilococchi nei confronti della penicillina.

Successivamente il numero di stafilococchi resistenti alla meticillina e alle **isoxazolil penicilline** si è incrementato soprattutto a livello ospedaliero.

La resistenza è legata alla sintesi di una nuova **PBP**, denominata **2A** dotata di scarsa affinità per la meticillina

### **Isoxazolil penicilline:** (oxacillina, dicloxacillina, cloxacillina, flucloxacillina)

- inizialmente sintetizzate come penicilline anti-stafilococciche,
- impiego limitato dalla bassa attività e dall'incremento della meticillina-resistenza **MR**
- somministrazione orale
- alto legame farmacoproteico (93-97%)
- emivita breve

## PENICILLINE AD AMPIO SPETTRO

### AMINOPENICILLINE:

#### Ampicillina

- somministrazione orale (farmaco gastro-resistente)
- spettro d'azione ampio (Gram+ e Gram-); sono resistenti gli *Pseudomonas*, alcuni *Proteus* e *Klebsiella*
- legame farmaco proteico basso (10%)
- sensibilità alle beta-lattamasi
- buona diffusione nel liquor e nei tessuti
- eliminazione renale
- emivita breve (1-2h)

#### Amoxicillina

- idrossi derivato dell'ampicillina
- caratteristiche molto simili all'ampicillina

#### Profarmaci dell'ampicillina

#### (Pivampicillina, Bacampicillina, Talampicillina)

- sono esteri
- l'esterificazione incrementa la lipofilia, migliorando l'assorbimento a livello intestinale, un'esterasi stacca il gruppo laterale liberando l'ampicillina
- migliore biodisponibilità

N.B. Le aminopenicilline, associate ad inibitori delle beta-lattamasi (acido clavulanico, sulbactam, tazobactam) hanno uno spettro più ampio che comprende anche *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, nonché ceppi di *Staphylococcus* e *Moraxella* produttori di beta-lattamasi

## CARBOSSIPENICILLINE:

il gruppo comprende: **carbenicillina, ticarcillina, temocillina** e due profarmaci della carbenicillina (**carindacillina** e **carfecillina**) somministrabili per os

### Carbenicillina

- spettro ampio diretto soprattutto verso i Gram- anche se è elevata la resistenza tra i bacilli Gram- forti produttori di beta-lattamasi (*Providencia, Acinetobacter, Serratia, Pseudomonas*)
- somministrazione parenterale
- picchi ematici elevati
- emivita breve

N.B. L'associazione carbossipenicilline + un inibitore delle beta-lattamasi ad es. ticarcillina + acido clavulanico (co-ticarciclav) amplia lo spettro d'azione includendo microrganismi produttori di beta-lattamasi resistenti all'azione delle sole carbossipenicilline

## SULFOSSIPENICILLINE:

### Sulbenicillina

- composto strutturalmente simile alla carbenicillina, ma più stabile rispetto a questo
- somministrazione parenterale
- legame farmacoproteico elevato
- buona distribuzione tissutale
- eliminazione renale

## UREIDOPENICILLINE:

penicilline semisintetiche ad ampio spettro con attività spiccata nei confronti di *Pseudomonas* ed altri Gram-

- ◆ piperacillina,
- ◆ azlocillina,
- ◆ mezlocillina,
- ◆ apalcillina

## Tossicità ed effetti indesiderati delle penicilline:

la tossicità acuta è estremamente ridotta.

Gli effetti indesiderati sono molteplici, i più noti sono:

- **intolleranza locale**; si può verificare dolore nel punto d'inoculo
- **neurotossicità**; alcune penicilline, se somministrate a dosi elevate in soggetti con precedenti neuropsichici possono provocare convulsioni
- **alterazioni elettrolitiche**, i sali sodici, a dosi elevate possono causare squilibri elettrolitici
- **disturbi della coagulazione**, si possono verificare in soggetti anziani
- **reazioni allergiche**, sono possibili reazioni allergiche di tipo I, II, III, IV. Le reazioni potenzialmente più gravi sono quelle di tipo I che possono culminare nello shock anafilattico.

## ALCUNE INDICAZIONI CLINICHE:

angina streptococcica	penicillina G o V
polmonite pneumococcica	penicillina o preferibilmente cefalosporine di III° generazione
infezioni otorinolaringoiatriche	amoxicillina + ac. clavulanico per la frequente produzione di beta-lattamasi da parte di <i>Haemophilus</i> e <i>Moraxella</i>
meningite dell'adulto	aminopenicillina EV
infezioni urinarie	aminopenicilline, carbossipenicilline, ureidopenicilline a seconda dell'agente eziologico
difterite e tetano	penicillina in associazione con la sieroterapia

# CEFALOSPORINE

## Caratteristiche:

- gruppo di antibiotici beta-lattamici assai numerosi
- presentano un nucleo base costituito dall'acido 7-aminocefalosporanico (anello beta-lattamico + anello tiazolidinico)
- tutte le cefalosporine derivano da questo nucleo ottenuto dalla cefalosporina C
- la cefalosporina C è estrattiva e prodotta da un micete *Cefalosporium acremonium* isolato in Sardegna
- sul nucleo 7-aminocefalosporanico sono possibili tre sostituzioni:
  - 1) sull'NH<sub>2</sub> (potenziamento ed ampliamento dell'attività antibatterica)
  - 2) sul C3 dell'anello tiazolidinico (variazione delle caratteristiche farmacocinetiche)
  - 3) sull'anello beta-lattamico con introduzione di un gruppo 7-alfa-metossi (resistenza alle beta-lattamasi) Cefamicine

## Classificazione:

- via di somministrazione (orale o parenterale)
- resistenza alle beta-lattamasi (totale o parziale)
- immissione in commercio e prerogative (generazioni I°, II°, III°, IV°)

N.B. La classificazione per generazioni è assai usata, ogni generazione comprende farmaci con caratteristiche simili quali: attività antibatterica, spettro d'azione, capacità di resistenza all'idrolisi da parte delle beta-lattamasi batteriche

## Cefalosporine di I<sup>a</sup> generazione

Cefalosporine orali	Cefalosporine parenterali
cefalexina, cefaclor, (o II° generaz.) cefadroxil, cefatrizina, cefradina etc.	cefalotina, cefaloridina, cefapirina, cefacettrile, cefazolina etc.

