

CHEMIOTERAPICI ANTIMICROBICI

B-LATTAMINE (PENICILLINE, CEFALOSPORINE, CARBAPENEMI)

Le β -lattamine sono un gruppo di antibiotici sviluppati sul modello della penicillina, formati da un anello β lattamico (azetionone) fuso con un anello eterociclico. L'anello β lattamico deriva dalla ciclizzazione interna di un β aminoacido. Sono dotati di un meccanismo d'azione tempo-dipendente e di un elevato indice terapeutico.

Il loro meccanismo d'azione è costituito dall'inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete batterica, a livello della III fase, fuori dalla membrana cellulare, dove avviene un processo di transpeptidazione catalizzato dalle transpeptidasi o PBP, su cui agiscono le β lattamine, a cui si legano con un legame covalente (la fase I avviene nel citoplasma per sintetizzare l'uridina difosfato UDP-muramilpentapeptide e l'UDP-acetilglucosamina; la fase II vede il legame tra i due peptidi, il rilascio di uridina e la formazione di un polimero lineare). Tutti i batteri presentano le PBPs, con diverse affinità per le β lattamine.

- **MECCANISMI DI RESISTENZA:** 1- Produzione di β lattamasi (cromosomiche e extracromosomiche, come plasmidi e trasposoni); 2- impossibilità di accesso della β lattamina alla PBP per modificazioni della struttura recettoriale, alterazioni quantitative e qualitative del bersaglio; 3- impermeabilità delle porine di membrana (canali acquosi attraverso cui le β lattamine e gli altri antibiotici passano nella cellula batterica), soprattutto le porine OmpF e OmpC per i Gram -; 4- inattivazione per idrolisi del legame aminico β lattamico, con perdita dell'attività antibatterica.
- **FARMACODINAMICA:** Attività battericida tempo-dipendente ed elevato indice terapeutico (con assenza di tossicità primaria anche a dosi molto elevate). La velocità battericida ha una soglia di saturazione che coincide con 4 volte la MIC. L'efficacia clinica dipende dal $T > MIC$; nel paziente immunocompetente non critico deve essere superiore al 40% dell'intervallo tra le dosi, nel paziente immunocompromesso o critico, deve essere superiore all'80%, in infusione continua o prolungata.
- **INDICAZIONI:** per via orale sono indicate per patologie lievi delle vie urinarie, del tratto GI, delle alte vie respiratorie, riacutizzazioni di bronchite cronica, di cute e di tessuti molli; profilassi anti-streptococco per la malattia reumatica. Per via parenterale: polmonite nosocomiale comunitaria, setticemia, meningite batterica, infezioni ortopediche/intra-addominali/ostetrico-ginecologiche/urinarie complicate; profilassi delle complicanze infettive post chirurgiche (addominale, toracica, ginecologica, intracranica). Queste indicazioni, oltre che per le varie cefalosporine parenterali, valgono anche per Aztreonam e Carbapenemi.
- **REAZIONI AVVERSE:** reazioni anergiche anafilattoidi (eruzioni cutanee, orticaria, febbre, broncospasmo, vasculite, malattia da siero, ecc.); 70% dei casi esantema morbilliforme in pazienti trattati con amoxicillina e ampicillina nel corso di infezioni da Cytomegalovirus, EBV, o con Leucemia Linfatica Acuta; l'ipersensibilità si può mantenere anche in assenza di una precedente esposizione (ti tipo ambientale, alimentare, ingestione di muffe produttrici), può essere mite e di breve durata o bisogna richiedere l'interruzione della terapia e persistere per 1 o 2 settimane. In

caso di anafilassi severa si deve interdirne il futuro uso. Infine si può verificare ipersensibilità crociata con tutte le penicilline e le cefalosporine.

- FARMACOCINETICA: Essendo idrosolubili, diffondono nel liquido interstiziale. Hanno una cinetica lineare che non varia in funzione della dose o della via di somministrazione. Ricordiamo l'infusione continua negli immunocompromessi. La via parenterale garantisce maggiore concentrazione plasmatica e tissutale.
- INTERAZIONI:
 - 1- PROBENECID: riduce l'escrezione tubulare renale di penicilline e cefalosporine con un meccanismo competitivo.
 - 2- DERIVATI CEFEMICI: hanno un effetto disulfiram simile, imputabile al blocco dell'aldeide-deidrogenasi, con accumulo della tossica aldeide-acetaldeide; inoltre interferiscono con gli anticoagulanti dicumarolici come il Warfarin, riducendone competitivamente il legame con le proteine plasmatiche.
 - 3-AMINOGLUCOSIDI: incompatibilità fisico-chimica in vitro (i due farmaci non sono somministrabili nella stessa flebo), con inattivazione dell'aminoglicoside.

➤ PENICILLINE

Sono formate da un anello tiazolidinico + un anello β lattamico (i sostituenti dell'anello centrale determinano cambiamenti dello spettro e della farmacocinetica). Hanno un'emivita di 1-5 h.

CLASSIFICAZIONE

1. NATURALI: Farmaci di prima scelta per la sifilide, attivi su cocchi Gram+, Streptococchi, Neisserie. La **PENICILLINA G** è distrutta a pH gastrico (2) e viene somministrata in preparazioni depot intramuscolo sottoforma di **G-BENZATINA** e **G-PROCAINA**. La **PENICILLINA V** è meglio assorbita per os. Ampiamente distribuite in tutti i tessuti, non passano la BEE (tranne nei casi di infiammazione). Eliminazione per escrezione tubulare. Emivita di 30 minuti. Sono potenti induttori di β lattamasi.
2. ANTI-STAFILOCOCCICHE: (isossazoliche) Attive contro i Gram +, sono stabili in ambiente acido. Parzialmente assorbite per os (meglio a stomaco vuoto). Resistenti alle penicillasi. T/2 di 60-90 minuti. Sono: **OXACILLINA**, **CLOXACILLINA**, **DICLOXACILLINA**.
3. AMINOPENICILLINE: **AMPICILLINA**, attiva contro Shigella, somministrata per os (cibo ritarda). Eliminata per via biliare e renale. **AMOXICILLINA**, attiva contro Salmonella, somministrata per os, con escrezione renale. Emivita 80 minuti.
4. CARBOSSI E UREIDO-PENICILLINE: **CARBENICILLINA** e **TICARCILLINA** sono attive contro i Gram- (Pseudomonas) insieme agli aminoglicosidi. **MEZLOCCILINA** è attiva contro Klebsiella. **PIPERACILLINA** + TAZOBACTAM è anti-Pseudomonas ed ha lo spettro d'azione più ampio di tutte le penicilline (anche E. Fecalis).

SPETTRO D'AZIONE

1. RELATIVAMENTE RISTRETTO: Streptococchi A, C, G, Pneumococchi sensibili, Stafilococchi sensibili non produttori di penicillinasi, cocchi gram- (Neisseria con Penicillina G), bacilli Gram+ (Listeria, C. Diphtheriae, B. Antrax), cocchi gram+.
2. RISTRETTO: Cocchi gram+ soprattutto infezioni stafilococciche gravi da germi produttori di penicillinasi, eccetto stafilococchi meticillino resistenti (Aureus) ed Enterococchi. Ev.
3. AMPIO: Cocchi gram+(enterococco, streptococco, pneumococco), cocchi gram-, bacilli gram+(eccetto Nocardia), anaerobi gram+ (clostridium) e g-, Enterobatteri (Shigella, Salmonella), Treponema, Brucella, Bordetella, Vibrio, Gardnerella.

➤ CEFALOSPORINE

Formate da un anello β lattamico +acido D- α -aminoadipico. Hanno un'emivita media di 1-2h.

