

CHEMIOTERAPICI ANTIMICROBICI



antibiotico: sostanza naturale prodotta da batteri o funghi in grado di inibire la crescita di altri microrganismi.

chemioterapico: sostanza ottenuta interamente per sintesi o semisintesi.

Classificazione degli antibiotici

Classificazione secondo il TIPO D'AZIONE

L'azione dell'antibiotico può essere:

- **batteriostatica**
- **battericida**

Antibiotico battericida

- Antibiotico che determina rapidamente la morte della cellula batterica
- Preferibile sempre, obbligatorio nelle infezioni gravi e nei pz. immunodepressi.

Antibiotico batteriostatico

- Antibiotico che si limita ad arrestare la moltiplicazione dei batteri senza causarne la morte
- Effetto terapeutico lento non usare nelle infezioni

gr

Battericidi

Beta-lattamici
Aminoglicosidi
Chinoloni e fluorochinoloni
Glicopeptidi
Rifamicine
Fosfomicina
Cotrimossazolo

Batteriostatici

Tetracicline
Cloramfenicolo
Macrolidi
Lincosamidi
Acido fusidico
Sulfamidici
Trimetoprim

Definizione di MIC e MBC

MIC (concentrazione minima inibente)

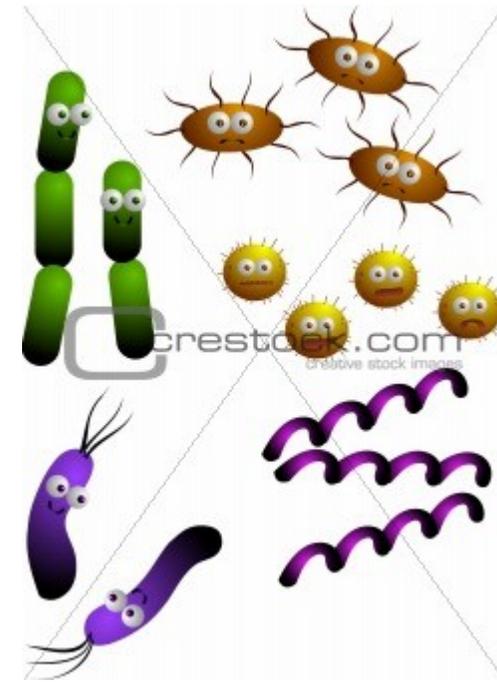
- Minima concentrazione d'antibiotico capace d'inibire visibilmente la crescita del 50% (MIC50) o 90% (MIC90) dei ceppi batterici testati

MBC (concentrazione minima battericida)

- Minima concentrazione d'antibiotico capace di uccidere il 100% dei ceppi batterici
- Richiesta solo in particolari situazioni (endocardite)

Classificazione secondo lo SPETTRO D'AZIONE

Più è ampio, maggiore è il numero di batteri che un antibiotico riesce a contrastare.



1. ampio: antibiotico attivo verso batteri Gram + e Gram -

2. medio: antibiotico attivo ad es. verso batteri Gram + e verso taluni Gram -

3. ristretto: la molecola è attiva ad es. solamente verso batteri Gram + o solo verso Gram -