### Spettro d'azione:

- stafilococchi e streptococchi esclusi gli stafilococchi MR e gli enterococchi
- enterobatteri non produttori di beta-lattamasi: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* etc.
- *Neisserie ed Haemophilus* non produttori di beta-lattamasi

### Attività antibatterica

- simile per tutte le molecole, nell'antibiogramma si usa il dischetto di cefalotina, rappresentativo della prima generazione

### Sensibilità alle beta-lattamasi

- le molecole si mostrano generalmente sensibili alle beta-lattamasi

### Farmacocinetica

- basso legame farmacoproteico
- buona diffusione nei tessuti
- emivita breve

## Cefalosporine di II<sup>a</sup> generazione

cefoxitina,  
cefamandolo,  
cefotetan, (cefamicine)  
cefmetazolo (cefamicine)  
cefonicid,  
cefuroxina  
ceforanide  
cefprozil  
cefuroxime

### Caratteristiche

- attività più elevata verso gli enterobatteri già sensibili alle cefalosporine di prima generazione;
- maggiore stabilità all'idrolisi da parte delle beta-lattamasi;
- spettro d'azione includente specie batteriche possibili produttrici di beta-lattamasi;
- attività da parte delle cefamicine nei confronti degli anaerobi;
- spettro antibatterico variabile, necessità di far ricorso all'antibiogramma

## Cefalosporine di III<sup>a</sup> generazione

somministrazione orale	somministrazione parenterale
Cefixime Ceftibuten	Cefotaxime Ceftizoxime Ceftazidime Ceftriaxone etc cefoperazone

### Caratteristiche

- spettro d'azione ampio
- attività antibatterica simile verso le specie sensibili
- attività antibatterica variabile da molecola a molecola verso i Gram+
- alta stabilità nei riguardi delle beta-lattamasi plasmidiche
- favorevoli caratteristiche farmacocinetiche

### Spettro antibatterico

- cocchi Gram+ (attività variabile su stafilococchi, streptococchi e pneumococchi)
- cocchi Gram- (Neisserie)
- bacilli Gram- (*Haemophilus*, *Moraxella* ed enterobatteri)
- *Pseudomonas aeruginosa*, le molecole più attive sono: ceftazidime, cefsulodin, cefpirome.

### Farmacocinetica:

- picchi sierici elevati
- emivita plasmatica lunga, (>7h per il ceftriaxone)
- legame con le proteine plasmatiche elevato
- diffusione tissutale elevata compreso il liquor
- eliminazione renale o biliare. Il ceftriaxone è eliminato per il 40% per via biliare, per il 60% per via renale (in caso di insufficienza renale o biliare queste quote possono sostituirsi reciprocamente)

## Cefalosporine di IV° generazione

### Caratteristiche

- presentano un gruppo NH<sub>4</sub><sup>+</sup> sul C3
- presentano carica elettrica bipolare (zwitterioni) che permette loro di penetrare meglio entro i Gram<sup>+</sup> e i Gram<sup>-</sup>
- spettro d'azione ampio includente anche *Proteus* e *Pseudomonas*
- alta affinità per il bersaglio
- elevata resistenza all'azione idrolitica da parte delle beta-lattamasi

Capostipite: Cefepime

### Tossicità ed effetti collaterali delle cefalosporine:

intolleranze locali	soprattutto per le cefalosporine di I <sup>a</sup> generazione parenterali
reazioni allergiche	spesso crociate con le cefalosporine
reazioni ematiche	eosinofilia, trombocitosi
reazioni epatobiliari	generalmente rare
disturbi gastroenterici	diarrea di modesta entità

### Indicazioni cliniche

- infezioni gravi da bacilli Gram<sup>-</sup> (sepsi, endocarditi e meningiti)
- meningiti dell'età infantile (ceftriaxone)
- infezioni urinarie da enterobatteri multiresistenti (ceftazidime)
- infezioni respiratorie nosocomiali o comunitarie (cefalosporine di III°)
- trattamento di attacco di infezioni gravi (prima dell'isolamento dell'agente eziologico) cefalosporina + aminoglicoside

Precauzioni nell'uso:

- tener conto del rischio di allergia crociata per i soggetti allergici alle penicilline

## BETA-LATTAMINE NON PENICILLINE E NON CEFALOSPORINE

Sono farmaci nei quali è presente l'anello beta-lattamico, mentre sono intervenute modificazioni a carico dell'anello eterociclico (tiazolidinico o diidrotiazinico). Esistono anche derivati che hanno perso l'anello eterociclico, nei quali la struttura fondamentale è il solo anello beta-lattamico (monobattamici)

### Classificazione:

beta-lattamine ad ampio spettro: moxalactam

beta-lattamine ad ampio spettro  
(carbapenemici) imipenem  
meropenem  
ertapenem  
doripenem

beta-lattamine a spettro selettivo: monobattamici (aztreonam)

inibitori delle beta-lattamasi: acidi olivani  
acido clavulanico  
sulbactam  
tazobactam

### Moxalactam

- derivato oxacefemico (al posto dello zolfo è presente l'ossigeno)
- spettro antibatterico ampio, ma diretto soprattutto verso i Gram-
- elevata resistenza alle beta-lattamasi
- somministrazione parenterale
- livelli ematici elevati
- buona distribuzione tissutale incluso il liquor

Carbapenemici

### Imipenem

- derivato della tienamicina (prodotto non in commercio perché instabile)
- composto più stabile rispetto alla tienamicina
- ampio spettro d'azione e notevole resistenza all'azione idrolitica da parte delle beta-lattamasi
- a livello renale viene idrolizzato dalla diidropeptidasi I (tubuli prossimali) con formazione di metaboliti inattivi
- l'imipenem viene, pertanto associato alla cilastatina, un inibitore specifico dell'enzima
- somministrazione parenterale
- picchi ematici elevati
- buona distribuzione tissutale
- emivita breve
- eliminazione renale