1. I GENERAZIONE: **CEFAZOLINA** (ev e im, alto legame proteico), **CEFALEXINA** (disponibile per via orale, escreta immodificata), **CEFADROXIL**. Sono attive su buona parte dei Gram+ (eccetto Enterococchi, S. Epidermidis e S. Aureus meticillino resistente) e su Anaerobi del cavo orale, eccetto B. Fragilis. Usate per la profilassi chirurgica.
2. II GENERAZIONE: leggermente più attive verso i Gram-. **CEFACTOR**(per os, H. Influenzae G- e M. Catarrhalis), **CEFPROZIL** (per os, E. Coli, Proteus, Klebsiella, responsabili di infezioni alle vie urinarie), **CEFUROXIME** (per os come estere cefuroxime axetil, H. Influenzae, N. Meningitidis, S. Pneumoniae G+, responsabili di meningite), **CEFOXITINA** (anaerobi e in parte B. Fragilis), **CEFOTETAN** (contro B. Fragilis e Bacteroides). Possibile ipotrombinemia per inibizione di vitamina K.
3. III GENERAZIONE: meno attive verso i G+ ma più attive verso le Enterobacteriacee. Superano la BEE e sono eliminate per via renale. **CEFPODOXIME PROXETIL** (per os, ha lo spettro più ampio della classe), **CEFOTAXIME** resistente alle β lattamasi, ha una buona attività verso i G+ e -. Emivita di 1 h), **CEFTRIAXONE** (emivita di 8 h, la più lunga; in 1-2 somministrazioni die è utilizzato per la meningite, in 1 somministrazione per la gonorrea), **CEFTAZIDIME** (Pseudomonas e altri g-).
4. IV GENERAZIONE: **CEFEPIME** (attiva contro Enterobacteriacee e Pseudomonas).
5. V GENERAZIONE: **CEFTOBIPROLO E CEFAROLINE**, ANTI-MRSA e S. Pneumoniae, hanno attività nel trattamento di polmoniti nosocomiali, cute e tessuti molli.

Nessuna cefalosporina è attiva contro S. Pneumoniae P3N resistente, S. Aureus meticillino resistente, Legionella Pneumophila, C. Difficile.

➤ CARBAPENEMICI

L'anello β lattamico lega un altro anello a 5 atomi, come quello delle penicilline, ma presenta un atomo di Carbonio al posto dello Zolfo. Sono farmaci che presentano il più ampio spettro d'azione tra le β lattamine. Sono attivi contro batteri aerobi e anaerobi, Streptococchi, Enterococchi, Enterobacteriacee. Contro lo Pseudomonas è efficace soprattutto l'AZTREONAM.

1. **IMIPENEM**: derivato della tienamicina, somministrato ev. Essendo eliminato dalle diidropeptidasi renali è somministrato con CILASTATINA. Eccellente contro Enterobacteriacee e Anaerobi, è utilizzato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie, ginecologiche, respiratorie, dei tessuti molli, dell'osso e per setticemie. È molto resistente all'idrolisi delle β lattamasi.
2. **MEROPENEM**: non richiede cilastatina.
3. **ERTAPENEM**: ha una lunga emivita, adatta alla monosomministrazione. Non è efficace per Pseudomonas.
4. **DORIPENEM**: migliore attività rispetto ai precedenti su Pseudomonas.
5. **AZTREONAM**: monobattamico, induce la formazione di strutture filamentose nei batteri. Somministrabile ev e im, ha un'emivita di 1.7 h (2g ogni 6 h), ridotta nei pazienti con IRC. È

un farmaco che presenta poca reattività crociata con altre β lattamine. NON è attivo sui G-ed è molto attivo su Pseudomonas e su Enterobacteriacee.

INIBITORI DELLE β LATTAMASI

Sono substrati di questi enzimi, capaci di legarli e di inibirli. Non hanno attività antibatterica e vengono usati in associazione ai chemioterapici.

1. ACIDO CLAVULANICO: inibitore suicida **irreversibile**. Disponibile sia per os (con AMOXICILLINA) che ev (con TICARCILLINA).
2. SULBACTAM: analogo dell'acido clavulanico, somministrabile per os, im, ev, con AMPICILLINA.
3. TAZOBACTAM: somministrato ev con PIPERACILLINA. La combinazione non aumenta la sensibilità per Pseudomonas, poiché la resistenza è dovuta ad una diminuita permeabilità della Piperacillina verso lo spazio periplasmatico e non alle β lattamasi cromosomiche del batterio.

MACROLIDI

Sono caratterizzati da un anello lattonico macrociclico (aglicone) a 14,15,16 atomi, a cui sono legati 1 o 2 zuccheri, di cui un aminozucchero. Sono farmaci lipofili e BATTERIOSTATICI, benchè possono essere battericidi ad altre concentrazioni. Nascono come alternativa alle penicilline in pazienti allergici, ed oggi sono farmaci di prima scelta in moltissime situazioni, specie le infezioni alle vie aeree acquisite in comunità. Si tratta di farmaci instabili in ambiente acido, con bassa disponibilità e intollerabilità gastroenterica. La tollerabilità e la stabilità è migliore per ROXITROMCINA, CLARITROMICINA, AZITROMICINA, sintetizzate successivamente. La loro azione batteriostatica si esplica attraverso l'inibizione della sintesi proteica, legandosi alla subunità 50S del ribosoma, in un batterio in replicazione. Essendo liposolubili, hanno un'ampia distribuzione. Sono metabolizzati dal CYP 3A, di cui sono anche inibitori. SPETTRO D'AZIONE: penetrano meglio nei GRAM+ e se il ph è alcalino (in quanto si avvicina al loro pKA, essendo basi, sono meno ionizzate, potendo così penetrare meglio nel batterio) lo spettro è definito ristretto. Sono attivi su: cocchi e bacilli gram+, cocchi gram + (Neisseriae), gram- (Haemophilus Infkuenzae, Legionella, Brucella, Chlamydiae, Ureoplasma, Micoplasmi). Non sono attivi su: Pseudomonas, Enterobacteriacee e Treponema, per motivi di resistenza. RESISTENZA: meccanismo di efflusso attivo ATP dipendente (più attivo su 14 e 15 atomi); inattivazione enzimatica per idrolisi dell'anello lattonico o fosforilazione e glicosilazione in C2; modificazione del sito di legame (meccanismo prevalente), con cambiamenti sia a carico del mRNA che delle proteine ribosomiali.

1. **ERITROMICINA**: 14 atomi; base debole a biodisponibilità variabile, per la labilità in ambiente acido è somministrata in compresse rivestite, quali lo stearato di eritromicina e l'estolato di eritromicina, che presentano una maggiore stabilità gastrica e aumentano le concentrazioni plasmatiche di eritromicina. Ha un'emivita di 2 h e viene eliminata attraverso la bile. In ambiente gastrico forma lo spirochetale (Capitolo del gastrointestinale l'azitromicina come MOTILIDE) che ha un'azione gastrocinetica (che può essere usato come procinetico nelle gastroparesi), per cui può essere utilizzata in applicazione topica associata a profarmaci per la protezione gastrica. È un farmaco utilizzato per le infezioni delle vie aeree, cute e tessuti molli, profilassi di endocardite batterica, sifilide primaria (in

pz allergici alle penicilline), Bordetella, Chlamydia, Terapia antidifterica come coadiuvante all'antitossina.

REAZIONI AVVERSE: crampi, nausea, vomito, diarrea, disfunzioni epatiche (se usati per più di 2 settimane), per cui va controllato l'uso in pz epatopatici e monitorate le transaminasi, broncospasmo, ototossicità. Regrediscono alla sospensione del farmaco. In pazienti con HIV rallenta l'assorbimento della ZIDOVUDINA, per cui è consigliabile spostare la somministrazione. INTERAZIONI: con tutti i farmaci metabolizzati dal CYP 3A (statine, omeprazolo, cabamazepina, fenitoina, morfina, warfarin, sildenafil, tacrolimus); digossina (aumentano le concentrazioni sieriche per un meccanismo non metabolico e bisogna monitorarne le concentrazioni); cisapride, terfenadina (antistaminico), pimozide (antipsicotico), sono metabolizzati dallo stesso citocromo e pertanto si ha un aumento dei livelli plasmatici, inoltre l'associazione è controindicata perché si verificano aritmie e allungamento del QT.

2. **CLARITROMICINA**: 14 atomi; derivato semisintetico dell'eritromicina con cui condivide farmacocinetica. E controindicata in gravidanza (insieme a **JOSAMICINA**) e in caso di insufficienza epatica. È particolarmente usata nell'eradicazione di H. Pylori e nelle infezioni da Micobatteri. T/2 di 3-4 ore che può arrivare anche a 7 h in quanto la cinetica del farmaco va incontro a saturazione ad alte dosi.
3. **AZITROMICINA**: 15 atomi; della classe degli azalidi, è derivata dall'inserimento di un atomo di azoto nell'anello lattonico dell'eritromicina A. Stabile a pH gastrico, ha le stesse caratteristiche dell'eritromicina, benchè presenta una maggiore attività sui gram- aerobi (Influenzae, Bordetella, Legionella). Le concentrazioni tissutali sono maggiori delle concentrazioni plasmatiche. INTERAZIONI: non mostra interferenze con i farmaci con cui interferiscono eritromicina e claritromicina. Non va co-somministrata con ANTIACIDI (perdita di efficacia) e con ERGOTAMINA (crisi di ergotismo). Controindicazione relativa è l'insufficienza epatica e renale. Si somministra per 3 giorni perché ha un effetto post antibiotico elevato; viene inoltre captata dai macrofagi e dai leucociti e rilasciata da questi siti di deposito in maniera rallentata. UTILIZZATA ANCHE PER LE RIACUTIZZAZIONI NEI PAZIENTI CON BPCO.
4. **ROXITROMICINA (14 atomi)-FLURITROMICINA (14 atomi)-JOSAMICINA (14 atomi)-SPIRAMICINA (16 atomi)**: indicazioni e controindicazioni simili agli altri macrolidi. Metabolismo epatico ed escrezione prevalentemente biliare. Ampio volume di distribuzione, penetrano poco nel liquor. Legame alle proteine plasmatiche dal 10 al 40% massimo. La Josamicina non va co-somministrata con TERFENDINA. La Spiramicina ha IMPIEGO ELETTIVO NELLA TOXOPLASMOSI IN GRAVIDANZA. La Roxitromicina non va associata ai derivati ergotaminici.