Principali batteri

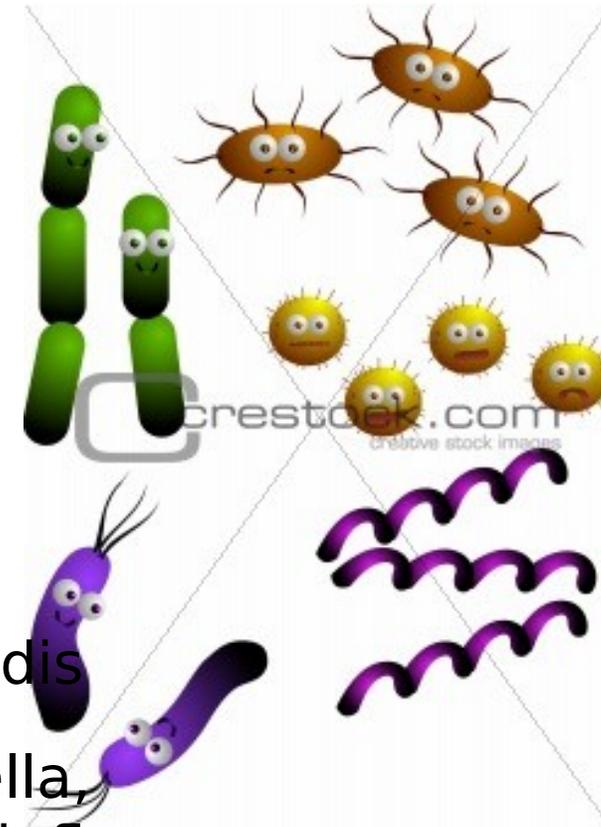
Gram positivi

- Cocchi: Staphylococcus; Streptococcus
- Bacilli: Corynebacterium; Clostridium; Listeria; Bacillus antracis

Gram negativi

- Cocchi: Neisseria gonorrhoeae e meningitidis
- Bacilli: Enterobacteriaceae (E. Coli, Shigella, Salmonella, Proteus); Haemophilus infl.; Bordetella Pertussis; Pseudomonas aeruginosa; Helicobacter Pylori; Vibrio Cholerae; Legionella pneumophila.....
- Spirochete: Treponema pallidum, Leptospira

Altri: Rickettsiae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Actinomyces, Pneumocystis



TOSSICITA' SELETTIVA

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



Classificazione in base al MECCANISMO D'AZIONE

Chinoloni

**Inibizione
DNA-girasi**

Sulfamidici, Trimetoprim

**Inibizione
competitiva
enzimi**

β -lattamici, Glicopeptidi

**Inibizione
sintesi parete
cellulare**

**Aminoglicosidi, Macrolidi,
Tetracicline, Amfenicoli**

**Inibizione
sintesi
proteica**

Rifamicine e analoghi

**Inibizione sintesi
RNA**

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 chemioter.
- 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

Es. insensibilità degli enterobatteri alla penicillina o dei batteri Gram negativi ai glicopeptidi

RESISTENZA ACQUISITA

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

Attività degli antibiotici

Tempo-dipendenti

Beta-lattamici
Glicopeptidi
Monobattamici
Macrolidi

Concentrazione -dipendenti

Aminoglicosidi
Fluorochinoloni
Azitromicina
Claritromicina

Correlazione PK/PD

Efficaci se si mantengono, per un tempo relativamente lungo, livelli in sede di infezione $>$ alla MIC

Efficaci se si raggiungono alte concentrazioni, anche se mantenute per un periodo di tempo relativam. breve

Efficacia degli antibiotici tempo-dipendenti

- $T > MIC$ - Il tempo durante il quale le concentrazioni plasmatiche si mantengono al di sopra della MIC del patogeno
- Prolungare al massimo il tempo di esposizione batterica all'antibiotico (plurifrazionamento posologico della dose giornaliera in base all'emivita del farmaco)
- Mantenimento dei livelli sierici sopra la MIC ($T > MIC$) per un tempo pari al 50-70% dell'intervallo tra le dosi (nel paziente critico 100%)

Efficacia degli antibiotici concentrazione-dipendente

- Progressivo incremento di attività antibatterica all'aumentare della concentrazione dell'antibiotico
- $C_{max}/MIC \geq 10$: per ottenere la risoluzione clinica e la eradicazione batterica in almeno l'80% dei casi

Combinazione di antibiotici:

- per ampliare lo spettro antibatterico per una terapia empirica o per il trattamento di infezioni polimicrobiche
- per prevenire la comparsa di microrganismi resistenti alla terapia
- per ottenere un effetto sinergico di uccisione

Antibiotici prevalentemente attivi su Gram +

Glicopeptidi

Macrolidi

Alcune penicilline (penicillina G,
isossazzolilpenicilline)

Alcune cefalosporine (I generazione)

Antibiotici prevalentemente attivi su Gram –

- Carbossipenicilline: carbenicillina, ticarcillina (**Clavucar**)
- Ureidopenicilline: azlocillina, mezlocillina, piperacillina
- Aztreonam (monobattami) (**Caystom**)
- Cefalosporine di III generazione: cefotaxime, ceftriaxone (**Axobat**), ceftazidima
- Aminoglicosidi
- Chinolonici I generazione (ac. Nalidixico, ac. Oxolinico, ac. Pipemidico (**Urotrattin**), cinoxacina)
- Fluorochinolonici II gen: Ciprofloxacina (**Ciproxin**), norfloxacina (**Norflox**)

