

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Policlinico



UNIMORE
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA

Farmaci antibiotici

Maria Michela Cainazzo

Farmacologia Medica, Centro Cefalee e Abuso di Farmaci

Per **antibiotico** si intende un composto di origine naturale, (prodotto da batteri, funghi, actinomiceti) dotato di attività antibatterica; molte molecole con attività antibatterica vengono prodotte per via sintetica o semisintetica, e per esse si utilizza il termine **chemioterapico**.

I farmaci antibatterici si caratterizzano per l'alto indice terapeutico (rapporto dose tossica/dose terapeutica).

Sono la categoria di farmaci più largamente prescritta e si calcola che il 30% o più di tutti i pazienti ospedalizzati venga sottoposto ad un ciclo di terapia antibatterica.

Goodman e Gilman, ed. 10°, 2003.

Un antibiotico per poter esplicare la sua attività antibatterica deve essere in grado di:

- **entrare nella cellula batterica e raggiungere il sito d'azione**
- **legarsi fisicamente al bersaglio che è coinvolto in un processo essenziale per la vitalità cellulare**
- **inibire il processo in cui il bersaglio svolge un ruolo fondamentale**
- **non essere modificato all'interno della cellula**

Classificazione

- ✓ **Struttura chimica:** molecole con caratteristiche simili (es. penicilline, cefalosporine)
- ✓ **Spettro d'azione:** ampio (la molecola è attiva su batteri Gram-/+); medio (la molecola agisce su Gram +/-alcuni Gram-); ristretto (la molecola è attiva solamente verso batteri Gram+ o Gram-)
- ✓ **Tipo d'azione:** batteriostatici o battericidi
- ✓ **Origine:** estrattiva (batteri-funghi); semisintetica (struttura di base ottenuta per fermentazione su cui si aggiungono catene di sintesi); chimica (chinolonici, monobattamici, clorampenicolo)
- ✓ **Carica elettrica:** antibiotici a carattere acido, basico o neutro
- ✓ **Meccanismo d'azione**

Batteriostatici o battericidi

Sono distinti a seconda che essi siano in grado di bloccare la duplicazione batterica o di provocare la morte del microrganismo.

La differenza è arbitraria in quanto dipende dalla:

- fase di crescita batterica**
- concentrazione dell'antibiotico**
- specie batterica su cui la molecola agisce**

Per valutare se un antibiotico è batteriostatico o battericida si determinano:

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

b. **M.B.C.** (minima concentrazione battericida): concentrazione minima 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
($\text{MBC} > \text{MIC}$)

Battericidi sono distinti in 2 gruppi

- a. concentrazione-dipendente: aminoglicosidi, chinoloni
- b. tempo-dipendente: β -lattamine, vancomicina, glicopeptidi

Classificazione in base alle proprietà farmacodinamiche

1. Antibiotici che inibiscono la sintesi della parete cellulare:

- fase terminale o di transpeptidazione (penicilline, cefalosporine).
- seconda fase: trasferimento e polimerizzazione del mucopeptide parietale (vancomicina).
- prima fase di sintesi: fosfomicina, cicloserina.

Sono antibiotici battericidi, efficaci, esclusivamente, sui germi in fase attiva di moltiplicazione

2. Farmaci che alterano la funzione della membrana plasmatica batterica:

- composti ad azione detergente (polimixine)
- composti che causano una rapida depolarizzazione con perdita del potenziale di membrana (lipopetidi).

3. Farmaci che inibiscono la sintesi proteica:

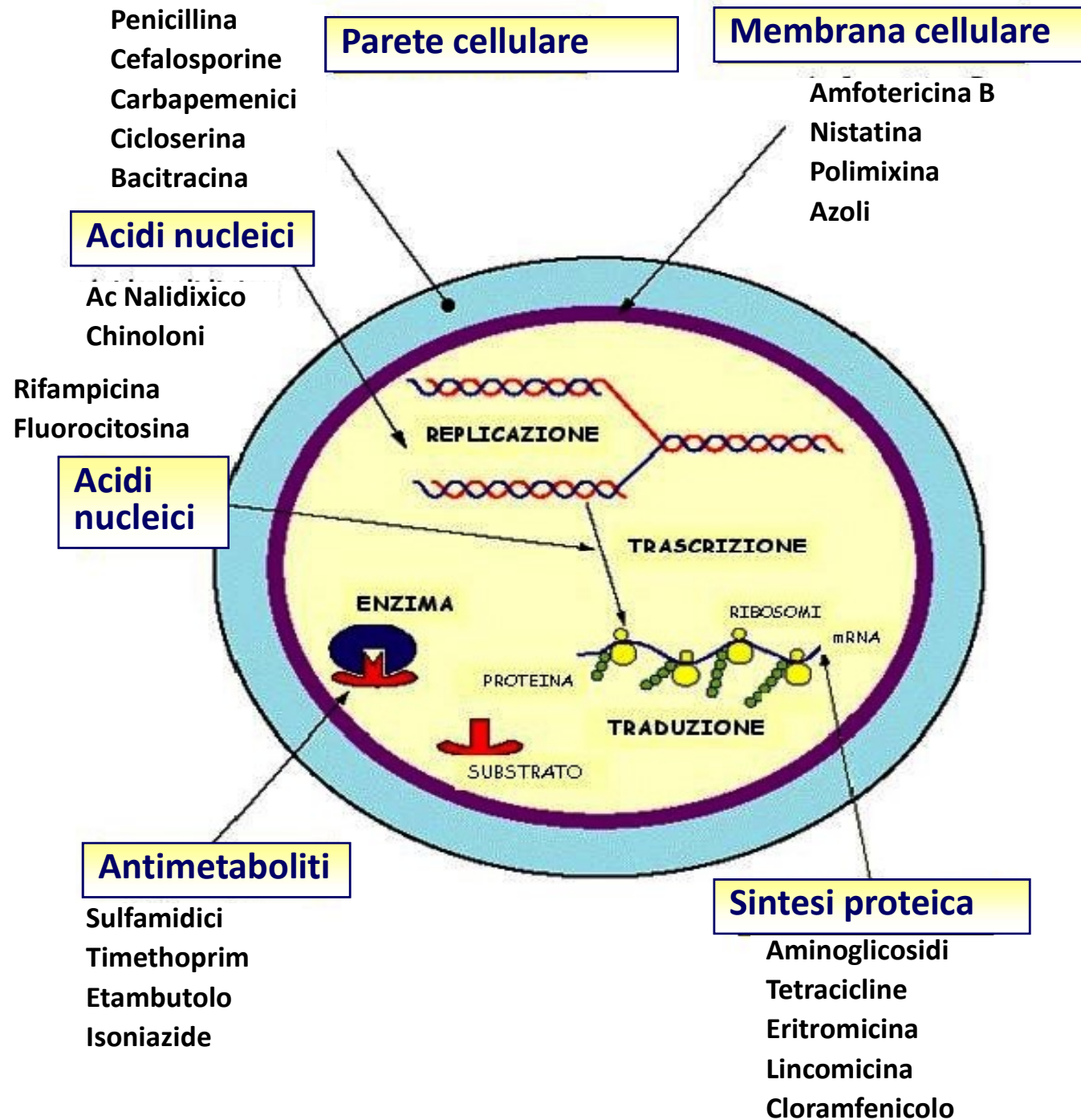
- a livello della subunità 30S dei ribosomi (aminoglicosidi, tetracicline)
- a livello della subunità 50S dei ribosomi (cloramfenicolo, macrolidi, clindamicina, streptogramine, linezolid: oxazolinidioni)

4. Farmaci che inibiscono il meccanismo di replicazione e di trascrizione degli acidi nucleici:

- inibizione della RNA-polimerasi DNA-dipendente batterica (rifamicine)
- inibizione della DNA-girasi (fluorochinoloni)

5. Farmaci che agiscono da antimetaboliti e bloccano enzimi essenziali del metabolismo batterico (sulfamidici, trimethoprim)

Siti d'azione degli antibiotici



Principi generali della terapia antibiotica:

- Fare accurata diagnosi clinica
- Ricorre alla somministrazione solo quando c'è una specifica indicazione
- Eseguire, quando possibile, un antibiogramma
- Se non è stato eseguito un antibiogramma, usare l'antibiotico teoricamente più efficace in quel tipo di infezione (considerando i tassi di resistenza locale dei vari microrganismi)
- usare l'antibiotico a dosaggio pieno per almeno 5 giorni consecutivi prima di considerarlo inefficace
- regolare la somministrazione per avere tassi ematici terapeutici costanti
- controllare precedenti episodi allergici
- evitare l'associazione di antibiotico batteriostatico e battericida, perché il primo potrebbe impedire l'azione del secondo
- l'associazione con vitamine è indicata in pazienti anziani, nei bambini o in condizione di malnutrizione

La famiglia degli antibiotici β -lattamici è caratterizzata da 4 classi di farmaci