KETOLIDI

I ketolidi tra cui la **TELITROMICINA**, sono derivati dei macrolidi, con farmacocinetica simile, sviluppati per la terapia delle infezioni respiratorie. Presentano un anello macrociclolattonico a 14 atomi. Rispetto all'eritromicina, sono più stabili in ambiente acido, hanno maggiore attività sui ceppi eritromicino-resistenti ed evitano l'induzione di resistenza MLSB, hanno maggiore affinità di legame alla 50S e di conseguenza una maggiore attività sui cocchi gram +.

INDICAZIONI: Infezione da Pneumococchi resistenti ai macrolidi (causa di una grave epatotossicità). INTERAZIONI: inibisce il CYP 3A4 e non può essere co-somministrato con cisapride, derivati dell'ergot in grado di provocare ergotismo e grave vasocostrizione, terfenadina, astemizolo, statine, benzodiazepine, digossina, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus.

CONTROINDICAZIONI: Cardiopatici (come per i macrolidi possono allungare il QT). Ipersensibilità.
REAZIONI AVVERSE: come claritromicina e eritromicina, tranne epatotossicità.

LINCOSAMIDI

Le lincosamidi hanno spettro e meccanismo d'azione molto simili ai macrolidi. Non sono efficaci contro lo Streptococco di gruppo D. Nella pratica clinica le lincosamidi occupano una posizione molto simile a quella dei macrolidi, benchè la possibile comparsa di colite pseudomembranosa non li rende farmaci di prima scelta.

LINCOMICINA: (naturale) somministrata endovena, ha un assorbimento incompleto, un metabolismo epatico con formazione di metaboliti attivi, un'escrezione biliare. Non attraversa la BEE se intatta. Emivita di 5-6 h. E' idrosolubile e stabile alle variazioni di ph.

CLINDAMICINA: (sintetico) somministrata per os, ha un maggior assorbimento e una migliore efficacia, soprattutto sugli anaerobi. Emivita di 2-3 h.

INDICAZIONI: Simili ai macrolidi, ad eccezione della flora anaerobica. La clindamicina, da sola o in associazione ad un aminoglicoside viene indicata in: osteomielite-osteite diabetica, setticemie da anaerobi, Pneumocistis carinii del malato di AIDS, toxoplasmosi cerebrale, P. Falciparum pluriresistente, Chlamydia Trachomatis.

REAZIONI AVVERSE: Colite membranosa, diarrea (specie con Clindamicina), non per una tossicità intrinseca della molecola, ma per la possibilità di gravi alterazioni sull'omeostasi microbiologica dell'intestino. Clindamicina può provocare blocchi neuro-muscolari nel soggetto miastenico o se in associazione a farmaci miorilassanti.

AMINOGLUCOSIDI

Gli aminoglicosidi sono antibiotici caratterizzati da una rapida azione **BATTERICIDA** sulle specie aerobie gram-. Si tratta di farmaci costituiti da uno o più aminosuccheri legati con legame glucosidico a un esoso centrale (aminociclitolio). Gli aminoglicosidi penetrano nella cellula batterica attraverso dei canali porinici nello spazio periplasmico e successivamente attraversano la membrana citoplasmatica con un meccanismo di trasporto attivo, ossigeno-dipendente. Poiché le specie batteriche anaerobie obbligate non presentano tale tipo di trasporto, sono naturalmente resistenti. A questo punto si legano alla subunità 30S del ribosoma bloccando la sintesi proteica. Hanno attività battericida ad alte dosi, attività batteriostatica a basse dosi. Hanno un'attività concentrazione-dipendente ed esplicano un marcato effetto post-antibiotico (PAE) su specie gram + e gram- che risulta direttamente proporzionale alla concentrazione impiegata e quindi all'ampiezza del picco ematico. Sono pertanto indicati per la monosomministrazione giornaliera.

MECCANISMI DI RESISTENZA:

1. Mutazioni del ribosoma che possono conferire resistenza al batterio (particolarmente importante per Streptomicina verso M. Tuberculare, che ha un solo operone ribosomiale ed è in grado, a seguito di una singola mutazione, di esprimere una popolazione omogenea mutata. Rara la resistenza da parte di altri batteri con più operoni).
2. Pompe di efflusso.

3. Mutazioni dei canali porinici e dei canali ossigeno-dipendente.
4. Inattivazione enzimatica per fosforilazione, mediante la fosforilazione del gruppo ossidrilico 3' delle molecole sensibili, quindi non possibile per AMIKACINA e GENTAMICINA; inattivazione mediante acetilazione.
5. Formazione di biofilm (microambiente con ridotta concentrazione di ossigeno): concentrazioni sub-inibenti di aminoglicosidi stimolano la formazione di biofilm da parte di *P. Aeruginosa*.

INTERAZIONI: le β lattamine inattivano gli aminoglicosidi; pertanto non si possono preparare soluzioni contenenti entrambi gli antibiotici.

FARMACOCINETICA: solo somministrazione parenterale (im o ev). Hanno un volume di distribuzione uguale all'acqua extracellulare e NON entrano nelle cellule per via della loro natura polionica e per le loro dimensioni. Tuttavia passano la barriera placentare; attraversano il liquido pericardico e peritoneale; non raggiungono l'umor acqueo (si consiglia la somministrazione sottocongiuntivale); penetrano nell'apparato respiratorio (secondo alcuni Autori in alternativa potrebbero essere somministrati per aerosol); accumulo nella corticale renale fino a 20 volte la concentrazione sierica; vengono internalizzati nei tubuli renali, dove si legano a delle proteine, con conseguente perdita dell'attività sfingomielinasi, denaturazione organica cellulare e necrosi della cellula renale in seguito a tale fenomeno di accumulo. Hanno un'emivita di 2 h, un legame alle PP del 4%, non sono metabolizzati e hanno un'eliminazione renale. Le età estreme richiedono un aggiustamento della dose perché l'emivita di eliminazione è 2-3 volte più lunga; altrettanto si verifica negli anziani con alterazioni della clearance della creatinina. La monosomministrazione giornaliera dà la stessa efficacia ma minore tossicità rispetto alla duplice/triplice. NON è utilizzabile in caso di IRC, endocardite da Enterococco e nell'ustionato, data la potenziale tossicità. È pertanto fondamentale monitorare le concentrazioni plasmatiche.

SPETTRO: gram- aerobi e anaerobi facoltativi, stafilococchi ANCHE GRAM+ (NON enterococchi e streptococchi), Neisseriae e Haemophilus. PSEUDOMONAS. NO batteri anaerobi.