### **Meropenem**

- derivato carbapenemico semisintetico
- maggiore stabilità rispetto alla tienamicina e all'imipenem
- non viene idrolizzato dalla diidropeptidasi e non necessita di cilastatin

### **Ertapenem**

In commercio dal 2002

Somministrazione endovenosa

Inattivo verso *Pseudomonas* e *Acinetobacter*

Possibile sviluppo di analoghi orali

### **Doripenem**

Entrerà in commercio nel 2008

Spettro d'azione simile al meropenem, ma 2 volte più attivo rispetto ad esso

Possibile scoperta di ulteriori carbapenemici

### **Monobattamici**

- struttura monociclica, avendo perduto l'anello tiazolidinico

- basso peso molecolare
- attività antibatterica orientata verso i Gram-
- elevata stabilità nei confronti delle beta-lattamasi
- il composto più noto è l'**aztreonam**

### Inibitori delle beta-lattamasi

- composti caratterizzati da scarsa attività antibatterica
- sono in grado di inibire moltissime beta-lattamasi, risultando distrutti insieme al substrato (inibitori suicidi)
- possono essere associati ad una penicillina semisintetica

**N.B.** Le due classiche associazioni in commercio tra un inibitore delle beta-lattamasi e una penicillina semisintetica sono.

**Augmentin** (acido clavulanico-amoxicillina)

**Unisyn** (sulbactam-ampicillina)

### Meccanismi di Resistenza agli antibiotici beta-lattamici

La resistenza può dipendere da tre meccanismi:

- 1) inattivazione enzimatica dell'antibiotico: le beta-lattamine sono inattivate da enzimi denominati beta-lattamasi che idrolizzano il legame amidico dell'anello beta-lattamico con formazione di derivati inattivi. Tali enzimi possono essere: a codificazione cromosomica o plasmidica, inducibili o costitutivi, prodotti da batteri Gram positivi o negativi.
- 2) Modificazione del sito bersaglio. Tale meccanismo prevede alterazioni nelle P.B.P. capaci di impedire il legame dell'antibiotico al sito bersaglio.

- 3) Diminuita penetrazione dell'antibiotico nella cellula: è un meccanismo che determina bassi livelli di resistenza ed è dovuto a cambiamenti delle strutture esterne.

## AMINOGLICOSIDI

Gruppo piuttosto numeroso di farmaci antibatterici dotati di struttura chimica simile, essendo costituiti da aminozuccheri uniti con legame glucosidico ad un nucleo aminociclitolo. Oltre l'aspetto strutturale, condividono molte altre caratteristiche:

- proprietà fisico-chimiche (spiccata idrosolubilità, carattere basico con optimum di attività a pH alcalino)
- meccanismo d'azione (blocco e deviazione della sintesi proteica)
- spettro d'azione discretamente vasto comprendente molti Gram-aerobi e molti Gram+ (stafilococchi, listerie, micobatteri). Assenza di attività verso spirochete, anaerobi, micoplasmi, clamidie e streptococchi
- tipo di attività antibatterica rapidamente battericida
- caratteristiche farmacocinetiche: scarso assorbimento intestinale, basso legame con le sieroproteine, distribuzione tissutale variabile con accumulo nella perilinfia e nell'endolinfia dell'orecchio interno e nella corticale renale, scarsa penetrazione endocellulare con mancato superamento della barriera emato-liquorale, eliminazione renale per filtrazione glomerulare
- tossicità per l'VIII paio di nervi cranici (ramo cocleare e ramo vestibolare) e per il rene a causa dell'accumulo locale

**N.B.** Evitare di associare tra loro gli aminoglicosidi per non determinare fenomeni tossici da accumulo.

## CLASSIFICAZIONE

### secondo l'origine:

<b>estrattivi</b>	streptomicina, kanamicina, tobramicina, gentamicina, paranomicina, sisomicina etc.
<b>semisintetici</b>	amikacina, dibekacina, netilmicina, isepamicina etc.

### secondo la composizione chimica:

in base alla natura del nucleo centrale e alla posizione dei sostituenti

## SPETTRO ANTIBATTERICO

### Sono sensibili:

enterobatteri, brucelle, yersinie, *pseudomonas*, *acinetobacter*, stafilococchi MS (gli stafilococchi MR sono generalmente resistenti)

### Sono resistenti:

streptococchi, enterococchi, anaerobi ed i batteri a localizzazione intracellulare (*Spirocheta*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*)

## MECCANISMO D'AZIONE

Gli aminoglicosidi determinano un'inibizione della sintesi proteica batterica per azione diretta sui ribosomi dei batteri mediante fissazione sulla proteina S12 della subunità 30S o su siti differenti posti tra la 30 e la 50S, con formazione di peptidi aberranti non funzionali. Gli aminoglicosidi legandosi alla subunità ribosomiale provocano una variazione conformazionale a carico di due basi note con passaggio syn-anti, con incapacità di corretta lettura del codice e introduzione di aminoacidi anomali. L'accumulo di proteine non funzionali danneggia le membrane cellulari causando l'espulsione di ioni K e di aminoacidi con lisi cellulare.

Gli aminoglicosidi attraversano la membrana batterica con un processo attivo che richiede ossigeno, i microrganismi anaerobi, quindi, risultano resistenti.

## RESISTENZE BATTERICHE

Esistono 3 meccanismi di resistenza:

### ➤ **inattivazione ad opera di enzimi**

E' un meccanismo di inattivazione operato da enzimi batterici codificati da plasmidi e trasposoni, che determinano una resistenza di natura extracromosomica.