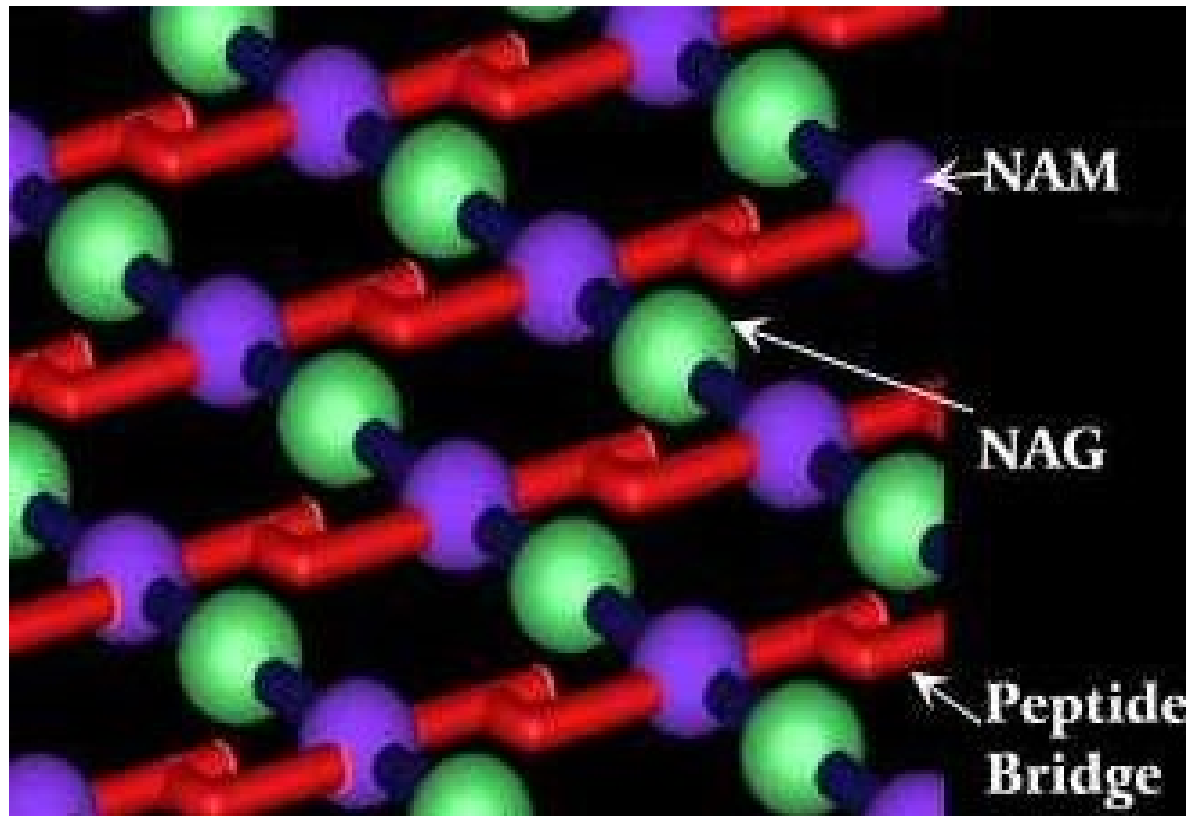
1. **Penicilline G (benzilpenicillina) e la V (fenossimetilpenicillina); ampicillina, cloxacillina, bacampicillina, ticarcillina, piperacillina, amoxicillina, oxacillina**
2. **Cefalosporine: cefazolina, cefotaxime, cefaclor, ceftriaxone, ceftazidime, cefozopran, moxolactam, cefixima, cefpodoxina, cefalexina**
3. **Carbapenemi: imipemen, meropenem, ertapenem**
4. **Monobattamici: aztreonam**

Inoltre, sono inclusi nella famiglia gli inibitori delle β -lattamasi:

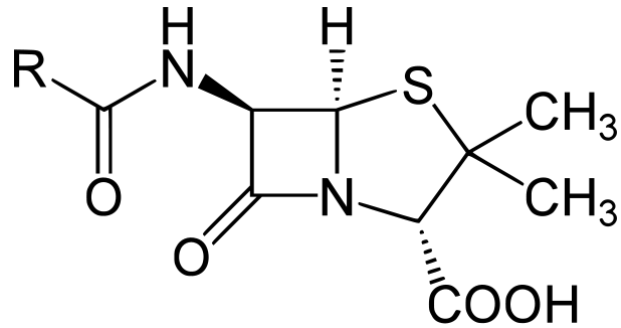
a. Acido clavulanico

b. Acido penicillanico sulfone: sulbactam, tazobactam

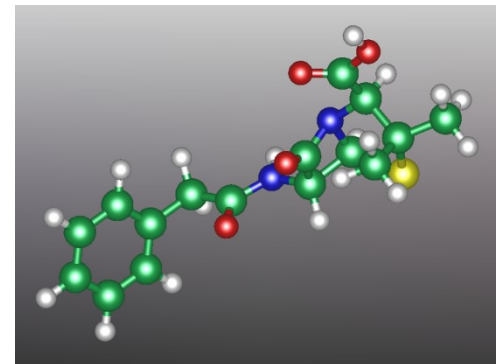
Il batterio resiste allo stress osmotico grazie alla presenza della parete cellulare, quest'ultima è resa strutturalmente rigida e resistente alla lisi osmotica dalla presenza del peptidoglicano, un involucro, molto R, di legami covalenti



Il peptidoglicano è composto da uno scheletro di due amminozuccheri che si alternano: N-acetilglucosammina (NAG) e acido N-acetilmurammico (NAM) uniti, mediante legame $\beta 1 \rightarrow$ glucosidico, ad una catena di quattro aminoacidi, inoltre, un peptide a ponte collega le catene peptidiche. La sintesi del peptidoglicano avviene attraverso decine di reazioni enzimatiche che avvengono in compartimenti cellulari distinti.



Gli antibiotici β lattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi e monobattami) si caratterizzano per la presenza di un anello β -lattamico a quattro atomi. Essi impediscono la polimerizzazione del peptidoglicano.

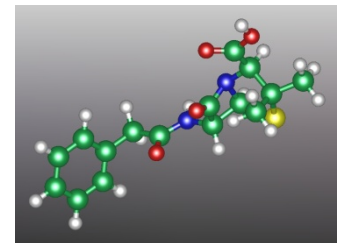


Gli antibiotici β lattamici inibiscono le transpeptidasi della membrana batterica



Sono enzimi, indicati con il termine *PBPS, Penicillin Binding Proteins*, che catalizzano la formazione del legame peptidico tra le catene aminoacidiche di peptidoglicani adiacenti. Sono associate alla membrana plasmatica e volgono il sito catalitico all'esterno.

- Le PBP-1 sono transpeptidasi, come le serinotransferasi, necessarie all'integrità strutturale e la cui inibizione porta all'estensione della parete e alla lisi cellulare;
- le PBP-2 sono endopeptidasi preposte al mantenimento della forma bacillare di alcuni batteri e la loro inibizione genera forme ovali;
- le PBP-3 sono transpeptidasi del setto la cui inibizione produce batteri filamentosi, privi di setto;
- le PBP-4, -5, -6, hanno ruoli la cui inibizione non conduce a morte batterica



Meccanismi di resistenza a penicilline e cefalosporine

- Modificazioni delle *Penicillin Binding Proteins*: la proteina ha un elevato peso molecolare che riduce l'affinità per antibiotico o differenze strutturali tali da non poter legare il farmaco
- Incapacità del farmaco di penetrare a livello del sito d'azione
- Rimozione del farmaco dal suo sito d'azione con pompe di efflusso attivo
- Produzione da parte del batterio di β -lattamasi



I batteri Gram/+ producono e rilasciano grandi quantità di β -lattamasi (penicillasi); i batteri Gram/- ne producono quantità relativamente piccole, ma esse si localizzano in posizione strategica (spazio periplasmico) per proteggere al massimo il microrganismo.

Penicilline indicate nelle infezioni da:

- *Streptococchi (pneumoniae, pyogens, viridans, moniliformis)*
- *Neisseria Meningitidis*
- *Enterococchi, actinomyces, clostridium, spirochete*
- *Listeria monocytogenes*
- *Erysipelothris rhusiopathiae, pausterella multocida*

Somministrazione parenterale di penicillina G

❖ Dopo somministrazione i.m. i picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti rapidamente in 15-30 min, con successiva rapida diminuzione (emivita 30 min).