REAZIONI AVVERSE: hanno un ristretto indice terapeutico, con un rischio proporzionale alla durata del trattamento. Particolarmente frequente è la nefrotossicità: tutti, eccetto la streptomina, si accumulano a livello della corticale renale. L'accumulo tubulare extracellulare porta alla perdita del potere Na^+ ritentivo, con chiusura del nefrone con meccanismo reninico e quindi una temporanea insufficienza dell'emuntorio renale e conseguente accumulo del farmaco in circolo. Se il trattamento non dura più di 7-8 giorni si ha riparazione del danno, in quanto la tossicità è tempo-dipendente. Aumentano il rischio di nefrotossicità: età, sesso femminile, uso concomitante di farmaci nefrotossici. I calcio-antagonisti (**DILTIAZEM**) possono rallentare il danno nefrotossico. Altra reazione avversa è la ototossicità, la quale si può manifestare per lesione dei propriocettori del nervo acustico, spesso su base idiosincrasica, con un meccanismo dose e tempo dipendente. È secondaria all'alterazione della composizione elettrolitica dell'endolinfa, per danneggiamento diretto delle cellule della stria vascolare, che perdono la capacità di mantenerne un rapporto Na/K inverso a quello della perilinfa e del sangue; si accompagna di solito a stress ossidativo. Le lesioni, sia a carico del nervo acustico che vestibolare, sono costituite dalla degenerazione apoptotica delle cellule ciliate esterne del canale cocleare, delle cellule sensoriali, di macula, cupola e del labirinto posteriore. Possiamo infine avere un blocco neuromuscolare, frequente con gentamicina e streptomina, sia da inibizione presinaptica della liberazione di acetilcolina che ad un blocco del recettore postsinaptico. L'inibizione presinaptica è in relazione alla capacità degli aminoglicosidi di contrastare l'internalizzazione del calcio nella regione presinaptica neuronale, impedendo così un evento che precede necessariamente la liberazione di acetilcolina, questo effetto può essere prevenuto o revertito dall'aggiunta di calcio. Il blocco postsinaptico comporta un'alterata risposta all'acetilcolina. Il blocco è potenziato dai curari, dalla succinilcolina, dal magnesio, dalla tossina botulinica e nei pazienti affetti da miastenia. La paralisi si

evidenza solo a dosi molto elevate. Infine gli aminoglicosidi possono anche inibire la contrattilità miocardica e della muscolatura liscia vasale. Il trattamento con tali farmaci dura circa 7-10 giorni; dopo è necessario valutare la concentrazione del farmaco e la funzionalità renale.

STREPTOMICINA: primo aminoglicoside introdotto in terapia, funziona meglio a pH alcalino. Somministrata INTRAMUSCOLO, ha uno scarso assorbimento per os, un T/2 di 3 h circa che aumenta in caso di patologia renale, e un'eliminazione renale. Oltre alle tossicità di classe, possono verificarsi neuriti periferiche e reazioni cutanee, mentre rare sono le reazioni ematiche, osteomielitiche, articolari. Oggi è usata in trattamento di II o III linea in caso di TBC, ancora utilizzata per la peste, l'endocardite da *S. Viridans* e per la Tularemia.

GENTAMICINA: utilizzata in sinergismo con β lattamici. Ha una distribuzione tissutale limitata, scarso legame alle PP. A causa dell'elevata tossicità, l'uso per via parenterale è ristretto a *Pseudomonas* e *Klebsiella*, quando resistenti ad altri antibiotici. Le preparazioni per uso topico, come creme ed unguenti, vengono utilizzate per ulcere infette, piodermiti, escoriazioni e ustioni infette.

AMIKACINA: la maggiore efficacia antimicrobica è dovuta ad un'aumentata resistenza agli enzimi inattivanti: non subisce acetilazione e fosforilazione. È attiva su *S. Aureus* produttore di penicillinasi, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella* e *Acinetobacter*. La somministrazione per via endorachidea è indicata solo nei casi di meningite con persistenza microbica oltre le 48-72 h in corso di terapia parenterale. Indicazione per via endorachidea: meningite con persistenza batterica dopo 48 h di terapia parenterale; per via intraperitoneale: peritoniti diffuse.

NETILMICINA: ha minore sensibilità agli enzimi inattivanti e minore nefro e oto tossicità. Utilizzabile ev e im. Attiva su Gram+ e Gram-. Stesse indicazioni della Gentamicina, della quale sembrerebbe più efficace.

INDICAZIONI CLINICHE AMINOGLUCOSIDI: Infezioni gravi da g- (*Pseudomonas*), pielonefrite, setticemie, endocarditi (no in monosomministrazione giornaliera), patologie osteoarticolari e dell'apparato respiratorio, meningiti e patologie gastrointestinali. Spesso sono utilizzati in associazione a una β lattamina. **ELETTIVO NELLA PESTE PEDIATRICA E NELLA TULAREMIA.**

CHINOLONI/FLUOROCHINOLONI

Sono farmaci battericidi ad ampio spettro, con un meccanismo d'azione concentrazione-dipendente. Agiscono bloccando enzimi importanti per la replicazione, trascrizione, riparazione e soprattutto superavvolgimento del DNA batterico: interazione reversibile con DNA-girasi (bersaglio primario nei Gram-) e con le Topoisomerasi IV (bersaglio primario nei Gram+), inibendo in tal modo proliferazione e sopravvivenza del patogeno; blocco delle Topoisomerasi II (quelle delle cellule eucariotiche vengono bloccate a concentrazioni molto alte, mai raggiunte in terapia); alcuni possono legare i cationi per cui il Ca²⁺ ne diminuisce l'assorbimento.

FARMACODINAMICA: hanno un'azione dipendente dal picco ematico, una PAE direttamente proporzionale al picco. È dimostrato che per questo tipo di antibiotici è necessario ottenere un rapporto picco/MIC di almeno 10-12 per garantire la risoluzione clinica e l'eradicazione batteriologica. Pertanto è importante che queste molecole raggiungano livelli ematici e tissutali relativamente elevati anche se mantenuti per un periodo di tempo breve. Un ulteriore parametro farmacodinamico è la concentrazione che previene le mutazioni (MPC) che corrisponde alla concentrazione minima di farmaco che previene la selezione di cloni mutanti. MIC e MPC identificano due soglie di concentrazione antibiotica in corrispondenza delle quali la crescita batterica, rispettivamente sensibile e resistente, viene inibita e rappresentano anche i limiti della MSW, la "finestra di selezione dei mutanti", all'interno della quale, per concentrazioni persistenti di antibiotico, si selezionano unità mutanti potenzialmente resistenti.

MECCANISMI DI RESISTENZA:

- 1- Di origine cromosomica: MUTAZIONI DEL TARGET: è in genere multifasica perché necessita della mutazione del target primario (che in genere avviene prima), e poi dei secondari, pur conferendo un'elevata resistenza; ALTERAZIONI DELLA PERMEABILITÀ, per diminuzione della sintesi delle porine o sintesi di porine alterate, oppure per espressione o sovr'espressione di pompe di efflusso (meccanismo più importante);
- 2- Di origine plasmidica: espressione del gene *qepA* (quinolone efflux pump A), che codifica per una pompa che agisce come una pompa di efflusso protonica; Produzione di un enzima acetiltrasferasi inattivante; espressione della proteina *QnrA* (quinolone resistance) che protegge la DNA-girasi, legandola con elevata affinità e sottraendola all'antibiotico.

Attualmente il 20% dei ceppi di *Pseudomonas* è multiresistente e il 18% dei ceppi di *E. Coli*.

FARMACOCINETICA: biodisponibilità orale completa; elevata diffusione tissutale. Il volume apparente di distribuzione è maggiore dell'acqua corporea totale, a conferma della penetrazione INTRACELLULARE. Picco ematico dopo 1-3 h. Emivita differente a seconda della classe, è tuttavia compatibile con la mono o al massimo doppia somministrazione giornaliera, e va dalle 5 alle 10 h. Hanno un'elevata liposolubilità, un alto pKa (a pH fisiologico sono in stato non ionizzato), scarso legame farmaco-proteico; accumulo in numerosi tessuti con concentrazioni superiori a quelle plasmatiche, ma non richiedono aggiustamenti posologici nell'anziano. Sono eliminati per: escrezione biliare, escrezione renale per secrezione tubulare, metabolismo epatico (il metabolismo di fase I porta alle interazioni farmacodinamiche).

INTERAZIONI:

- 1- Riduzione dell'assorbimento dei chinoloni con: antiacidi (da assumere almeno 2 h dopo); preparazioni contenenti Zn/Fe/Ca²⁺; latte e derivati (con **norfloxacina** e **ciprofloxacina** per la presenza di Ca²⁺); H₂ antagonisti (cimetidina e ranitidina) ne riducono la biodisponibilità per innalzamento del pH gastrico, inibiscono gli isoenzimi CYP, interferiscono con la secrezione renale, determinando un innalzamento dell'AUC e una diminuzione della clearance.
- 2- Inibiscono il CYP1A2, determinando elevati livelli di metilxantine, aumento del picco della teofillina, in particolare con acido **pipemidico**, **enoxacina** (aumento di AUC > 40%) e **ciprofloxacina** (aumento di AUC < 40%).
- 3- Chinoloni + warfarin aumentano il rischio di sanguinamento. È un evento raro, più frequente negli anziani.

REAZIONI AVVERSE: sono farmaci in linea generale ben tollerati e le reazioni avverse sono lievi o reversibili.