#### **Sono stati isolati 3 tipi di enzimi:**

- 1) adeniltrasferasi, che fissano un radicale adenilico su un gruppo idrossilico (OH);
- 2) fosfoltransferasi, fissano un radicale fosforico su un gruppo idrossilico;
- 3) acetiltransferasi, fissano un radicale acetifico su un gruppo NH<sub>2</sub>. Di ognuno di questi enzimi esistono diversi sottotipi e lo stesso enzima inattiva diversi aminoglicosidi

**N.B.** Gli enzimi inattivanti non distruggono l'antibiotico, ma impediscono ad esso di raggiungere il bersaglio.

### ➤ **mancata fissazione al bersaglio**

E' un meccanismo osservabile in aminoglicosidi con nucleo streptidinic (streptomycin) è causato da una mutazione genetica che altera la proteina specifica della subunità 30S del ribosoma (resistenza cromosomica)

### ➤ **mancata penetrazione attraverso la parete batterica**

E' un meccanismo dovuto a mutazione cromosomica o ad assenza dei meccanismi di trasporto attraverso la membrana

## FARMACOCINETICA

- mancato assorbimento gastroenterico dopo somministrazione orale
- livelli ematici variabili e dipendenti da fattori quali: l'età, la funzionalità renale, l'obesità
- fissazione debole alle proteine plasmatiche
- diffusione tissutale debole (tassi tissutali inferiori ai tassi sierici ad eccezione della corteccia renale)
- debole diffusione nel liquor e nel pus, nella prostata, nel tessuto osseo e nelle secrezioni bronchiali
- emivita di circa 2-2,30 ore

➤ eliminazione renale rapida per filtrazione glomerulare

## **TOSSICITÀ**

### **Nefrotossicità**

E' dose dipendente e dovuta all'accumulo di aminoglicosidi nella corteccia renale (concentrazioni pari a 50-100 volte i tassi sierici). Le alterazioni renali sono:

- precoci: insorgono entro 6 gg dall'inizio della terapia
- tardive: insorgono dopo 6 gg dall'inizio della terapia e sono caratterizzate da lesioni degenerative a carico delle cellule tubulari.

Fattori favorenti la nefrotossicità sono:

l'età, il trattamento prolungato, una insufficienza renale preesistente.

### **Ototossicità**

Può essere a predominanza vestibolare (streptomina) o cocleare (amikacina).

## **INDICAZIONI CLINICHE**

Gli aminoglicosidi sono impiegati prevalentemente in ambiente ospedaliero e sovente in associazione con altri antibiotici. Le indicazioni principali sono:

- trattamento delle sepsi e delle endocarditi da: bacilli Gram negativi, streptococchi, enterococchi
- trattamento delle infezioni da: *Pseudomonas* e *Acinetobacter*
- sepsi di origine urinaria (per le infezioni urinarie non complicate è opportuno ricorrere a farmaci meno tossici)
- infezioni polmonari nosocomiali da Gram negativi
- profilassi e terapia delle infezioni in chirurgia addominale e pelvica causate da flora mista

## **CONTROINDICAZIONI E PRECAUZIONI**

<b>Controindicazioni</b>	<b>Precauzioni</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- allergia</li><li>- insufficienza renale grave</li><li>- disturbi dell'udito</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- adattare la posologia in caso di insufficienza renale</li><li>- monitorare la funzione uditiva</li><li>- evitare il trattamento prolungato</li><li>- evitare la somministrazione in gravidanza</li><li>- evitare la somministrazione con farmaci oto e nefrotossici e con diuretici molto attivi</li></ul>

# CLORAMFENICOLO

## Origini e proprietà chimico-fisiche:

- estratto inizialmente da culture di *Streptomyces venezuelae* (oggi ottenuto per sintesi chimica)
- si presenta sotto forma di cristalli, bianchi, incolori, poco solubili in acqua
- prodotto termostabile, stabile alle variazioni di pH e assai liposolubile
- l'esterificazione della funzione alcolica con acidi grassi porta alla formazione di esteri, privi del gusto amaro
- le esterasi e le lipasi gastroenteriche liberano a livello intestinale il prodotto attivo

## Meccanismo d'azione

Il cloramfenicolo inibisce la sintesi proteica legandosi alla subunità 50S in una regione del sito A comprendente l'RNA 23S, viene inibita l'azione della peptidil transferasi

**N.B.** Sono sensibili all'azione del cloramfenicolo i ribosomi mitocondriali 70S, ciò determina l'inibizione da parte dell'antibiotico, di cellule eucariotiche in rapida crescita e con elevata attività mitocondriale, quali le cellule staminali del midollo osseo

## Spettro d'azione

### Lo spettro è ampio e comprende:

- cocchi Gram positivi           stafilococchi, streptococchi, pneumococchi
- cocchi Gram negativi       gonococchi, meningococchi
- bacilli Gram positivi       *Listeria, Corynebacterium*
- bacilli Gram negativi       *Salmonella, Shigella, Brucella, Haemophilus, Bordetella, Vibrio*
- anaerobi Gram positivi e negativi
- *Rickettsia, Chlamydia e Mycoplasma*

## Meccanismi di resistenza

- inattivazione enzimatica da parte di acetil-transferasi a codificazione plasmidica o trasposonica (trasformazione in acetossi-derivato incapace di legarsi al sito bersaglio)
- sintesi di una proteina di efflusso di tipo trasposonico
- variazione della permeabilità delle membrane per ridotto numero di porine a seguito di mutazioni cromosomiche

## Farmacocinetica

- assorbimento gastroenterico rapido
- livelli ematici pari a 10-20mcg/ml (più elevati nei neonati)
- diffusione tissutale eccellente incluso il liquor, il tessuto cerebrale, il latte, l'occhio e le secrezioni bronchiali
- biotrasformazione epatica con formazione di metabolici glucuroconiugati
- eliminazione renale per filtrazione glomerulare o tubulare

## Tossicità

L'effetto più temuto è la tossicità ematica che può presentarsi come:

- inibizione midollare. E' una complicanza benigna reversibile con la sospensione del trattamento e dose-dipendente.
- aplasia midollare irreversibile. E' una manifestazione tardiva, piuttosto rara, il quadro ematico è caratterizzato da grave deficit degli elementi corpuscolari del sangue; è stata ipotizzata una predisposizione genetica per difetto di metabolizzazione epatica del farmaco.
- sindrome grigia. E' una reazione assai grave che colpisce il neonato prematuro è caratterizzata da: vomito, ipotermia collasso e morte.