Si somm. Penicillina G benzatina che rilascia lentamente la penicillina G dal sito di iniezione e produce concentrazioni plasmatiche relativamente basse ma durature (effetto anestetico locale paragonabile a quello della penicillina G procaina)

Penicilline resistenti alle penicillasi: *isoxazosil penicilline* (oxacillina, cloxacillina, dicloxacillina)

Hanno caratteristiche farmacologiche sovrapponibili per tale motivo sono raggruppate. La loro principale indicazione clinica sono le infezioni da stafilococchi produttori di penicillinasi (*S. aureus ed epidermidis*)



- ❖ Assorbimento rapido ma non completo dal tratto gastroenterico(30-80%)
- ❖ Assunzione a stomaco vuoto (1 ora prima o 2 ore dopo il pasto)
- ❖ Picco di concentrazione plasmatica ad 1 ora
- ❖ Legame con le proteine plasmatiche: 90-95%; emivita 30-60 min
- ❖ Eliminazione renale: 50% dose orale è escreta entro 6 ore (no modificare dosaggi in pazienti con IR)
- ❖ Metabolismo epatico

Aminopenicilline: ampicillina, amoxicillina e analoghi

❖ Penicilline semisintetiche sensibili alle β -lattamasi (Gram+/-) con un eccellente assorbimento per via orale e spettro d'azione più ampio rispetto ai farmaci finora considerati.



Ceppi sensibili di Enterobacteriacee (*E. Coli*, *Proteus Mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*)

Superiore alla penicillina l'azione su *Listeria monocytogenes*, ed enterococchi sensibili

L'amoxicillina è la più attiva tra tutti i β -lattamici orali, contro i ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla penicillina.

Reazioni di ipersensibilità alle penicilline

Le penicilline sono la causa principale di allergia ai farmaci. L'incidenza totale varia: **0.7-10%**, nei diversi studi clinici. E' estesa a cefalosporine e alcuni carbapenemi.

Reazioni di ipersensibilità alle penicilline

Eruzioni cutanee:

- ✓ scarlattino-simili, morbilliformi, orticaroidi, vescicolari o bollose (rare lesioni purpuree su base vasculitica); occasionali forme di dermatite da contatto in farmacisti, infermieri che preparavano le soluzioni di penicillina
- ✓ dermatiti esfoliative, eritema essudativo multiforme (eritemato-papulare/vescicolo-boloso): Sdr di Steven-Johnson

Le eruzioni cutanee hanno incidenza maggiore nei soggetti che utilizzano ampicillina in corso di infezione da mononucleosi, o nei pazienti che assumono allopurinolo, in quest'ultimo caso sembra essere più un sintomo clinico di "tossicità" che una vera reazione allergica.

Reazioni di ipersensibilità alle penicilline

Reazioni più gravi sono l'angioedema (labbra, lingua, faccia, tessuto periorbitario), il broncospasmo, l'asma, o lo shock anafilattico (compare nello 0.004-0.04% dei soggetti trattati con penicillina, di questi lo 0.001% va incontro a morte)

La nefrite interstiziale reversibile e rara, è descritta per la somm. di meticillina. Compare ematuria, albuminuria, piuria, rialzo della creatinina plasmatica, oliguria (biopsia: infiltrazione eosinofila e danno tubulare, depositi IgG interstizio).

Nei pazienti che hanno avuto reazioni ritardate severe agli antibiotici β -lattamici non si consiglia esecuzione test cutanei o desensibilizzazione in ambiente ospedaliero. L'anamnesi è lo strumento principale per decidere i farmaci da utilizzare.

In tali pazienti è utile evitare la somm. delle cefalosporine in particolare, di prima e seconda generazione. Da valutare l'uso delle cefalosporine di terza generazione (ceftriaxone, ceftazidina, cefepima) e quarta generazione (rara cross-reattività).

Uso dei monobattami in pazienti con allergia a penicillina

- **Aztreonam non mostra cross-reattività con le penicilline**
- **I pazienti con storia di allergia alla penicillina possono utilizzare l'aztreonam in sicurezza (non si sono avute reazioni in pazienti con test allergologici positivi)**
- **Segnalata cross-reattività isolata in soggetti allergici a ceftazidima**

Adkinson NF Jr Am J Med 1990 23; 88 (3C):12S-15S; Vega JM et al. Allergy 1991; 46:196-202; Patriarca G et al. Int J Immunopathol Pharmacol 2008; 21:375-9

Altre reazioni avverse: sono farmaci con bassa tossicità diretta

Si segnalano comunque,

- ✓ **Depressione del midollo, granulocitopenia**
- ✓ **Epatite (oxacillina, nafcillina)**
- ✓ **Difetto nell'emostasi (piperacillina, carbenicillina, penicillina G)**
- ✓ **Dolore e reazione infiammatoria nel punto di iniezione**
- ✓ **Flebiti, tromboflebiti (da somm e.v.)**
- ✓ **Nausea, vomito, diarrea di entità lieve o grave (dose-correlati)**
- ✓ **Dolore intenso e alterazione funzionale del nervo sciatico della durata di settimane (per errore nell'iniezione)**
- ✓ **Aracnoidite ed encefalite grave o letale in caso di somm. intratecale di penicillina G**
- ✓ **Infusione di alte dosi di penicillina G (>20 milioni di unità die): letargia, confusione mentale, fascicolazioni, mioclonie multifocali, convulsioni epilettiformi locali o generalizzate: più evidenti in caso di IR, lesione del SNC e iponatremia**

Principali interazioni farmacologiche: associazioni utili

- ❖ **Aminoglicosidi:** i betalattamici aumentano la permeabilità della cellula batterica (non somm. nella stessa soluzione: l'aminoside sarebbe inattivato)
- ❖ **Fosfomicina:** sinergismo per infezioni stafilococciche
- ❖ **Polimixine:** infezioni urinarie
- ❖ **Glicopeptidi:** per infezioni da germi meticillino resistenti
- ❖ **Claritromicina o nitro-imidazoli:** eradicazione H. Piloni
- ❖ **Cotrimossazolo:** infezioni da Listeria
- ❖ **Inibitori delle beta-lattamasi:** ampliamento dello spettro antibatterico

Principali interazioni farmacologiche

Associazioni da evitare

- ❖ **Cloramfenicolo/tetracicline: antagonismo**
- ❖ **Antiacidi: riduzione assorbimento gastroenterico dei pro-farmaci**
- ❖ **Allopurinolo: aumento rischio di eruzione cutanea**
- ❖ **Ciclosporina: > tossicità del F per riduzione della sua eliminazione**
- ❖ **Neomicina: ridotto assorbimento orale di penicillina V**
- ❖ **Cloroquina: inibizione del riassorbimento gastroenterico amino-penicilline**
- ❖ **Anticoagulanti: modificazione INR**
- ❖ **Probenecid: prolunga i livelli ematici delle penicilline per competizione farmacologica**
- ❖ **Contraccettivi ormonali: riducono assorbimento penicilline**
- ❖ **ASA, fenilbutazone o altri FANS ad alto dosaggio: aumento livelli plasmatici ed emivita delle penicilline**

Cefalosporine

Le numerose molecole appartenenti a tale gruppo sono state suddivise in modo arbitrario, ma utile, con una classificazione per generazioni, basata sulle caratteristiche generali dell'attività antimicrobica.

Nessuna cefalosporina è attiva contro:

- ✓ **S. Aureus meticillino-R**
- ✓ **Listeria monocytogenes**
- ✓ **Enterococchi produttori di enzima KPC**
- ✓ **Varie specie di Acinetobacter**

Generazioni di cefalosporine	Spettro d'azione
Prima generazione cefazolina, cefalexina monoidrato, cefadroxil, cefradina	Buona attività vs i Gram+, modesta vs i Gram-; Streptococchi, Staphylococcus aureus (tranne i meticillino-R), microrganismi anaerobi del cavo orale
Seconda generazione Cefuroxima, cefprozil Cefmetazolo, loracarbef	Buona attività vs i Gram-, anche se inferiore a quella dei farmaci di 3° generazione Escherichia Coli, Klesbiella, Proteus, Haemophilus influenzae, Moraxella Catarrhalis Bacteroides fragilis e altre specie di Bacteroides
Terza generazione Cefotaxima, ceftriaxone, cefdinir, cefditoren, ceftibuten, cefpodoxima proxetil, ceftizoxima, ceftazidima, cefoperazone	Sono meno attivi dei farmaci di prima generazione vs i Gram+, ma assai più attivi contro le Enterobacteriaceae. Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Neisseria gonorrhoeae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae e pyogenes (come i farmaci di prima generazione)
Quarta generazione Cefepima	Azione paragonabile ai derivati di terza generazione ma più resistente ad alcune β-lattamasi

Cefalosporine di prima generazione

Farmaci eccellenti nelle infezioni cutanee e dei tessuti molli causate da *S. pyogenes* e *S. aureus* meticillina-R.