- 1-GASTROINTESTINALI: la più frequente, si presenta con nausea, vomito, diarrea, lieve e reversibile aumento delle transaminasi;
- 2- SNC: cefalea, vertigini, confusione, insonnia; raramente compare un effetto convulsivante per interazione con i recettori NMDA (più frequente con quelli di II e III generazione) e interazione inibente con il GABA-A (norfloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina), se con concomitante assunzione di FANS.
- 3- FOTOSENSIBILITÀ
- 4-REAZIONI IMMUNOMEDIATE: rash, eritema, orticaria.
- 5-ALLUNGAMENTO DEL Q-T: probabilmente correlato all'interferenza con il magnesio, compaiono torsioni di punta.
- 6-Tendiniti e rotture tendinee spontanee (raro).
- 7-NEFROTOSSICITÀ: per ridotta solubilità e formazione di cristalli e precipitati aghiformi.

- **I GENERAZIONE:** **ACIDO NALIDIXICO, CINOXACINA** (poco Gram+), **ACIDO OXOLINICO:** antisettici urinari delle basse vie urinarie (cistite e uretrite) da patogeni G-; hanno uno spettro limitato, scarsa distribuzione tissutale ed elevata concentrazione nelle urine (Acido oxolinico e acido nalidixico hanno eliminazione e riassorbimento renale). Non sono efficaci su Pseudomonas, cocchi G+, anaerobi. L'acido nalidixico può falsificare il test per la glicosuria; è metabolizzato a livello epatico in un metabolita attivo, l'acido idrossinalidixico. Il probenecid ne aumenta le concentrazioni ematiche. È controindicato in neonati (ipertensione endocranica, tensione della fontanella, vomito ed edema della papilla retinica, legati ad irritazione tossica dei plessi corioidei), in gravidanza, in soggetti con insufficienza epatica e renale, in caso di Parkinson, epilessia, ipersensibilità. Come gli altri farmaci della classe, provoca disturbi visivi reversibili, come diplopia, fotofobia e allucinazioni.
- **II GENERAZIONE:** **ACIDO PIROMIDICO, ACIDO PIPEMIDICO.** L'acido pipemidico ha una struttura piperazinica sul C7 e, poiché la piperazina aumenta la lipofilità, ha una distribuzione tissutale migliore. Agisce contro i G-, ma ha anche attività contro Pseudomonas e G+. potenzia l'attività della teofillina (che agisce sul recettore α_1 dell'adenosina).
- **III GENERAZIONE (short acting o FLUOROCHINOLONI)**
 - 1- **NORFLOXACINA:** primo fluorochinolone, ha un'emivita di 4 h, ampia distribuzione tissutale (prostata) e placentare, metabolizzazione epatica, eliminazione renale ed epatica. Ampio spettro G+, G-, attiva su Pseudomonas e Serratia. Utilizzata per infezioni ad alte e basse vie urinarie e infezioni intestinali.
 - 2-**OFLOXACINA:** emivita di 7-8 h, ha un'ottima distribuzione tissutale, anche in tessuti poco vascolarizzati (osso, liquor) e supera la barriera placentare. Ha una tossicità basata sulla farmacoinibizione per blocco dei citocromi. Presenta attività su M. Tuberculosis-Avium-Leprae, Mycoplasma, Chlamydia, Ureoplasma.
 - 3-**CIPROFLOXACINA:** è un farmaco inibitore di CYP e il ciclopropano legato all'azoto ne determina una migliore attività antimicrobica. Ha attività anti G-, in particolare Pseudomonas, in pz con fibrosi cistica e nelle infezioni comunitarie; impiegata nel trattamento della lebbra. Ben assorbita per os, ha un'emivita di 4-5 h, scarso legame alle PP. Alto volume di distribuzione ed elevata penetrazione nei tessuti (con possibile accumulo), in particolare nei respiratorio, tessuto osseo, articolare, urogenitale (Gonorrea). Inibisce il metabolismo epatico di teofillina e warfarin.
 - 4-**PEFLOXACINA:** emivita di 10-12 h che aumenta nell'insufficienza epatica. Non ha un'escrezione renale quindi si può usare nei pz con IR, in quanto presenta metabolizzazione epatica.
 - 5-**LOMEFLOXACINA:** è un chinolone difluorato e interferisce con molte proteine di adesione del patogeno. È ad ampio spettro (stafilococchi).
 - 6-**LEVOFLOXACINA:** ben assorbita per os (no influenza cibo), ha un alto volume di distribuzione con rapido raggiungimenti di altri livelli ematici e tissutali. Eliminata in maniera immodificata con urine e feci. Scarso legame alle PP. T/2 di 6h. Aumenta l'emivita della Ciclosporina. Ridurre la dose in caso di IR. Simile alla ciprofloxacina per quanto riguarda lo spettro d'azione.
- **III GENERAZIONE (long acting): SPARFLOXACINA,** ampio spettro e lunga emivita. Attiva su G+ e G-. presenta una grave tossicità, basata sulla fotosensibilizzazione e la comparsa della Sindrome di Lyell, a causa della presenza di un doppio Fluoro.
- **IV GENERAZIONE:** lunga emivita plasmatica, buona distribuzione tissutale, ampio spettro (G+ e pneumococchi). Molti presentano tre Fluori e sono fototossici. **MOXIFLOXACINA:** primo farmaco selettivo per le polmoniti acquisite in comunità da patogeni G+; emivita 14-18 h. Può essere usata in II e III scelta nella tubercolosi. Ha un metabolismo epatico senza coinvolgimento del CYP450, pertanto non dà interazioni farmacologiche di rilievo. NON dà reazioni fototossiche. Dosi elevate comportano un allungamento del Q-T ed è quindi controindicata la co-somministrazione con

antiaritmici di classe IA e III, neurolettici, antidepressivi triciclici. Non è necessario aggiustamento posologico in pz anziani o in caso di insufficienza renale o epatica.

SONO TUTTI CONTROINDICATI IN PEDIATRIA PER POTENZIALE CONDROTOSSICITA': si accumula nelle cartilagini d'accrescimento determinando un blocco della crescita.

GLICOPEPTIDI

Sono farmaci con uno spettro d'azione Gram+ e attività battericida tempo-dipendente, con effetto post antibiotico (PAE).

FARMACODINAMICA: inibiscono la sintesi del polimero mureinico della parete cellulare procariotica tramite la formazione di un complesso molecolare ad alta affinità tra il sito recettoriale glicopeptidico (aglicone) e il dimero D-alaninico terminale del peptidoglicano. In tal modo viene ad essere impedita, per ingombro sterico, la funzione transglicosilasi mediante la quale i precursori vengono legati al polimero peptidoglicanico nascente della parete cellulare, ed è impedita la funzione transpeptidasi parietale, che completa la sintesi della parete batterica. Si aggiunge poi l'attivazione per neo-induzione di idrolasi parietali e batteriolisi per shock osmotico della cellula batterica. La specificità del meccanismo d'azione spiega l'assenza di resistenza crociata con β lattamine. NON sono assorbiti per os.

VANCOMICINA: ha uno spettro d'azione diretto contro i G+, quali S. Aureus/Epidermidis anche meticillino resistenti, St. Pyogenes/Viridans/Pneumoniae, Enterococchi, Clostridi.

RESISTENZE: alterazioni del dimero di D-alanina che non può più essere legato al glicopeptide (fenotipi individuati: Van A-B-C, che conferiscono resistenza sia a Vancomicina che a Teicoplanina). Resistenze particolarmente importanti sono quelle di E. Faecalis ed E. Faecium, già resistenti a molti antibiotici e di solito trattati con un aminoglicoside come Gentamicina o Streptomicina insieme con un inibitore della sintesi della parete cellulare; oggi giorno tuttavia esistono ceppi resistenti sia a aminoglicosidi sia a glicopeptidi.

FARMACOCINETICA: somministrati EV (la im è dolorosa), hanno un'eliminazione renale (nei pz con IR il farmaco deve essere ridotto o allungato negli intervalli di somministrazione). Nel trattamento della colite pseudomembranosa da C. Difficile, la vancomicina deve essere utilizzata in capsule per orale.

INDICAZIONI: infezioni da cocci G+ in pz resistenti a penicilline e cefalosporine o in pz allergici alle β lattamine (la vancomicina è comunque meno rapidamente battericida rispetto a qualsiasi β lattamico antistafilococcico e pertanto può essere clinicamente meno efficace), endocarditi enterococciche (VANCOMICINA + AMINOGLUCOSIDE), meningiti da batteri sensibili che non rispondono a terapia endovena (GLICOPEPTIDI INTRATECALI).