## Indicazioni cliniche

- trattamento delle salmonellosi sistemiche (febbre tifoide) se il germe è sensibile. Per il trattamento dei portatori sani sono preferiti i fluorochinoloni e le aminopenicilline
- trattamento delle meningiti da *Haemophilus* e pneumococco (sono preferibili le cefalosporine di terza gen.)
- trattamento degli ascessi cerebrali

## TIAMFENICOLO

Derivato metansulfonato del cloramfenicolo. Questa modificazione non altera lo spettro d'azione ma condiziona sensibili differenze farmacocinetiche e tossicologiche:

- maggiore idrosolubilità rispetto al cloramfenicolo
- buon assorbimento orale (85%)
- legame farmaco proteico inferiore al cloramfenicolo
- buona diffusione ed efficace superamento della barriera emato-liquorale
- ridotta metabolizzazione epatica che ne permette l'utilizzo in pazienti con insufficienza epatica
- eliminazione renale (70%) e biliare sotto forma attiva che ne permette l'impiego anche per il trattamento di infezioni renali
- assenza di reazioni gravi e di aplasia midollare irreversibile

# MACROLIDI

## Origine

**naturale (estrattiva):** eritromicina, oleandomicina, spiramicina, josamicina, midecamicina, rosamicina etc.

**semisintetica:** fluritromicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina, rokitamicina, miocamicina etc.

## Composizione chimica

➤ anello macrociclotettonico unito a differenti zuccheri

## Classificazione

➤ in base al numero di atomi di carbonio presenti nella molecola

- macrolidi a 14 atomi di carbonio
  - eritromicina,
  - roxitromicina,
  - fluritromicina,
  - claritromicina,
  - diritromicina.
  
- macrolidi a 15 atomi di carbonio
  - azitromicina, unico composto del gruppo
  
- macrolidi a 16 atomi di carbonio
  - spiramicina,
  - josamicina,
  - midecamicina,
  - miocamicina,
  - rokitamicina,
  - rosamicina.

## Meccanismo d'azione

viene impedita la sintesi proteica, per legame degli antibiotici alla subunità 50S, il sito di legame, vicino a quello del cloramfenicolo, è prossimo al tunnel ribosomiale attraverso il quale esce la catena polipeptidica nascente. Bloccando il tunnel di uscita permettono la sintesi di penta o esa-peptidi.

## Caratteristiche

- carattere basico, notevole lipofilia, peso molecolare elevato
- spettro d'azione di tipo medio, con attività prevalente sui batteri Gram positivi
- attività antibatterica ottimale a pH alcalino
- meccanismo d'azione caratterizzato dall'inibizione della sintesi proteica batterica per fissazione sulla subunità 50S
- effetto post-antibiotico (effetto prolungato sul bersaglio anche dopo allontanamento del farmaco)

## Spettro d'azione

- cocchi Gram positivi
  - stafilococchi, streptococchi, pneumococchi
- cocchi gram negativi
  - *Neisseria*
- bacilli Gram positivi
  - *Corynebacterium*, *B. anthracis*, *Listeria* e alcuni micobatteri atipici
- batteri gram negativi
  - *B. pertussis*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Legionella*
- batteri intracellulari
  - *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*
- anaerobi Gram positivi e negativi

## Meccanismi di resistenza

- produzione di metilasi (modificazione enzimatica del bersaglio). E' un meccanismo operato da enzimi batterici codificati da plasmidi e trasposoni che determinano una resistenza extracromosomica. L'enzima dimetila un residuo di adenina del rRNA 23S della subunità maggiore diminuendo l'affinità dell'antibiotico per il ribosoma.
- pompa di efflusso con espulsione dell'antibiotico.

## Tipo d'azione

- batteriostatica

## Farmacocinetica

- assorbimento gastroenterico
- diffusione tissutale molto buona con accumulo intracellulare
- elevato volume di distribuzione
- emivita variabile, assai lunga per azitromicina, rokitamicina, fluritromicina e spiramicina

- biotrasformazione epatica elevata con formazione di metabolici spesso attivi
- eliminazione per via epatica e biliare

## **Tossicità ed effetti collaterali**

- lievi disturbi gastroenterici (anoressia, nausea)
- epatotossicità soprattutto con dosaggi elevati

## **Indicazioni cliniche**

- infezioni delle alte vie respiratorie (tonsilliti, faringiti, sinusiti)
- infezioni delle basse vie respiratorie (bronchiti, polmoniti sostenute da germi sensibili)
- trattamento della legionellosi
- infezioni stomato-dentarie
- acne ed infezioni cutanee
- infezioni ginecologiche sostenute da gonococco, *Chlamydia* e *Mycoplasma*
- trattamento della toxoplasmosi
- trattamento della difterite e della scarlattina
- infezioni da micobatteri atipici

## **AZITROMICINA**

### **Caratteristiche**

- primo macrolide a 15 atomi
- capostipite dei macrolidi di seconda generazione
- spettro d'azione ampliato
- farmacocinetica peculiare

### **Spettro d'azione**

- attività estesa ai bacilli gram negativi
- migliorata attività nei confronti di *Haemophilus*, *Moraxella* e microrganismi intracellulari (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Toxoplasma*, micobatteri)

### **Farmacocinetica**

- assorbimento gastroenterico ridotto dalla presenza di cibo
- tassi sierici bassi, livelli tissutali elevati
- emivita assai lunga (20 ore), volume di distribuzione elevato, eliminazione renale.

# Ketolidi

Principale molecola: **telitromicina**

## Caratteristiche

- Derivato dell'eritromicina
- Gruppo chetonico in posizione 3 dell'anello macrociclotettonico
- Catena laterale 11.12 carbamato

## Spettro d'azione

**Gram+, Gram-, microrganismi atipici ed intracellulari.**

Azione migliorata nei confronti di:

- *Streptococcus pneumoniae* (resistente ai  $\beta$ -lattamici e macrolidi)
- *Streptococcus pyogenes*
- *Staphylococcus aureus* MS
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- Legionelle

## Tipo d'azione

Batteriostatica

## **Farmacocinetica**

- Somministrazione per os
- Elevato legame farmaco-proteico
- Ottima concentrazione nel tessuto polmonare e tonsillare
- Emivita 12 h (unica somministrazione giornaliera)
- Metabolizzazione epatica
- Eliminazione biliare

## **Indicazioni cliniche**

- Sinusiti
- Faringotonsilliti
- Polmoniti comunitarie
- Esacerbazione di bronchiti croniche

# Oxazolidinoni

Conosciuti fin dal 1970, ma non utilizzati perché tossici.