Cefazolina (farmaco più usato): dose e.v./i.m. 0.5-2 gr ogni 8 h

- profilassi chirurgica infezioni da *E. Coli* o *K. Pneumoniae* penicillasi produttori
- entra in tutti i tessuti, ma non supera la b.e.e. (no utilizzo in meningite)
- legame con pr. plasmatiche: 85%
- escrezione per filtrazione glomerulare

Cefalosporine di seconda generazione

Attive su ceppi di:

- **H. influenzae, Moraxella catarrhalis produttori di β -lattamasi: otiti, sinusiti, infezioni vie respiratorie**
- **Bacteroides fragilis (cefoxitina, cefmetazolo, cefotetan): infezioni miste che includono tali batteri in corso di peritoniti, diverticoliti**

No attività su enterococchi e P aeruginosa

Cefalosporine di terza generazione

- ✓ Efficaci in un'ampia gamma di infezioni gravi provocate da microrganismi resistenti alla maggior parte degli antibiotici.
- ✓ Si distribuiscono bene nei liquidi corporei e nei tessuti, raggiungendo nel liquor livelli sufficienti ad inibire la maggior parte dei patogeni (tranne cefoperazone e formulazioni orali)
- ✓ Evitare la somministrazione in infezioni da *Enterobacter* per rischio di insorgenza di R durante la terapia (nonostante l'efficacia in vitro)

Cefalosporine di terza generazione:

- ✓ Ceftazidima e cefoperazone sono gli unici farmaci attivi vs *P. aeruginosa*
- ✓ Ceftriaxone e cefotaxima: farmaci elettivi per la terapia delle meningiti da pneumococchi, meningococchi, H. influenzae, batteri Gram- sensibili; no indicazione per le meningite da *L. Monocytogenes*.
Sono i farmaci raccomandati nelle infezioni da pneumococchi resistenti alle penicilline. Meningiti da pneumococchi altamente R alla penicillina (MIC >1µg/mL) si somm. ceftriaxone/cefotaxima + vancomicina
- ✓ Terapia empirica in corso di sepsi ad eziologia sconosciuta in pazienti immunocompetenti o immunodepressi (ceftazidina + aminoglicoside)

Cefalosporine di terza/quarta generazione:

Somministrazione e.v.

Cefotaxima: 1-2 g ogni 6-12 ore

Ceftazidima: 1-2 gr ogni 8-12 ore

Cefepime: 0.5-2 mg ogni 12 ore



Riduzione del 25-50% della dose in fx della clereance: i farmaci sono escreti prevalentemente dal rene

Ceftriaxone: 1-4 gr ogni 24 ore

Emivita 7-8 h



Non occorre modificare la dose, il farmaco è eliminato principalmente per via biliare

Tossicità delle cefalosporine

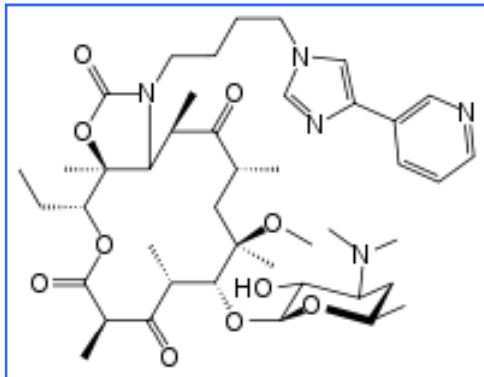
- ✓ Irritazione locale dopo somm. im
- ✓ Tromboflebite dopo somm. ev
- ✓ Tossicità renale, nefrite interstiziale e necrosi tubulare
- ✓ Ipoprotrombinemia e disordini della coagulazione in pz che utilizzano cefalosporine con gruppo metiltiotetrazoloico (cefamandolo, cefoperazone, cefmetazolo): necessaria la correzione con 10 mg di vitamina K, somm 2 volte alla settimana.



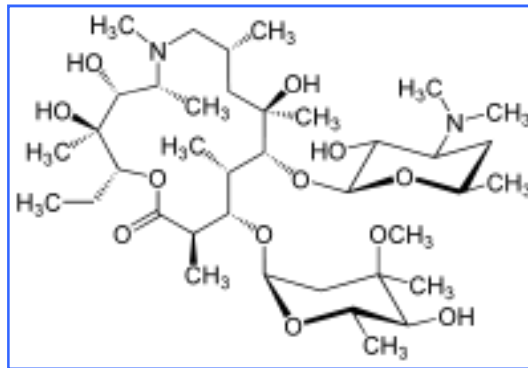
Quest'ultimi composti possono indurre reazioni gravi disulfiram-simili, occorre, pertanto, evitare la concomitante assunzione di alcol o farmaci con contenuto alcolico

Macrolidi: si classificano in base al numero dei carboni della struttura

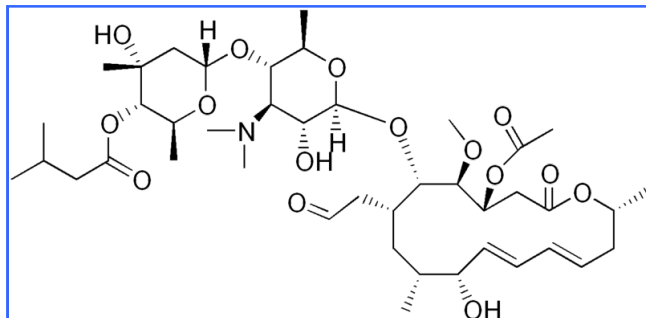
Sono farmaci con analogia strutturale, presentano un anello lattonico macrociclico (14-16 atomi C) al quale si legano desossizuccheri o deossiaminozuccheri



14 atomi: eritromicina, claritromicina, telitromicina, diritromicina, roxitromicina, fluritromicina, ketolidi



15 atomi: azitromicina



16 atomi: josamicina, midecamicina, miocamicina, rokitamicina, spiramicina

Macrolidi naturali

Eritromicina

Oleandromicina

Spiramicina

Josamicina

Midecamicina

Rosaramicina

Macrolidi semisintetici

Roxitromicina

Claritromicina

Fluritromicina

Diritromicina

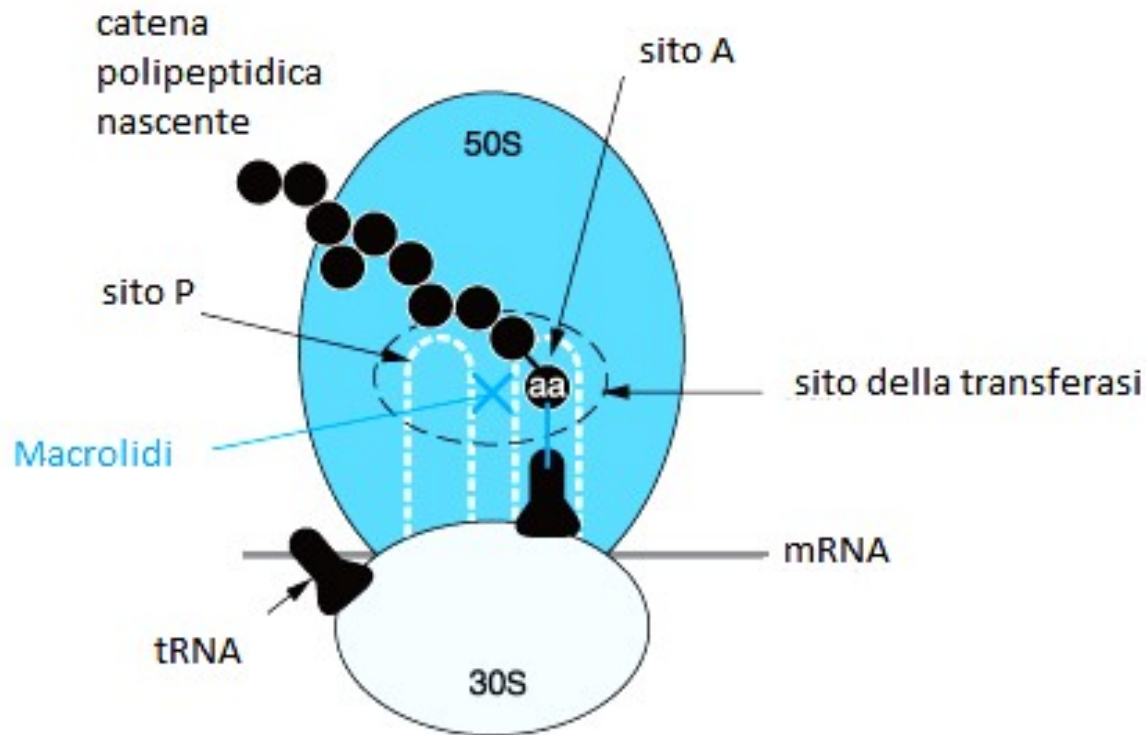
Azitromicina

Miocamicina

Rokitamicina

Telitromicina

Macrolidi



Inibiscono la sintesi proteica microbica tramite il legame alla proteina 23S presente sulla subunità 50S del ribosoma batterico, ne consegue effetto batteriostatico o battericida in base alla sensibilità del germe colpito. L'attività antibiotica è potenziata a pH alcalino.