REAZIONI AVVERSE: sordità, preceduta da tinnito e ipoacusia alle alte frequenze, è irreversibile e dose-dipendente; nefrotossicità; sindrome dell'uomo rosso, per infusione troppo rapida si libera istamina e compaiono tachicardia, edema, prurito al volto, al collo e al torace, possibile shock; aumento della frequenza in somministrazione contemporanea con ANESTETICI; tromboflebite in sede di infusione, neutropenia, eosinofilia, e reazioni cutanee. Da evitare associazioni con farmaci oto e nefrotossici (aminoglicosidi, cis-platino, anfotericina B, bacitracina).

TEICOPLANINA: spettro d'azione diretto contro i Gram+ (eccetto enterococchi) come Vancomicina, Listeria Monocytogenes, Corinebacterium.

FARMACOCINETICA: simile alla Vancomicina, è somministrabile ev o im lentamente (può essere somministrata ev rapidamente). Ha le stesse indicazioni della Vancomicina. Le reazioni avverse

comprendono: minore nefro e ototossicità rispetto alla vancomicina, flebite in sede di infusione, non dà sindrome dell'uomo rosso.

NUOVI GLICOPEPTIDI: DALBAVANCINA, ORITAVANCINA, TELAVANCINA. La Dalbavancina è stata approvata in Italia. È un lipoglicopeptide derivato di un analogo naturale della teicoplanina, con un ampio spettro d'azione, comprendente G+, anche S. Aureus e S. Epidermidis meticillino-resistenti. Ha una lunga emivita, circa di 370h, ed è approvata per il trattamento di infezioni curanee e dei tessuti molli. La Telavancina è indicata nel trattamento di adulti con polmonite batterica nosocomiale.

LIPOPEPTIDI

DAPTOMICINA: la sua attività è rivolta a cocchi G+. Il suo impiego è attualmente approvato per il trattamento delle batteriemie da S. Aureus, compresa l'endocardite, e delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli da G+. Inibisce la sintesi proteica legandosi alle membrane cellulari insieme al Ca²⁺, con una rapida modificazione del potenziale di membrana; ciò induce depolarizzazione e formazione di canali di efflusso di K+, con arresto della sintesi proteica e morte cellulare. È somministrata ev, con un'emivita di 7-9 h. Non va somministrata in pz in trattamento con statine, potendo causare miopatie.

AMFENICOLI

CLORAMFENICOLO E TIAMFENICOLO: il Cloramfenicolo è utilizzato attualmente sono in aree geografiche sottosviluppate, a causa della possibile insorgenza di anemia aplastica, oppure si utilizza un suo analogo, il tiamfenicolo.

FARMACODINAMICA: hanno attività batteriostatica, esplicata attraverso un legame altamente specifico e reversibile alla subunità 50S; risulta così inibita l'attività peptidil-transferasica sul t-RNA in formazione. Hanno un ampio spettro, agendo su G+ e G-, insieme a Rickettsie, Mycoplasmi, Chlamydie.

RESISTENZE: produzione di acetil-transferasi (più frequente), che inattiva il CAF; produzione di nitroreductasi che trasforma il NO₂ in NH₂, sprovvisto di proprietà antibiotica; ridotto trasporto attraverso la membrana plasmatica; alterazione dei siti di legame alla subunità 50S.

FARMACOCINETICA: somministrati per os, diffondono facilmente nei tessuti, superando la BEE, l'oculare e la placentare. Il CAF immodificato, è escreto per filtrazione glomerulare, mentre la parte glicuronata è escreta per secrezione tubulare; il TAF non viene glicuronato ed è eliminato per filtrazione glomerulare.

INDICAZIONI: infezioni sistemiche da Salmonella Typhi; meningiti batteriche da Neisseria M., S. Pneumoniae, H. Influenzae; infezioni da Rickettsie; infezioni da anaerobi come Bacteroides in cavità pelvica e ascessi cerebrali.

REAZIONI AVVERSE: anemia ipocromica, sia per CAF che TAF, dose-dipendente reversibile, per inibizione ferro-chetulasi, secondario all'interazione del farmaco con la subunità 70S mitocondriale delle cellule eucariotiche. Anemia aplastica o pancitopenia da CAF, con decorso irreversibile e imprevedibile, pertanto è necessario il trapianto di midollo. Sindrome grigia del neonato: letale nel 40% dei casi per accumulo del CAF nel sangue e tessuti e quindi inibizione della sintesi proteica a livello mitondriale; neurite ottica.

INTERAZIONI: il CAF ha proprietà inibitoria nei confronti del CYP450 e può alterare di anticoagulanti, sulfaminuree e anticonvulsivanti, facendone aumentare la farmacocinetica.

CONTROINDICAZIONI: neonati prematuri per inattività della glucurono-coniugazione; insufficienza

midollare; ipersensibilità.

TETRACICLINE

Traggono il loro nome dalla struttura chimica, formata da quattro anelli condensati a 6 atomi di C, con una o più sostituzioni che ne caratterizzano anche la stabilità al pH. Sono farmaci che agiscono legando in maniera reversibile la subunità 30S ribosomiale, interferendo sul sito accettore con il legame del t-RNA-aa, che si traduce in un'interferenza con la sintesi proteica batterica. Presentano attività battericida concentrazione-dipendente. Si tratta di farmaco ad AMPIO SPETTRO, diretti verso i G+ e G- anaerobi, Amebe, Rickettsie, Spirochete (Treponema), Chlamydia, Mycoplasma Pneumoniae. Non sono attive contro i miceti e la resistenza è data da plasmidi che codificano per pompe di efflusso. Attualmente la comparsa di ceppi resistenti ne ha limitato notevolmente l'uso.

FARMACOCINETICA: Somministrati per os, devono essere assunte almeno un paio d'ore prima e dopo i pasti e, poiché sono in grado di formare complessi insolubili con calcio, alluminio, ferro e magnesio, deve essere evitata l'assunzione contemporanea di latte, latticini, antiacidi e lassativi a base di magnesio. Per ev sono disponibili ossitetraciclina, tigeciclina (solo ev), doxiciclina, minociclina. Possono anche somministrate per uso topico dermatologico e oftalmologico. Sono ben assorbite in: osso, occhio, fegato, milza, prostata, tratto genito-urinario, latte e placenta. In base all'emivita sono distinte in:

- **I GENERAZIONE:** breve emivita (6-12 h), quali **TETRACICLINA**, **OSSITETRACICLINA**, **CLORTETRACICLINA**.
- **II GENERAZIONE:** media emivita (12 h), quali **DEMECLOCICLINA** e **METACICLINA**.
- **III GENERAZIONE:** lunga emivita (12-18 h), quali **DOXICICLINA** e **MINOCICLINA**.

INDICAZIONI: H. Pylori, Malattia di Lyme (Borreliosa), Febbre Q, Febbre Emorragica delle Montagne Rocciose (Rickettsie), polmoniti atipiche (da mycoplasma e chlamydie), Brucellosi (**DOXICICLINA+RIFAMPICINA** per 6 settimane), Lebbra, Entameba H., Plasmodium (PROTOZOI).

REAZIONI AVVERSE: rallentamenti e malformazioni nella crescita ossea e colorazione bruna dei denti (controindicata nei bambini), malformazione fetale (controindicata in gravidanza), leucopenia, nefrotossicità ed epatotossicità, ipersensibilità e fotosensibilizzazione, tossicità vestibolare e del SNC (MINOCICLINA).

INTERAZIONI: latte, latticini, antiacidi, lassativi, colestipolo e colestiramina riducono l'assorbimento delle tetracicline. Tali farmaci, in particolare la **DOXACICLINA**, NON debbono essere somministrati con warfarin e analoghi perché deprimono l'attività protrombinica e ne potenziano l'effetto.

RIFAMICINE

Sono farmaci ad ampio spettro, diretti contro G+ sia aerobi che anaerobi, G-, M. Tuberculosis e Lepae. Dotate di azione BATTERICIDA, inibiscono la biosintesi del DNA batterico, interferendo con l'RNA-polimerasi-DNA-dipendente batterico.

MECCANISMI DI RESISTENZA: mutazione del gene che codifica per la subunità β dell'RNA-polimerasi batterica. La resistenza alla rifampicina è molto rapida se usate in monoterapia.