Antibiotici prevalentemente attivi su Gram + e Gram –

Carbapenemi **Imipenem (*Tienam*)**, **Meropenem (*Merrem*)**, **Ertapenem (*Invanz*)**

Fluorochinoloni III e IV gen
Sulfamidici (chemioterapici)
Rifamicine

Antibiotici ad ampio spettro d'azione

Tetracicline

Amfenicoli (cloramfenicolo)

Classificazione delle penicilline

NATURALI

- Penicillina G (benzil-penicillina)
- Penicillina V (fenossimetil-penicillina)

SEMISINTETICHE

- Penicilline betalattamasi-resistenti

- Oxacillina (Penstapho)
- Cloxacillina
- Dicloxacillina
- Flucloxacina (Flucacid)
- Nafcillina (Nafcillin)

- Aminopenicilline

- Ampicillina (Amplital)
- Amoxicillina (Zimox)

- Carboxipenicilline

- Carbenicillina
- Ticarcillina (Clavucar, Timentin)

- Acilureidopenicilline

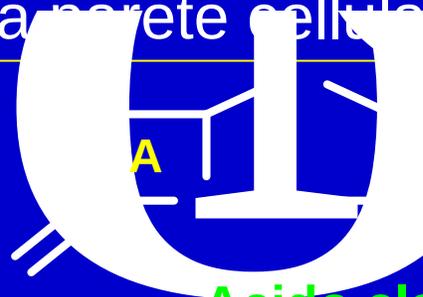
- Azlocillina
- Mezlocillina
- Piperacillina

Inibitori delle β -lattamasi batteriche

Privi di attività antibatterica propria, vengono associati a farmaci lattamici per impedire la loro distruzione

- **acido clavulanico**
- **sulbactam**
- **Tazobactam**
- **avibactam**

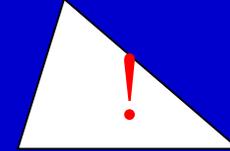
Si legano irreversibilmente alle β -lattamasi batteriche inattivandole e consentendo al farmaco associato di bloccare la sintesi della parete cellulare



Acido clavulanico
(Beta-lattamine)

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
- **disturbi gastrointestinali**;
- **disturbi della coagulazione**; si possono verificare in soggetti anziani
- **reazioni allergiche**; sono possibili reazioni allergiche di vario tipo e livello. Le reazioni più gravi possono culminare nello shock anafilattico.

CEFALOSPORINE

Cefalosporine di I generazione (Gram positivi)

Cefalosp. orali Cefalosp. parenterali

cefalexina, cefalotina,
cefaclor, cefaloridina,
cefadroxil, cefapirina,
cefatrizina, cefacetrile,
cefradina etc. cefazolina etc.

Cefalosporine di II generazione

cefoxitina, im ev Gram negativi
cefmetazolo, im, ev Gram negativi
cefotetan, im, ev Gram negativi
cefbuperazione,
cefoperazione, im, ev Gram positive e Gram
negativi
Cefuroxima os, prevalente su Gram negativi

Cefalosporine di III generazione (Gram negativi)

Sommin. orale Sommin. parenterale

Cefixime Cefotaxime
Ceftibuten Ceftizoxime
Cefprozil etc Latamoxef
Ceftazidime
Ceftriaxone etc

Cefalosporine di IV generazione

Cefepime im, ev Gram positivi e negativi

CEFALOSPORINE

Effetti collaterali:

- allergia (crociata con penicilline)
- diarrea
- superinfezioni
- alterazioni prove funzionalità epatica (AST, ALT fosfatasi alcalina) e renale (azotemia, creatininemia); tossicità renale;
- ipoprotrombinemia
- tromboflebiti dopo sommin. endovenosa
- squilibrio elettrolitico

Macrolidi

- Azitromicina: *Azitrocin, Ribotrex, Trozocina, Zitromax*
- Claritromicina: *Klacid, Macladin, Veclam*
- Eritromicina: *Eritrocina* (Eritromicina lozione acne)
- Troleandomicina: *Triocetin*

Somministrati per os

Eritromicina: acido labile [→]somm. in forma gastroprotetta o di estolato

Macrolidi

Effetti collaterali:

- diarrea, nausea, vomito e alterazioni gustative
- tromboflebiti per somministrazione ev di eritromicina
- eritromicina estolato: ittero colestatico
- prolungamento del tratto QT dell'ECG.