Spettro antibatterico

Prevalente sui Gram+ che li concentrano 100 vt di più dei Gram-

I macrolidi hanno un ampio impiego clinico in patologie delle vie respiratorie, odontostomatologiche, ginecologiche, urogenitali e cutanee.

I germi sensibili sono numerosi: Streptococchi, Stafilococchi, Bordetella, Corynebacterium, Campylobacter, Helicobacter, Legionella, Chlamydia, Coxiella, Mycoplasma, Gardenerella, Actinomyces, Treponema, Borrellia, Leptospira, Haemophilus, Neisseria, Vibrio, Uroplasma, Mycobacterium, Toxoplasma, pneumococchi, enterococchi, Clostridium

Germi resistenti: Enterobacteri, Acinetobacter, Pseudomonas, Brucella, Yersinia. Anaerobi GRAM-

Eritromicina

Eritromicina scoperta nel 1952, è molecola naturale derivata dallo *Streptomyces erythreus*: spettro limitato, problemi di stabilità, breve emivita, intolleranza gastrica

I derivati strutturali sono claritromicina, azitromicina:

- ✓ spettro d'azione più ampio
- ✓ migliore biodisponibilità
- ✓ migliore penetrazione nei tessuti
- ✓ emivita prolungata
- ✓ migliore tollerabilità

Eritromicina

- **Somministrazione orale a digiuno in formulazione gastroresistente (eritromicina estolato: sale laurilico del propionil estere)**
- **Emivita di 1.5-5 h**
- **[F] pl è di 2 µg/mL sia dopo somm orale o parenterale**
- **Ampia distribuzione tissutale: viene captato dai leucociti PMN e macrofagi; non supera la b.e.e; attraversa la placenta**
- **Escrezione biliare, 5% è eliminata per via renale (no modifica dose in IR)**

**Dosi: OS 0.25-0.5 gr ogni 6 h
e.v. 0.5 g ogni 6 h
(infusione lenta non in soluzione salina)**

Eritromicina: effetti collaterali

- **anoressia, nausea, vomito** (la stimolazione della motilità gastroenterica è la causa più frequente di sospensione del farmaco)
- **epatite acuta colestatica**
- **febbre, eosinofilia, eruzione cutanea**

Clarithromicina

Dose 250-500 mg 2 volte die; 1000 mg die formulazione a lento rilascio (da assumere a stomaco pieno)

Spettro d'azione sovrapponibile all'eritromicina, ha, tuttavia, maggiore attività nei confronti di *Mycobacterium avium*, *Toxoplasma gondii*, *H. influenzae*

- Migliore assorbimento orale in ambiente acido
- Emivita: 6 h (è possibile fare 2 somministrazioni)
- [F] pl è di 2-3 µg/mL
- [F] tissutali uguali o superiori a quelle plasmatiche
- Metabolita epatico attivo: 14-idrossiclaritromicina
- Parziale eliminazione del farmaco e del suo metabolita attivo per via renale (utile ridurre dose per clearance creatinina < 30 mL/min)

Vantaggi: minore intolleranza gastrica e minore frequenza di somministrazione se confrontata con eritromicina

Azitromicina

Dose 250-1000 mg 1 volta die

Deriva dall'eritromicina per aggiunta di un azoto metilato all'anello lattonico. Spettro d'azione sovrapponibile ad eritromicina, con, tuttavia, maggiore attività per *M. avium* e *T. gondii*; è altamente efficace verso *Chlamydia* sp.

- Assorbimento rapido e buona tollerabilità dopo somm per OS (assumere a stomaco vuoto: 1 h prima o 2 h dopo i pasti)
- antiacidi con sali di magnesio, alluminio: ritardano assorbimento e picco plasmatico: no variazioni biodisponibilità
- [F] pl: 0.4 µg/ml
- ottima penetrazione nei tessuti, nei fagociti (**non nel liquor**) con concentrazioni tissutali >10-100 vt quelle plasmatiche. E' rilasciato lentamente dai tessuti (emivita tissutale 2-3 gg)
- Emivita eliminazione: 72 ore
- Non inattiva il citocromo P450

Azitromicina

Impieghi terapeutici

- ✓ **Cerviciti/uretriti da clamida: 1 gr die è efficace quanto 1 settimana di doxiciclina**
- ✓ **Polmoniti acquisite in comunità possono essere trattate con 500 mg di dose da carico, seguita da dose singola di 250 mg die per 4 giorni successivi**

Assorbimento

Buona biodisponibilità per somministrazione orale; stabili in ambiente gastrico (80%, 35% per spiramicina)

Distribuzione

Buona diffusione tissutale ed entrata nelle cellule (claritromicina e azitromicina) L'accumulo nei lisosomi, nei fagociti e fibroblasti consente il rilascio lento per diapedesi nel sito di infezione.

Metabolismo

Biotrasformazione intensa con effetto di primo passaggio epatico (per azitromicina, roxitromicina la biotrasformazione è quasi nulla).

I macrolidi differiscono nella loro capacità di legarsi al citocromo P450, in base ai dati in vitro sono distinti in 3 gruppi:

**Eritromicina,
troleandomicina**

Legano fortemente l'ossido ferrico del citocromo P450 a dare complessi nitrosi alcuni inattivi epatotossici, ridotti da una NADPH reduttasi, responsabili di molteplici interazioni

**Josamicina, fluritromicina,
roxitromicina, claritromicina,
miocamicina, midecamicina**

Legano con minore affinità il citocromo P450 dando minori interazioni

**Spiramicina, rokitamicina,
azitromicina, diritromicina**

Legano scarsamente il citocromo P450 e non dovrebbero presentare problemi di interazione

Eritromicina

Non somministrare in associazione con:

- **Carbamazepina: aumento neurotossicità**
- **Teofillina: aumento rischio di convulsioni**
- **Estroprogestinici: aumento epatotossicità**
- **Cloramfenicolo: antagonismo sullo stesso sito d'azione**

Claritromicina: interazione con farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Alprazolam, midazolam

Acido valproico, fenitoina

Cisapride

Ciclosporina, Tacrolimus

Omeprazolo

Chinidina

Metilprednisolone

Sinvastatina, lovastatina

Warfarin

Terfenadina

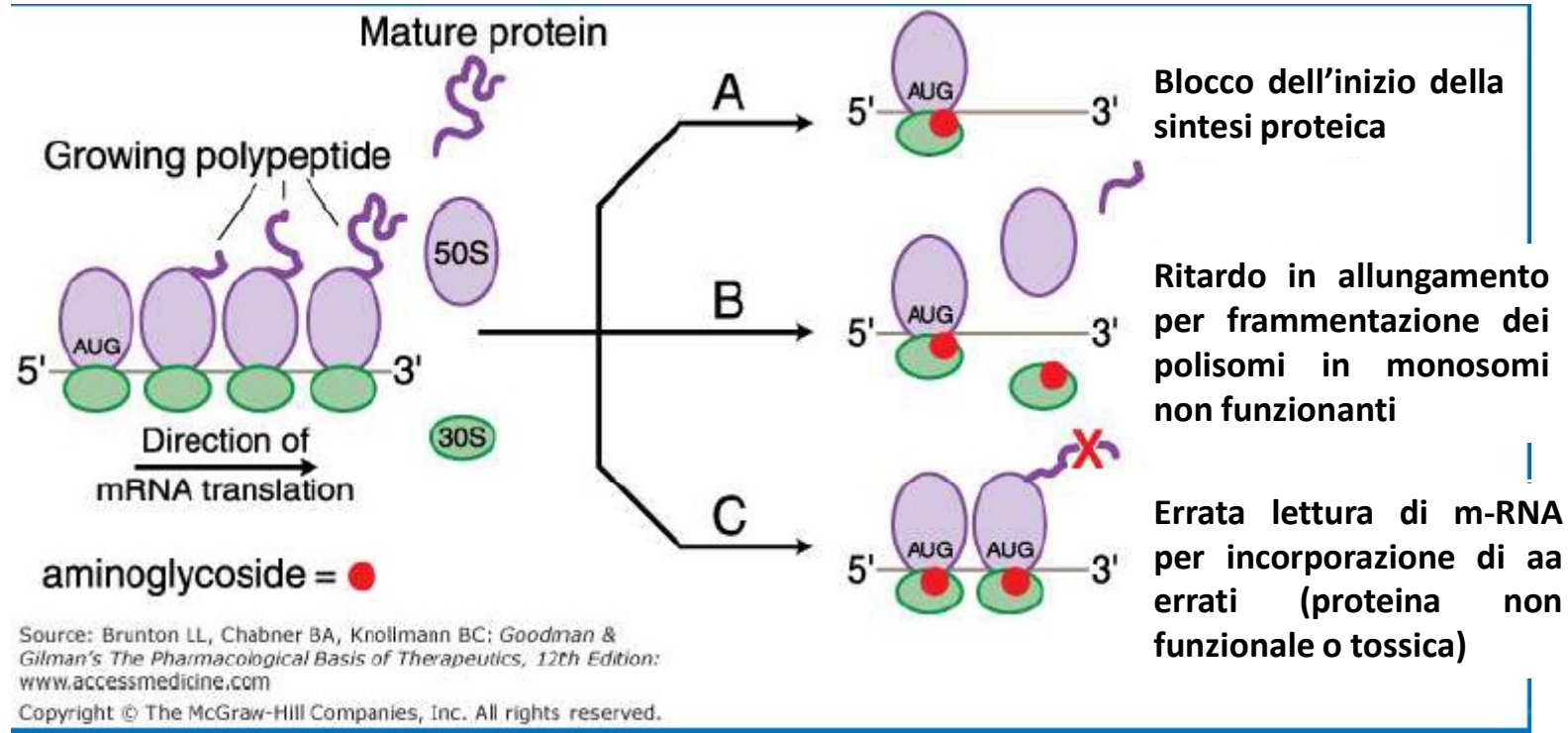
Ergotamina/diidroergotamina

Digossina

Amiodarone

Colchicina

Aminoglicosidi



Legano in modo irreversibile la subunità 30S (16S) stabilizzando il complesso di iniziazione (30S-mRNA-tRNA).