- **RIFAMPICINA:** somministrata per os/ev, presenta un metabolismo epatico con DESACETILAZIONE e formazione di 25-O-desacetil-rifampicina. Ha una buona distribuzione e una buona lipofilità quindi penetra anche nel SNC. Eliminata per via biliare e in minima parte per via renale. Presenta un buon PAE verso M. Tuberculosis. Essendo un potente induttore del CYP3A4, aumenta il metabolismo di contraccettivi orali, anticoagulanti, anticonvulsivanti, ipoglicemizzanti, broncodilatatori, immunosoppressori, ecc. INDICAZIONI: Tuberculosis polmonare ed extrapolmonare (in associazione con almeno altri due farmaci tra isoniazide, pirazinamide, etambutolo, streptomina), Lebbra (+dapsona e clofazimina); in monoterapia è utilizzata per la profilassi della meningite meningococcica o meningite da H. Influenzae di tipo B. REAZIONI AVVERSE: disturbi gastrointestinali, epatotossicità (se associata ad ISONIAZIDE), sintomatologia simil-influenzale, colorazione rossastra della cornea e dei liquidi corporei e indumenti.
- **RIFABUTINA:** dotata di attività battericida maggiore nei confronti di M. Tuberculosis e Avium, è stata approvata negli USA per la profilassi/terapia della malattia da M. Avium Complex nei malati di AIDS, in combinazione con claritromicina o azitromicina, clofazimina e/o un chinolone ed etambutolo. È di prima scelta nel trattamento dei pz con TBC + HIV, in trattamento con antiretrovirali. È anche utilizzata nella terapia di salvataggio da H. Pylori: RIFABUTINA+AMOXICILLINA+PPI. REAZIONI AVVERSE: come sopra + uveite.
- **RIFAPENTINA:** fase di mantenimento anti-tubercolare, in pz non-HIV+ISONIAZIDE con tuberculosis non cavitaria in fase di mantenimento e che presenti un escreato negativo dopo i primi due mesi di trattamento antitubercolare. Non è consigliabile nei bambini sotto i 12 anni, in gravidanza, allattamento e in px con malattia extrapolmonare. REAZIONI AVVERSE: iperuricemia, incremento degli enzimi epatici, neutropenia.
- **RIFAMICINA SV:** impiegata nel trattamento locale di ustioni, ulcere, infezioni chirurgiche (instillazione).
- **RIFAXIMINA:** enterocoliti, iperammoniemia da encefalopatia epatica.
- **RIFALAZIL:** in corso di valutazione per infezioni da Chlamydia.

SULFAMIDICI

Sono farmaci BATTERIOSTATICI che competono con l'acido para-aminobenzoico, il substrato essenziale con cui i microrganismi sintetizzano l'acido folico, necessario per la sintesi di purine, pirimidine e aa, i precursori di DNA e RNA. La tossicità è pertanto selettiva in quanto le cellule eucariotiche non sono in grado di sintetizzare l'acido folico, introdotto con la dieta. Sono anche somministrati con il **TRIMETOPRIM** (diaminopiridina) che agisce sulla tappa successiva, bloccando la tetridrofolato reductasi e di conseguenza ottenendo un blocco sequenziale della sintesi.

SPETTRO: ampio, G+ e G-, esclusi gli enterococchi e gli anaerobi.

MECCANISMI DI RESISTENZA: diminuzione dell'affinità di legame per l'enzima; sintesi alternativa di acido folico; aumento dell'inattivazione del farmaco; aumento della sintesi del PAPA (enzima ingannato). L'utilizzo ormai è diminuito a causa della resistenza crociata a tutta la classe.

FARMACOCINETICA: buona disponibilità e distribuzione tissutale, acetilazione epatica, escrezione renale. Per alcuni l'attivazione avviene a livello intestinale con liberazione del gruppo aminico libero attivo che assicura l'attività antibatterica intestinale (colera ecc.).

REAZIONI AVVERSE: danni renali: i derivati acetilati precipitano dando cristalluria; ipersensibilità, con rush, orticaria, S. di Stevens-Johnson e di Lyell; anemia emolitica, aplastica, agranulocitosi; febbre da farmaco:

Lupus; ittero, attraverso un meccanismo di spiazzamento della bilirubina (anche kernictero).

INTERAZIONI DA SPIAZZAMENTO: dicumarolici, sulfaminuree, metotrexate, ciclosporina, fenitoina. USO CLINICO: polmonite da Pneumocystis Carinii (o jiroveci, stesso fungo); preparazioni per uso topico sono impiegate nella vaginosi batterica e nelle infezioni dell'occhio. In particolare il rapporto 5:1 di Sulfametossazolo+Trimetoprim per formare il **COTRIMOSSAZOLO (BACTRIM)**, impiegato per il trattamento di infezioni delle vie urinarie non complicate e di prima scelta per lo Pneumocystis. Tra i sulfamidici abbiamo: **MAFENIDE**, impiegata per uso topico nelle scottature; **SULFADIAZINA**: in associazione con **PRIMETAMINA** è utilizzata per la toxoplasmosi cerebrale; **SULFADIAZINA ARGENTICA**, uso topico per ustioni; **SULFOSALAZINA**, idrolizzata ad acido 5-aminosalicilico (5-ASA, con proprietà antinfiammatorie), per il trattamento della RCU e Morbo di Crohn; **DAPSONE +PRIMETAMINA** per il trattamento di M. Leprae e Pn Jiroveci.

DIAMINOPIRIDINE

Sono farmaci ad azione battericida, che inibiscono la diidrofolato reductasi. La classe comprende: **TRIMETOPRIM**, **PRIMESTAMINA** (contro parassiti come il Plasmodium) e **TETROXOPRIM**. Hanno un ampio spettro d'azione, contro G+ (esclusi enterococchi) e G- (esclusi Pseudomonas e Pneumocystis). Il **TRIMETOPRIM+SULFAMETOSSAZOLO** forma il **COTRIMOSSAZOLO**, usato per il trattamento delle infezioni delle vie urinarie non complicate e per le infezioni respiratorie da P. Jirovecii. La **PRIMETAMINA** è utilizzata con sulfamidici per il trattamento della malaria e della toxoplasmosi (no in gravidanza). Una nuova diaminopiridina è l'**ICLAPRIM**, attiva contro i G+, compresi gli enterococchi Vancomicina-resistente, i G- (escluso Pseudomonas), i patogeni intracellulari, come Lysteria, Legionella, Chlamydia; utilizzata endovena per il trattamento di cute e tessuti molli.

OXALIDINONI

LINEZOLID: inibisce la sintesi proteica dei batteri legandosi alla subunità 23S-rRNA della subunità 50S e previene così la formazione del complesso 70S. T>MIC +PAE. Hanno uno spettro d'azione G+, ristretto a: Stafilococchi meticillino-resistenti, Streptococchi ed Enterococchi Vancomicina-resistenti, Clostridium Perfringens, M. Tuberculosis.

FARMACOCINETICA: per os o ev, subiscono un metabolismo epatico e un'escrezione renale. La dialisi rimuove Linezolid e metaboliti.

INDICAZIONI: gravi infezioni sistemiche da: Enterococcus Faecium vancomicina-resistente, infezione della cute e dei tessuti molli e polmoniti nosocomiali e comunitarie da Staf. Meticillino resistenti e Streptococchi resistenti; farmaco di II scelta per la TBC.

REAZIONI AVVERSE: gastrointestinali; epatotossicità; colite pseudomembranosa; SNC (cefalea, convulsioni, neuropatia periferica); depressione midollare reversibile e dose-dipendente; inibitore MAO: non somministrare con simpaticomimetici diretti/indiretti, vasopressori, agenti dopaminergici, antidepressivi triciclici/SSRI (in particolare potenziano l'effetto degli SSRI determinando la sindrome iperserotoninergica con ansia, insonnia, ipomania, confusione mentale-> trattare con CIPROEPTADINA); necessario stabilire una dieta con limitazioni di tiramina.

Il **TEDIZOLID FOSFATO** è un profarmaco convertito a tedizolid ad opera di una fosfatasi. Funziona come il Linezolid. Attivo contro le infezioni di cute e strutture cutanee da G+.