Molecola principale: **Linezolid**

Sostanza priva di tossicità impiegata dalla fine del 1990

## Caratteristiche

- Presenza dell'anello oxazolidinonico
- Basso peso molecolare

## Spettro d'azione (medio)

Orientato verso **Gram+** aerobi ed anaerobi

Elevata attività nei confronti di:

- *Staph. aureus* meticillina e vancomicina resistenti (VISA e GISA)
- *Staph. epidermidis* VISA e GISA (glicopeptidi intermedi)
- *Streptococcus pneumoniae* (penicillino-resistenti)
- *Enterococcus faecalis e faecium*
- *Mycobacterium tuberculosis* e MAC

## Gram negativi:

- *Moraxella catarrhalis*
- *Haemophilus influenzae*

## Meccanismo d'azione

- Inibizione della sintesi proteica
- Azione diretta sui ribosomi
- Legame alla subunità 50S (rRNA 23S)
- Blocco dell'assemblaggio del complesso d'inizio 70S

Il nuovo meccanismo d'azione rende problematica la resistenza crociata con altri inibitori della sintesi proteica

## Resistenze

- Modificazione del bersaglio a seguito di mutazione cromosomica nelle sequenze dell'RNA 23S
- Pompa di efflusso con espulsione dell'antibiotico

## Farmacocinetica

- Assorbimento gastroenterico
- Diffusione tissutale molto buona
- Buon volume di distribuzione
- Emivita breve
- Biotrasformazione epatica con formazione di metaboliti spesso attivi
- Eliminazione renale e biliare

## Tossicità

Lievi disturbi gastroenterici (anoressia, nausea o vomito)

## Indicazioni cliniche

- Infezioni delle alte vie respiratorie (tonsilliti, faringiti e sinusiti)
- Infezioni delle basse vie respiratorie (bronchiti e polmoniti)
- Infezioni cutanee

# QUINUPRISTIN DALFOPRISTIN (SYNERCID)

Il Quinupristin/Dalfopristin è una nuova streptogramina iniettabile, costituita dall'associazione di derivati semisintetici di pristinamicine appartenenti alle streptogramine B ed A nel rapporto 3:7

## Spettro d'azione

Gram positivi aerobi ed anaerobi

- Stafilococchi MR
- Streptococchi
- Pneumococchi Pen. Res.
- Enterococchi (solo *faecium* non *faecalis*) vancom.-res.
- Micoplasmi

## Meccanismo d'azione

Le Streptogramine si legano alla sub unità ribosomiale 50S inibendo la sintesi proteica

Dalfopristin blocca la formazione del legame peptidico durante l'allungamento della catena con alterazioni conformazionali della subunità stessa che favorisce l'attacco del quinupristin che a sua volta favorisce il rilascio delle catene peptidiche incomplete

## Tipo d'azione

**Battericida** le singole molecole sono **batteriostatiche**

# Resistenze

Rare a causa del doppio meccanismo

## Quinupristin

- modificazione del bersaglio dovuta a metilazione dell'RNA ribosomiale 23S mediata da geni a collocazione plasmidica o cromosomica

## Dalfopristin

- acetilazione antibiotico
- efflusso

# Farmacocinetica

- Somministrazione esclusivamente endovenosa
- Legame farmaco-proteico elevato
- Buona diffusione tissutale (non supera la barriera emato-liquorale)
- Metabolizzazione epatica tramite il sistema citocromo P450
- Eliminazione epato-biliare (75%)

# Controindicazioni

- Mialgia
- Irritazione venosa grave
- Interazione con il sistema del citocromo P450

## Indicazioni cliniche

Infezioni sostenute da batteri Gram+ resistenti ai farmaci tradizionali

- Infezioni respiratorie
- Infezioni cutanee
- Infezioni protesiche
- Infezioni peritoneali
- Setticemie

## TETRACICLINE

### Composizione chimica e origine

- struttura tetraciclica
- carattere anfotero in grado di chelare cationi bivalenti ( $\text{Ca}^{++}$   $\text{Cu}^{++}$   $\text{Zn}^{++}$ )
- le tetraciline naturali sono ottenute da colture di *Streptomyces*
- le tetraciline semisintetiche si ottengono da quelle naturali mediante procedimento chimico

### Principali molecole

Tetraciclina, clortetraciclina, ossitetraciclina (composti naturali)  
Demetilclortetraciclina, minociclina (composti semisintetici)  
Tiaciclina (composto sintetico)

### Proprietà chimico fisiche

- polveri gialle cristalline sensibili alla luce
- sostanza base poco solubile, sali maggiormente idrosolubili

### Meccanismo d'azione

arresto della sintesi proteica, per blocco del legame dell'aminoacil-tRNA sul sito A del ribosoma. Le tetraciline sono attivamente

trasportate all'interno della cellula batterica complessate a ioni magnesio.

## Spettro d'azione

(originariamente molto ampio, ora ristretto per l'espansione delle resistenze)

- cocchi Gram positivi (stafilococchi 70% di resistenze)
- cocchi Gram negativi: Neisserie
- bacilli Gram positivi
- enterobatteri e altri bacilli Gram negativi (% di resistenza sovente assai elevata nelle varie specie)

## Resistenze

esistono 3 meccanismi di resistenza

1. efflusso attivo dell'antibiotico
2. alterazione del sito di legame sulla subunità ribosomiale
3. riduzione del lume delle porine con ridotto assorbimento (Gram negativi)

## Farmacocinetica

- assorbimento gastroenterico ostacolato dai cationi (azione chelante i cationi delle tetracicline)
- diffusione tissutale e penetrazione intracellulare elevata soprattutto nel tessuto polmonare e prostatico
- affinità per il tessuto osseo, per i denti e per le cellule tumorali
- eliminazione prevalentemente renale

## Tossicità ed effetti collaterali

- disturbi gastroenterici per azione irritante diretta sulla mucosa gastroenterica
- epatotossicità (rara e con dosi elevate)
- alterazioni dentarie ed ossee
- alterazioni cutanee: fototossicità e fotosensibilità

## Indicazioni cliniche

- infezioni genito-urinarie sostenute da *Chlamydia*, *Mycoplasma* e *Ureaplasma*
- malattie sessualmente trasmesse
- brucellosi

**N.B.** La diffusione delle resistenze ha limitato l'impiego clinico delle tetracicline alle infezioni sostenute da microrganismi a localizzazione intracellulare che non hanno sviluppato resistenze.