Origine Aminoglicosidi

- ✓ ***Streptomyces***: streptomicina, kanamicina, neomicina, tobramicina, paromomicina, spectinomicina
- ✓ ***Micromonospora***: gentamicina, sisomicina, netilmicina, sagamicina, fortimicina (astromicina), dactinomicina
- ✓ **Semisintesi**: Amikacina, ottenuta a partire dalla kanamicina A



Dibekacina	Tobramicina
Abekacina	Dibekacina
Netilmicina	Sisomicina
Sagamicina	Gentamicina C
Isepamicina	Gentamicina B
Trospectomicina	Spectinomicina (6'-propil-spectinomicina)
Dactinomicina	Astromicina (2''-N-formimidol-astromicina)

Aminoglicosidi

- ✓ Sono attivi verso molti **Gram- intestinali farmaco R** o in corso di sepsi e alcuni Gram +
- ✓ Efficaci per il trattamento della tubercolosi; no efficaci sugli anaerobi (assorbimento ossigeno-dipendente)
- ✓ Scarsa penetrazione intracellulare
- ✓ Frequenti i fenomeni di resistenza



Usati, spesso, in associazione con betalattamine e vancomicina perché ne favoriscono, interferendo con la sintesi di parete, la loro penetrazione all'interno del batterio

Tossicità

Tipica se la terapia dura più di 5 anni, con dosaggi elevati, in soggetti anziani o con IR

1. Ototossicità: accumulo del farmaco 6 volte maggiore nella peri-endolinfa rispetto al plasma

- Cocleare (streptomina, dibekacina): tinnito, perdita sensibilità, sordità
- Vestibolare (neomicina, kanamicina, amikacina): vertigini, instabilità posturale, nausea vomito
- Geneticamente determinata per variazioni puntiformi sul DNA mitocondriale
- Degenerazione retrograda sul nervo uditivo dopo la distruzione delle cellule sensoriali



Ototossicità irreversibile

Potenziata da utilizzo di diuretici dell'ansa (furosemide, ac. etacrinico) o altri antibiotici nefrotossici (vancomicina, amfotericina)

2. Nefrotossicità

- dose-dipendente accumulo nella corteccia renale a livello delle cellule del tubulo contorto prossimale (orletto a spazzola)
- concentrazioni pari a 50-100 volte plasma
- eventi degenerativi -proteinuria, poliuria ipo-osmolare con diminuzione della filtrazione glomerulare ed aumento della ritenzione azotata
- disfunzione nervo ottico con scotomi raramente neurite periferica



**Nefrotossicità reversibile e lieve:
compare nel 5-25% pazienti**

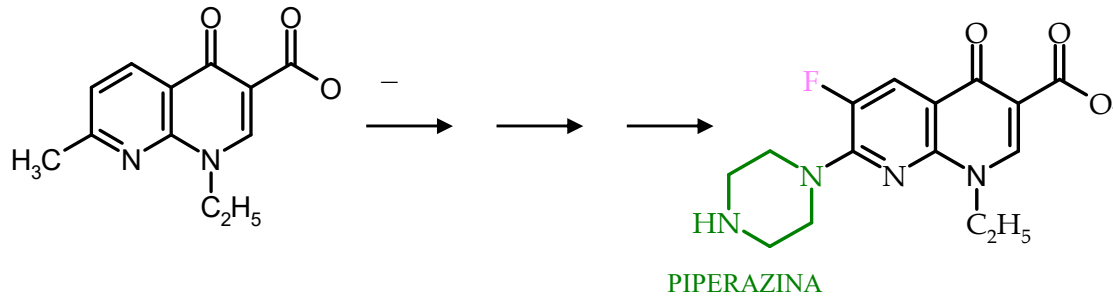
Blocco neuromuscolare

- si manifesta con tutti i farmaci, anche, per somm. locale intraperitoneale (neomicina)
- si caratterizza per inibizione della liberazione dell'acetilcolina a livello pre o postsinaptico
- Clinicamente può comparire depressione respiratoria, apnea, e miastenia



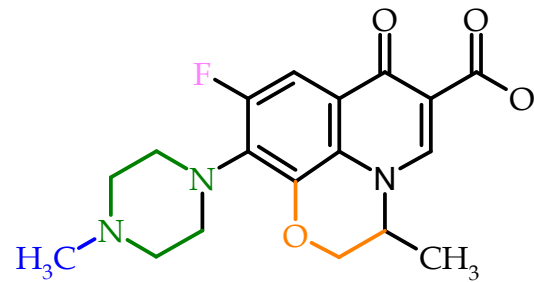
Intervento: somministrazione di calcio-gluconato e.v. + anticolinesterasici (prostigmina) + assistenza respiratoria