Aminoglicosidi (battericidi)

Streptomicina: Streptomicina solfato Bristol-Myers

- farmaco di I scelta nella TBC, IM o IV

Gentamicina: *Gentalyn*

Tobramicina: *Nebicina, Tobramicina IBI*

Amikacina: *Amicasil, Amikan*, attiva anche in caso di resistenze a gentamicina/tobramicina. Usata in TBC in caso di resistenza alla streptomicina

Netilmicina: *Nettacin*; attiva anche in caso di resistenze a gentamicina/tobramicina

Kanamicina

troppo tossici per via parenterale; uso topico per
superf. infette o ascessi; uso orale: non assorbiti a livello gastrointestinale
svolgono azione antibatterica locale

Neomicina

Aminoglicosidi

- **Effetti tossici:** sono dose-dipendenti e aumentano proporzionalmente con la durata del trattamento.

Comprendono:

- **ototossicità** danni uditivi e vestibolari con effetti irreversibili: vertigini, perdita dell'equilibrio, sordità
- **nefrotossicità** danno reversibile al termine del trattamento

Gravidanza: superano la placenta e passano nel latte.

Eccesso di dosaggio: paralisi muscolatura volontaria (effetto curaro simile)

Tetraciclina (batteriostatici)

Tetraciclina (*Ambramicina*);

Doxiciclina (*Bassado, Miraclin*);

Minociclina (*Minocin*);

Tetracicline

Effetti collaterali:

- nausea, vomito, anoressia, crampi addominali, diarrea
- sovrainfezioni (candidosi, in alcuni casi colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*)
- fotosensibilizzazione della cute

In gravidanza , durante l'allattamento e nel bambino:

- attraversano la placenta e passano nel latte: →
chelando il calcio possono depositarsi a livello delle ossa e dei denti in via di sviluppo (coloraz. denti giallo/brunastra irreversibile oppure inibizione reversibile della crescita delle ossa)

no a donne gravide e bambini fino a 10-12 anni.

Amfenicoli

Cloramfenicolo

Effetti indesiderati:

- ematologici (mielosoppressione reversibile potenzialm. letale)
- nausea, vomito, diarrea
- superinfezioni
- sindrome grigia: nel neonato, caratterizzata da vomito, ipotermia, collasso e morte.

Chinoloni (battericidi)

Fluorochinoloni

effetti collaterali:

- fotosensibilità, eritema cutaneo,
- effetti neurologici (cefalea, vertigini, depressione, sonnolenza o confusione mentale),
- artropatie (lesioni cistiche alle cartilagini in accrescimento)
- tendiniti nell'adulto (pericolo rottura tendini)
- Prolungamento dell'intervallo QT

Rifamicine

Effetti collaterali:

- secrezioni di colore arancio-rossastro (urine, feci, saliva, escreato e lacrime): effetto innocuo
- nausea, vomito, anoressia, crampi addominali

Interazioni farmacologiche per induzione di enz. microsomiali epatici aumentano la degradazione di alcuni farmaci. Tra questi:

- **Warfarin**: il farmaco può diminuire l'eff. anticoagulante del Warfarin

- **Contraccettivi orali**

- **Ketoconazolo** (chemioterapico)

Sulfonamidi

Sulfasalazina e sulfapiridina
sulfametazina, sulfametossidiazina
sulfametossipiridazina, sulfacloropiridazina
sulfametossazolo

Sulfasalazina (*Salazopyrin*): è un'associazione di sulfapiridina con acido salicilico utilizzata nelle malattie infiammatorie dell'intestino e come farmaco antiinfiammatorio.

Effetti collaterali sulfamidici:

- nausea, vomito, anoressia, diarrea (effetti lievi)
- Reazioni di ipersensibilità (febbre, eruzioni cutanee)
- Effetti neurologici (cefalea, vertigini, depressione, sonnolenza o confusione mentale)
- Disordini ematopoietici (anemia emolitica acuta, anemia aplastica, granulocitopenia, piastrinopenia)
- Calcoli a livello del tubulo renale con sulfadiazina e sulfatiazolo (poco solubili)