# Le nuove tetracicline: le glicilglicine

## Caratteristiche

Nuove tetracicline semisintetiche ottenute con lo scopo di ampliare lo spettro delle tradizionali tetracicline recuperandone l'attività perduta per i fenomeni di resistenza

Presenza di un anello centrale carbociclico

Principale molecola: **Tigiciclina (Tygacil)**

Composto semisintetico con catena 9-t-butil-glucilaminica sulla struttura della minociclina

## Spettro d'azione (ampio)

Attiva verso Gram+, Gram-, anaerobi e Micoplasmi

- *Staphylococcus aureus* e *Staph.* CN inclusi MR
- *Streptococcus pneumoniae* inclusi penicillino-resistenti
- *Enterococcus faecalis* e *faecium* inclusi vancomicino-resistenti
  
- *Acinetobacter*

- *Stenotrophomonas* (inattivo verso *Pseudomonas*)
- *Bacteroides*

## Meccanismo d'azione

Simile a quello delle tetracicline ma con nuovi e differenti punti di contatto con il ribosoma grazie alla porzione 9-t-butil-glicilammidica, risultato:

aumento di 5 volte dell'affinità nei confronti del ribosoma  
attività anche nei confronti dei ceppi tetracicline-resistenti

## Resistenze

**Risultano resistenti ceppi con sistemi di efflusso tipo multidrug**

## Farmacocinetica

Somministrazione parenterale

Legame farmaco-proteico elevato

Ottima distribuzione tissutale (polmone, macrofagi, colecisti, intestino)

Emivita elevata 36h

Eliminazione: 60% via biliare; 30% via renale

## Tossicità ed effetti indesiderabili

Problemi gastrointestinali: nausea e vomito

## Indicazioni cliniche

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- Infezioni addominali

## RIFAMICINE

### Struttura e caratteristiche

derivati semisintetici della Rifamicina S estratta dallo *Streptomyces mediterranei*, isolato in Italia

polveri cristalline di color rosso arancio, assai lipofile

comprendono: Rifampicina, Rifamicina SV, Rifaximina e Rifabutina

### Meccanismo d'azione

blocco della fase iniziale del processo di trascrizione per legame alla subunità beta dell'enzima RNA polimerasi

### Spettro d'azione

- cocchi Gram positivi (stafilococchi, streptococchi, pneumococchi e alcuni enterococchi)
- cocchi Gram negativi
- bacilli Gram positivi (notevole attività su micobatteri tubercolari e atipici)
- bacilli Gram negativi (*Legionella*, *Haemophilus* ed enterobatteri)

### Resistenze

resistenza cromosomica dovuta a modificazione della RNA polimerasi

## Farmacocinetica

- somministrazione orale con assorbimento gastroenterico elevato
- tassi ematici elevati
- diffusione tissutale eccellente incluso il liquor
- eliminazione renale e biliare

## Tossicità ed effetti collaterali

- disturbi gastroenterici a predominanza gastrica
- epatotossicità a seguito di dosaggi elevati (raramente con la rifampicina)

## Indicazioni cliniche

- trattamento della tubercolosi; nei primi mesi si deve però effettuare una triplice o quadrupla associazione
- trattamento delle infezioni da micobatteri atipici (*M. avium* frequente in soggetti AIDS) utile in questi casi la rifabutina in associazione con altri chemioterapici
- trattamento delle infezioni delle vie biliari

# GLICOPEPTIDI

## Origine

- la vancomicina si ottiene da: *Streptomyces orientalis*
- la teicoplanina si ottiene da: *Actinoplanes teichomyceticus*

**Sono in fase avanzata di studio nuove molecole (es. Dalbavancina)**

## Caratteristiche

- peso molecolare assai elevato
- struttura glicopeptidica
- la vancomicina è molto idrosolubile, si presenta come polvere bianca di gusto amaro (si impiega il cloridrato)

## Meccanismo d'azione

inibizione della polimerizzazione del peptidoglicano. La vancomicina blocca l'azione dell'enzima transglicosilasi il quale lega le diverse unità di disaccaridepentapeptide; l'antibiotico si lega tramite legame H, al gruppo terminale Dala Dala di ciascun pentapeptide impedendo l'allungamento della catena glicanica della parete

**N.B.** La complessità del meccanismo d'azione spiega la rarità di comparsa delle resistenze.

## Spettro d'azione

simile per le due molecole e di tipo ristretto, include:

- **cocchi Gram positivi:** stafilococchi compresi i meticilinoresistenti, streptococchi, enterococchi (meno sensibili)
- **bacilli Gram positivi:** *Listeria, Corynebacterium*
- **anaerobi Gram positivi:** *Clostridium*

**N.B.** I bacilli Gram negativi sono naturalmente resistenti per l'incapacità di tali molecole, piuttosto voluminose, di attraversare la membrana lipidica esterna di tali microrganismi.