Chinoloni

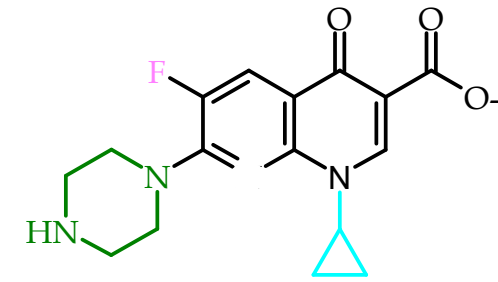


Ac. Nalidixico

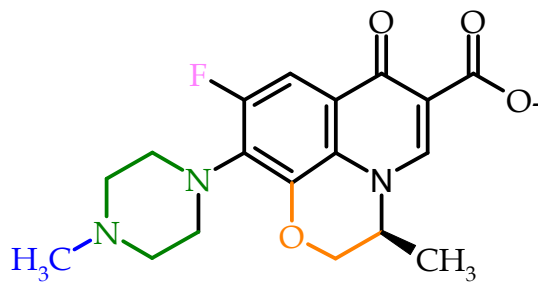
Norfloxacin



Ofloxacin



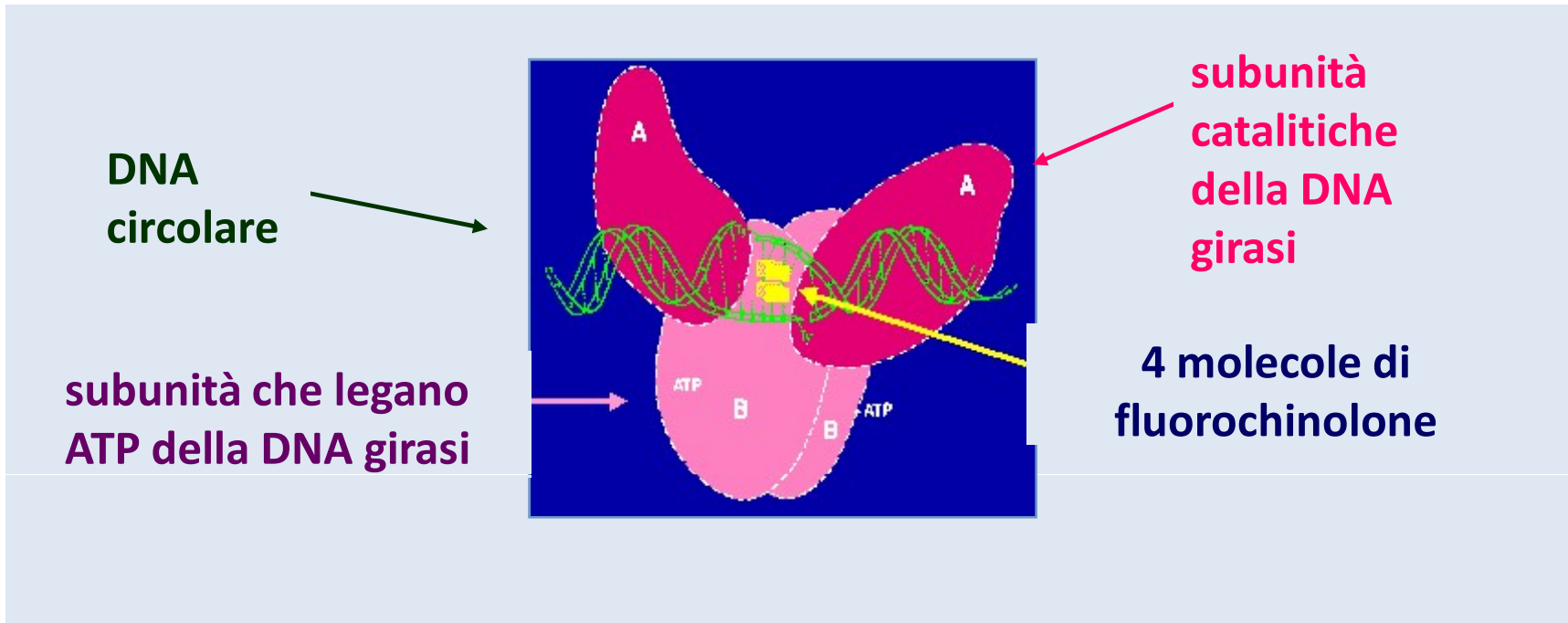
Ciprofloxacin



Levofloxacin

Sono antibiotici a struttura biciclica o triciclica il cui capostipite, ottenuto nel 1962 per via sintetica, è l'acido nalidixico.

Chinoloni



Inibiscono la sintesi del DNA batterico per azione su:

- Topoisomerasi II o DNA girasi (legame con subunità A) nei GRAM-
- Topoisomerasi IV nei GRAM+

Gli enzimi sono essenziali per il superavvolgimento dell'elica di DNA e per i fenomeni di riconfigurazione del genoma batterico

**I Generazione
Chinoloni urinari**

**Ac. Nalidixico
Cinoxacina
Ac. Pipedimico**

**II Generazione
Fluorochinoloni**

**Ciprofloxacina
Norfloxacina
Lomefloxacina
Rubrofloxacina
Sparfloxacina
Pefloxacina
Ofloxacina
Levofloxacina**

III Generazione

**Sparfloxacina
Gatifloxacina
Grepafloxacina**

IV Generazione

**Moxifloxacina
Gemifloxacina
Gatifloxacina
Trovafloxacina
Temafloxacina
Grepafloxacina**

Ritirate dal commercio

Ciprofloxacina, enoxacina, lomefloxacin, levofloxacina,
ofloxacin, pefloxacin:

- ✓ Molecole lipofile a basso pm
- ✓ Eccellente attività sui Gram– , moderata sui Gram +



Enterobacter, Pseudomonas Aeruginosa, Neisseria
meningitidis, Haemophilus, Campylobacter: MIC 1-2µg/ml

Anaerobi

Buona attività della moxifloxacin

Batteri atipici:

- Legionella pneumoniae
- Chlamydia
- Mycoplasma
- Ureoplasma urealyticum

Tutti i fluorochinoloni

Altri batteri:

- Mycobacterium tuberculosis, avium
- Bacillus anthracis

La resistenza batterica ai chinoloni è di tipo esclusivamente cromosomico

- 1. Mutazioni della DNA-girasi**
- 2. Impermeabilità batterica per modificazione delle porine**

Si è sviluppata nel mondo anche una resistenza mediata da plasmidi che si manifesta con a) utilizzo di proteine Onr che proteggono la DNA girasi dai farmaci, oppure b) varianti enzimatiche, acetiltransferasi, che modificano i farmaci (es. ciprofloxacina)

Proprietà farmacocinetiche dei fluorchinoloni

Farmaco	T _{1/2}	Biodisponibilità orale(%)	[F]pl max µg/mL	Dose OS (mg)	Eliminazione
Ciprofloxacina	3-5	70	2.4	500	renale
Gatifloxacina	8	98	3.4	400	renale
Gemifloxacina	8	70	1.6	320	Renale e non
Levofloxacina	5-7	95	5.7	500	renale
Lomefloxacina	8	95	2.8	400	renale
Moxifloxacina	9-10	>85	3.1	400	non renale
Norfloxacina	3.5-5	80	1.5	400	renale
Ofloxacina	5-7	95	2.9	400	renale

Levofloxacina, gemifloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina: emivita lunga 1 somm die

Indicazioni

- ❖ Infezioni urinarie
- ❖ Diarree batteriche (Shigella, Salmonella, E. Coli, Campylobacter):
no da C. difficile
- ❖ Uretriti e cerviciti da Clamidia (oxofloxacina); gonorrea
- ❖ Polmoniti, infezioni cutanee, tessuti molli-addominali, osteomielite
(tranne normofloxacina)
- ❖ Antrace

Indicazioni

Levofloxacin, gemifloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin:



chinoloni “respiratori” particolarmente attivi su Gram+ o agenti *atipi* (*clamidie, micoplasmi, legionelle*). La loro efficacia ne suggerisce sempre più l’utilizzo nelle infezioni delle vie aeree superiori, inferiori e polmoniti.

Effetti collaterali

Sono ben tollerati

- **Nausea, vomito, anoressia, diarrea**
- **Neurotossicità: Cefalea, vertigini, insonnia, cambiamenti di umore, allucinazioni, convulsioni (forse per legame del farmaco con il recettore GABA, AMPA, Kainato)**
- **Fotosensibilità: lomefloxacin, moxifloxacin**
- **Danni alle cartilagini in accrescimento o artropatia, mialgia**
- **Tendinite con rottura del tendine di Achille (anziani, soggetti in terapia steroidea o con IR)**

Effetti collaterali

Levofloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin possono provocare allungamento del tratto QT, da evitare in pazienti con:

- **Ipopotassiemia non corretta**
- **Antiarritmici di classe IA: chinidina, procainamide**
- **Antiarritmici di classe III: sotalolo, ibutilide, amiodarone**
- **altri farmaci che allungano il QT: es. eritromicina, TCA**

Associazioni utili

- **Polimixina e aminoglicosidi: azione sinergica su enterobatteri**
- **Beta-lattamine: si riduce la dose e il rischio di comparsa di ceppi R**
- **Alcalinizzanti urinari: favoriscono l'eliminazione e concentrazione urinaria**

Associazioni da evitare

- **Nitrofurantoina, cloramfenicolo: antagonismo**
- **Rifampicina: aumento biotrasformazione epatica**
- **Antiacidi: riduzione assorbimento gastroenterico**
- **Anticoagulanti orali: competizione legame con proteine plasm.**
- **Neurolettici: potenziamento neurotossicità**
- **Antiartmici: aumento rischio di cardiotoxicità fluorochinoloni**

Antibiotici in odontoiatria

Il cavo orale è colonizzato da più di 350 specie batteriche, in prevalenza anaerobi

<i>Streptococcus</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>mutans</i>• <i>sanguinis</i>• <i>Salivarius</i>• <i>milleri</i>	carie dentaria placca dentale (50%) saliva (50%) ascessi dentali
<i>Lactobacillus</i>	Colonizzatore secondario della carie, determina lesione, soprattutto, della dentina
<i>Prevotella intermedia e denticola</i>	
<i>Fusobacterium</i>	gengivite ulcerosa acuta
<i>Candida albicans</i>	
<i>Actinobacillus A (Gram-)</i>	Parodontite giovanile o rapidamente progressiva
<i>Actinomyces Israeli</i>	Carie della radice

Nella pratica clinica odontoiatrica si utilizzano in prevalenza:

- 1. Betalattamine, soprattutto Amoxicillina con o senza associazione agli inibitori delle betalattamasi**
- 2. Macrolidi, naturali o semisintetici**
- 3. Chinoloni di terza generazione: infezioni complesse, a flora mista, con rischio di contaminazione da parte di Gram- (pazienti anziani o immunodepressi)**

Le cefalosporine non sono farmaci elettivi per la loro ridotta attività nei confronti degli streptococchi e degli anaerobi

Le tetracicline sono poco utilizzate per:

- a. sviluppo di resistenza da parte degli streptococchi: riduzione utilizzo nelle infezioni acute**
- b. comparsa di effetti collaterali: colorazione e alterazione della consistenza/resistenza delle superfici dentali (si depositano nell'osso legando il calcio spt in fase di crescita: evitare la somm. in bambini di età < 12aa)**
- c. aumentato rischio di tossicità epatica**

La doxiciclina (a lunga durata d'azione) ha indicazione nel trattamento delle forme refrattarie di malattia periodontale

Effetti indesiderati

✓ **Nausea, vomito, diarrea, disfagia, irritazione esofagea**

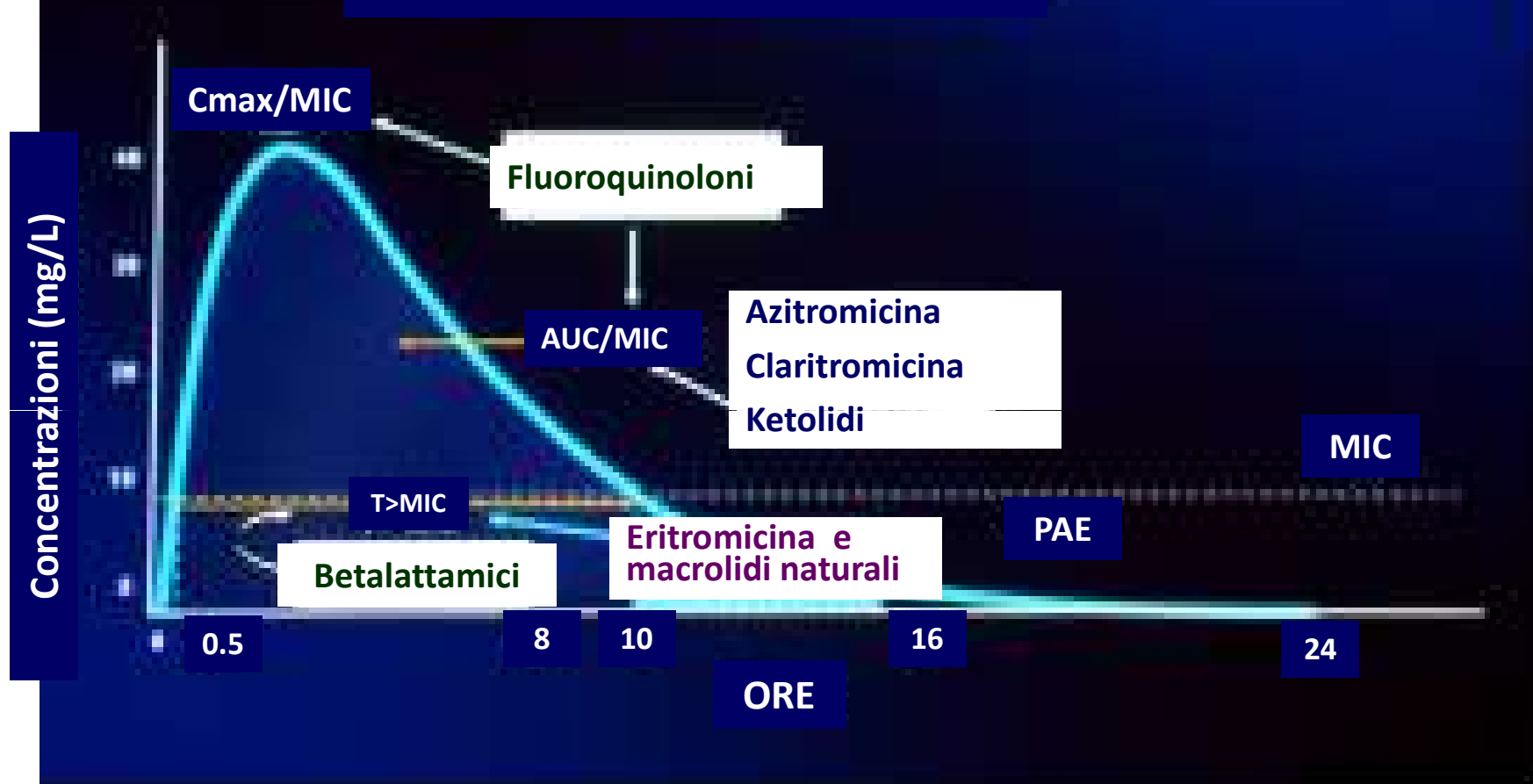
Rari:

✓ **epatotossicità, discrasie ematiche,**

✓ **ipersensibilità (rush-cutaneo, dermatite esfoliativa, orticaria, angioedema, pericarditi, anafilassi)**

Le tetracicline vanno usate con cautela in paziente con patologie epatiche e renali

PK-PD correlations



- Betalattamine e macrolidi richiedono tempi lunghi con $[F]$ superiori alla MIC
- Fluorchinoloni e macrolidi semisintetici: importante il rapporto AUC (o picco)/MIC

L'idrofilia delle betalattamine non permette di avere nei tessuti le stesse concentrazioni del plasma e/o dei liquidi interstiziali

I fluorchinoloni e i macrolidi sono lipofili, si accumulano nei tessuti e penetrano all'interno delle cellule

Indicazioni cliniche

- **Claritromicina 500 mg ogni 12 ore**
- **Azitromicina 500 mg 1 somm die**
- **Spiramicina 3 milioni di unità 2-3 volte al giorno**
- **Amoxicillina 1 gr ogni 8 ore**
- **Amoxicillina/Ac. Clavulanico 1 g ogni 12 ore**
- **Moxifloxacina 400 mg 1 somm die**

Antibiotici in gravidanza

Nota AIFA del 09/12/2015: antibiotici in gravidanza da usare se necessario

La maggior parte delle infezioni può essere trattata senza rischi

Vi è un ampio spettro di antibiotici utilizzabili con sicurezza e che sono efficaci per la maggior parte delle infezioni

Betalattamine

- ✓ Penicillina e cefalosporine sono, in generale, considerate innocue.
- ✓ Per batteri produttori di penicillinasi è possibile anche l'associazione con acido clavulanico.
- ✓ Aztreonam ed Imipenem sono off-label in quanto mancano studi sulla loro efficacia e tossicità in gravidanza.

Betalattamine

Indicazioni terapeutiche:

- ❖ febbre e iperpiressia
- ❖ coriamniosite
- ❖ litiasi biliare
- ❖ malattie croniche intestinali
- ❖ terapie odontoiatriche
- ❖ Rottura prematura delle membrane amniocoriale (PROM)
- ❖ vaginite



La clindamicina, indicata nel trattamento della coriamniosite è da utilizzare come seconda scelta se sono state inefficaci penicilline, cefalosporine e macrolidi

Amoxicillina e Ampicillina sono farmaci di prima scelta in gravidanza (dose: 1 gr/8 h)

Macrolidi

Da usare solo se necessari, valutando con attenzione il rapporto rischio/beneficio: possono causare stenosi ipertrofica del piloro nei neonati.

Effetto non evidenziato dall'utilizzo di **eritromicina**, che è pertanto, l'unico macrolide consigliato (dosi:30-50 mg/kg/die di in dosi suddivise, ogni 6-8 ore)

Cooper, William O. MD, MPH; Ray, Wayne A. PhD; Griffin, Marie R. MD, MPH. Prenatal Prescription of Macrolide Antibiotics and Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Obstetrics & Gynecology*: July 2002 - Volume 100 - Issue 1 - p 101–106

Glicopeptidi

Vancomicina, da usare nelle infezioni da **Stafilococco**, anche **meticillino-R** (500 mg ogni 6 ore oppure 1 gr ogni 12 ore per almeno 7gg)

Lincosamidi

❖ **Lincomicina** os: 500 mg ogni 6-8 ore a digiuno (1 ora prima o 2 ore dopo i pasti); ev. 600 mg ogni 12 ore

❖ **Clindamicina**: 600-1200 mg die, in 3-4 somministrazioni

Nitrofurani

Nitrofurantoina è sicura nel trattamento delle vie urinarie in gravidanza (dose: 50-100 mg da assumere 4 volte die)

Farmaci da evitare

Tetracicline

Sulfamidici

Aminoglicosidi

Cloramfenicolo

Chinoloni: i dati attuali non segnalano un loro chiaro effetto teratogeno, ma rimane qualche dubbio circa il loro utilizzo per l'accumulo nella cartilagini in accrescimento.

Terapia di alcune infezioni ginecologiche

Vaginite batterica

Si possono utilizzare i preparati topici, come:

- Clindamicina crema 2%: 1 applicazione per 5-7 giorni;
- Metronidazolo: gel 0.75% 1 applicazione per 5-7 giorni; oppure candele 500 mg 1 per 10 giorni



No indicata la somministrazione sistemica

Protocollo infezione da streptococco beta emolitico di tipo B

La società italiana di medicina perinatale raccomanda l'esecuzione di un esame culturale vaginale a tutte le gravide alla 36°-38° settimana di gestazione.

Se positivo bisognerebbe effettuare una profilassi antibiotica:

- ❖ In assenza di segni clinici di infezione conclamata somministrare Ampicillina 1 g per OS ogni 8 ore per 7 giorni;
- ❖ Per le donne ad alto rischio (minaccia di parto pretermine, febbre in travaglio): Ampicillina 2g ev/die, seguita da Ampicillina 1 g ev/ogni 4 ore fino all'espletamento del parto.
- ❖ **Da preferire taglio cesareo**

Grazie dell'attenzione