## Resistenze

- nei confronti degli stafilococchi sono di tipo cromosomico, ancora piuttosto rare, dovuta alla produzione di una proteina la quale crea un impedimento sterico che blocca l'accesso del glicopeptide al dipeptide terminale D-ala-D-ala

- nei confronti degli enterococchi la resistenza è più frequente ed è codificata da un trasposone il quale contiene un complesso di 9 geni che trasformano l'ultima alanina della catena peptidica in un lattato, impedendo il legame con l'antibiotico

## Farmacocinetica

- la vancomicina viene somministrata per via endovenosa mancando un valido assorbimento gastroenterico, inoltre la somministrazione intramuscolare è evitata in considerazione del carattere fortemente acido della molecola
- picchi ematici elevati
- emivita 2-4 h
- diffusione nei tessuti buona, ma insufficiente nel liquor
- biotrasformazione epatica scarsa
- eliminazione renale
- la teicoplanina può essere somministrata per via intramuscolare e possiede una emivita assai più lunga di 15 h

## Tossicità ed effetti indesiderati

- intolleranza venosa locale (flebiti e tromboflebiti) si riscontra soprattutto con la vancomicina; a causa del carattere acido il farmaco deve essere somministrato in perfusione lenta e in soluzione diluita
- reazioni allergiche con rossore diffuso del collo e delle spalle associato a prurito e orticaria, causate da eventuale fuoriuscita del liquido di perfusione. Tale fenomeno può essere prevenuto somministrando antistaminici
- ototossicità, a predominanza cocleare, è **dose dipendente** e conseguente al realizzarsi di tassi ematici elevati, concorrono alla ototossicità: l'età avanzata, l'insufficienza renale e l'associazione con farmaci ototossici
- nefrotossicità è meno dipendente dai tassi ematici, ma è favorita dall'età, dall'insufficienza renale e dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci

**N.B.** Le reazioni tossiche sono più frequenti con l'uso della vancomicina e diminuiscono con l'impiego di preparati purificati

## Indicazioni cliniche

- infezioni gravi da batteri Gram positivi multiresistenti (endocarditi, setticemie, osteomieliti)
- trattamento della colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile* e della enterite stafilococcica (via orale)

## Lipopeptidi

Nuova classe di farmaci con un nuovo meccanismo d'azione e uno spettro orientato verso i batteri Gram+

Principale molecola:

### Daptomicina

#### Caratteristiche

Primo lipopeptide derivato dalla fermentazione di *Streptomyces roseosporus*

#### Spettro d'azione

Orientato solo verso i Gram+  
*Staph. aureus* ed *epidermidis* MR e vancomicino res.  
Enterococchi anche vancomicino-resistenti  
Pneumococchi anche penicillino-resistenti  
Streptococchi

#### Meccanismo d'azione

Si inserisce nella membrana citoplasmatica batterica in quantità dipendente dalla concentrazione di  $Ca^{++}$  formando piccoli oligomeri che alterano la funzionalità della

membrana, rilasciano ioni calcio e bloccano alcune attività metaboliche dipendenti dall'integrità della membrana, portando a morte il batterio.

## **Resistenze**

- Molto rare e di basso livello
- Ceppi meno sensibili sono meno virulenti
- Resistenza che insorge raramente a concentrazioni terapeuticamente efficaci in vivo

## **Farmacocinetica**

- Somministrazione per via endovenosa
- Elevato legame farmaco-proteico
- Emivita 8h
- Scarsa metabolizzazione epatica
- Eliminazione renale

## **Indicazioni cliniche**

- Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- endocarditi

# CHINOLONI

Nell'evoluzione della famiglia si possono distinguere 2 generazioni

## CHINOLONI DI I° GENERAZIONE (1961-1977)

### Caratteristiche

- derivati della 7cloroquinolina della quale si era scoperta casualmente attività antibatterica
- spettro antibatterico ristretto, orientato prevalentemente verso gli enterobatteri
- scarsa diffusione tissutale, emivita breve eliminazione renale assai rapida
- impiego esclusivo come antisettici delle vie urinarie
- includono gli acidi nalidixico, oxolinico, pipemidico, la flumechina, la rosoxacina etc.

## CHINOLONI DI II° GENERAZIONE (1977 TUTT'OGGI)

### Caratteristiche

- farmaci sintetizzati dopo il 1977
- modificazioni chimiche sulla struttura base (F in C6, gruppo amminico in C7) aumentano l'attività delle molecole
- attività antibatterica rinforzata ed estesa (antibiotici ad ampio spettro)
- carattere anfotero (migliore penetrazione nei Gram+ e nei Gram-)
- farmacocinetica estremamente favorevole
- utilizzo clinico ampio (antibiotici sistemici)

### Composizione chimica

presentano due sostituzioni essenziali:

- un atomo di fluoro in posizione 6

- un sostituyente in posizione C7

Tali sostituzioni determinano:

- ampliamento dello spettro antibatterico
- migliorate caratteristiche farmacocinetiche quali:
- ottima biodisponibilità con possibilità di somministrazione orale
- elevata diffusione tissutale (prostata, osso, polmone etc)
- diffusione intracellulare

## Spettro antibatterico

molto ampio, comprende:

- enterobatteri (attività molto elevata)
- altri bacilli Gram negativi quali *Haemophilus*, *Vibrio*, *Legionella*
- cocchi Gram negativi *Neisseria*, *Moraxella*
- cocchi Gram positivi stafilococchi, streptococchi, pneumococchi (attività variabile da molecola a molecola)

## Meccanismo d'azione

inibizione della replicazione del DNA per inibizione della subunità A della DNA girasi (topoisomerasi II); azione di tipo battericida.

## Resistenze

di tipo cromosomico, dovute a:

- cambiamenti conformazionali della DNA girasi che riducono la capacità di legame con i chinoloni
- modificazione della permeabilità delle membrane esterne (riduzione delle porine)
- sistemi di efflusso

**Recentemente è stata individuata l'emergenza di nuovi meccanismi di resistenza di natura extracromosomica nei confronti dei chinoloni**

## Principali molecole

Norfloxacin, enofloxacin, ofloxacin, levofloxacin,  
ciprofloxacin, perfloxacin, lomefloxacin,  
rufloxacin, sparfloxacin.

## **Indicazioni cliniche**

- infezioni urinarie
- malattie sessualmente trasmesse
- prostatiti
- infezioni gastroenteriche

## **Tossicità ed effetti indesiderati**

- disturbi gastroenterici
- disturbi neuropsichici (cefalea, vertigini, convulsioni soprattutto in pazienti anziani)

## **Controindicazioni**

- gravidanza, allattamento, età pediatrica (tossicità per le cartilagini in accrescimento)