CHEMIOTERAPICI ANTITUBERCOLARI

Il trattamento della tubercolosi prevede una somministrazione di farmaci continuata nel tempo, a causa della lenta crescita dei micobatteri e della loro localizzazione cellulare. Sono inoltre presenti ceppi che hanno sviluppato una resistenza acquisita o primaria nei confronti dei farmaci utilizzati: resistenza multipla (MDR) per isoniazide e rifampicina, resistenza extensive (XDR) per isoniazide, rifampicina e fluorochinoloni+ almeno un altro farmaco iniettabile di II scelta, come amikacina o kamicamicina. Farmaci di I linea: RIFAMPICINA, ISONIAZIDE, ETAMBUTOLO, PIRAZINAMIDE, RIFABUTINA (in pz selezionati), RIFAPENTINA (limitato alla fase di mantenimento), STREPTOMICINA (farmaco di I linea solo in Paesi con limitata diffusione di ceppi resistenti). Farmaci di II linea: ACIDO AMINOSALICILICO, CICLOSERINA, ETIONAMIDE, AMIKACINA/KANAMICINA, LINEZOLID, CLOFAZIMINA, FLUOROCHINOLONI (OXIFLOXACINA, LEVOFLOXACINA). Il trattamento oggi raccomandato è di 6 mesi, il cosiddetto trattamento "breve", che consta di una fase di attacco, di due mesi, con tre farmaci (ISONIAZIDE-RIFAMPICINA-UN ALTRO ANTITUBERCOLARE DI I LINEA) e una fase di mantenimento di quattro mesi, con ISONIAZIDE + RIFAMPICINA. Nelle aree con elevata resistenza il trattamento prevede 4 farmaci (ISONIAZIDE-RIFAMPICINA-PIRAZINAMIDE ED ETAMBUTOLO O STREPTOMICINA) e prolungato per almeno 12 mesi ed eventuale utilizzo di farmaci di II per ceppi MDR E XDR o per pz che non tollerano farmaci di I scelta (test di sensibilità). Migliore tasso di successo sotto somministrazione assistita.

- **ISONIAZIDE**: ha un'azione battericida sui bacilli in rapida moltiplicazione e batteriostatica verso quelli in stato quiescente o a lenta crescita. È un profarmaco attivato da una catalasi-perossidasi codificata dal gene *KatG*. Inibisce la via metabolica che porta alla sintesi degli acidi micolici, costituenti la parete del micobatterio, inibendo due enzimi chiave: **enoil-ACP-reduttasi e β cheto-ACP-sintetasi**. La RESISTENZA dipende da mutazioni dei geni della catalasi/perossidasi e di geni coinvolti nella biosintesi dell'acido micolico.

SPETTRO: mirato per M. Tuberculosis e M. Bovis.

FARMACOCINETICA: per os, nel polmone raggiunge concentrazioni uguali alle plasmatiche. Acetilato a livello epatico, escreto a livello renale. In monoterapia è utilizzato unicamente per la profilassi antitubercolare.

REAZIONI AVVERSE: epatotossicità (rara e se in combinazione con RIFAMPICINA, fenobarbital, alcol); rush cutaneo; febbre; neuriti periferiche, convulsioni, vertigini e anemia, da correggere con somministrazione di vit. B6.

INTERAZIONI: è un inibitore del CYP450 e aumenta le concentrazioni di fenitoina, carbamazepina, benzodiazepine, teofillina, warfarin. Reazioni avverse a vino e formaggi per accumulo di tiramina. Inibisce le istaminasi, causando reazioni di overdose da istamina in pazienti che assumono elevate quantità di pesce. Non deve essere somministrato con cibo e antiacidi (eccetto anti H2), che ne riducono la biodisponibilità.

- **ETAMBUTOLO**: farmaco ad azione batteriostatica con effetto ristretto a micobatteri in attiva proliferazione. Altera la biosintesi della parete cellulare per inibizione della polimerizzazione dell'arabinano in arabinogalattano e lipoarabinomannano, tappa mediata dalle arabinosil-transferasi. La resistenza è un evento molto lento, dato da mutazioni dell'arabinosil-transferasi. FARMACOCINETICA: somministrato per os, si concentra negli eritrociti e poi viene lentamente ceduto al plasma. Penetra poco nel SNC. Ha un'escrezione renale. REAZIONI AVVERSE: neurite ottica retro-bulbare con diminuita acuità visiva e perdita di capacità di distinguere il rosso dal verde; epatotossicità; iperuricemia da ridotta escrezione renale di acido urico.
- **PIRAZINAMIDE**: ha un'attività solo su M. Tuberculosis e mostra attività battericida solo a pH leggermente acido. Penetra nel micobatterio ed è trasformata in **acido pirazinoico** che riduce il pH intracellulare al di sotto dei limiti della tolleranza del micobatterio; blocca anche alcuni enzimi coinvolti nella biosintesi degli acidi grassi e l'acido micolico. In monoterapia si sviluppa rapidamente la resistenza, ma non vi è resistenza crociata se in associazione ad altri antitubercolari. REAZIONI AVVERSE: disturbi gastrointestinali; iperuricemia -> attacco acuto di gotta; epatotossicità; fotosensibilizzazione. INTERAZIONI: in combinazione con isoniazide o rifampicina, contribuisce a ridurre i livelli sierici di ciclosporina.
- **STREPTOMICINA**: farmaco di II scelta. Vedi aminoglicosidi.
- **ACIDO PARA-AMINOSALICILICO**: ha attività batteriostatica sui bacilli in moltiplicazione ma non è attivo sui micobatteri intracellulari. Compete con l'acido paraminbenzoico per la via metabolica che conduce alla formazione dell'acido folico. Co-somministrato con ISONIAZIDE ne rallenta il metabolismo epatico per competizione nell'acetilazione, aumentando i livelli di Isoniazide. Tra le reazioni avverse ricordiamo l'ipotiroidismo. Contrindicato in pz con insufficienza renale.
- **CICLOSERINA**: inibisce la sintesi del peptidoglicano della parete batterica competendo con la D-alanina. Si somministra con piridossina (vit. B6) per prevenire effetti neurotossici, quali confusione mentale, sindromi psicotiche con tendenze suicide, convulsioni, assenze. Controindicata in pz con insufficienza renale, epilessia, psicosi.
- **ETIONAMIDE**: analogo dell'Isoniazide. Un suo analogo è la **PROTIONAMIDE**.
- **LINEZOLID**: vedi oxalidinoni.
- **CLOFAZIMINA**: utilizzata principalmente nel trattamento della lebbra con **RIFAMPICINA+DAPSONE**. A causa della somministrazione di Dapsone, compare una reazione infiammatoria, l'eritema nodoso lebbroso.
- **CAPREOMICINA**: antibiotico iniettabile che inibisce la sintesi proteica legandosi al ribosoma. La resistenza è dovuta a mutazioni nella proteina 16S-rRNA. Somministrata im, dà tossicità renale e uditiva.
- **AMIKACINA/KANAMICINA**: derivati di aminoglicosidi, somministrati im e ev. possono causare sordità.

NUOVI COMPOSTI

- **COMPOSTI NITROIMIDAZOLI. PA-824 (PRETOMANID)**: si lega al recettore DDN quando il micobatterio è in ipossia e libera un'elevata quantità di NO. È in fase di studio. **DELAMANID**: ha attività battericida e inibisce la sintesi di acido metossi-micolico e cheto-micolico, componenti

essenziali della parete del micobatterio. I metaboliti contribuiscono all'allungamento del QT. Controindicazioni come Bedaquilina.

- **BEDAQUILINA**: blocca la pompa H⁺ dell'ATP-sintasi. Non deve essere impiegata da sola, ma sempre in associazione. Non in pediatria, gravidanza, allattamento. Si segnala aumento di transaminasi epatiche e allungamento del tratto QT.

GLICILCICLINE

Analoghi delle tetracicline. La **TIGECICLINA** è un derivato della Minociclina. Inibisce la sintesi proteica mediante un legame alla subunità 30S, con un'azione batteriostatica e T>MIC, con concentrazione efficace da mantenere per il 50% dell'intervallo di tempo tra le dosi. Presenta PAE. Ha un'affinità per la 30S cinque volte maggiore rispetto alle tetracicline; si supera in tal modo la resistenza nei confronti delle tetracicline: non vengono espulse tramite le pompe di efflusso e hanno attività verso i ribosomi resistenti alle tetracicline.

SPETTRO: St. meticillino resistenti, Streptococchi, Enterococchi vancomicina-resistenti, Enterobacteriacee, Klebsiella, Acinetobacter.

FARMACOCINETICA: somministrate per os, hanno un'eliminazione epato-biliare.

REAZIONI AVVERSE: come tetracicline, controindicati in gravidanza e allattamento.

STREPTOGRAMINE

QUINUPRISTINA e DALFOPRISTINA (aumenta la sensibilità del 50S alla Quinapristina). Si tratta di due gruppi strutturalmente diversi che agiscono in sinergia. Inibiscono la sintesi proteica tramite il legame alla subunità 50S (come i macrolidi) e formazione del complesso farmaco-ribosoma.

SPETTRO: ristretto a G⁺, quali St. meticillino-resistenti e Strep. Penicillino-resistenti (verso cui hanno attività batteriocida) e Enterobacterium Faecium (ma non Faecalis).

FARMACOCINETICA: somministrati ev, MAI con fisiologica o eparina. Pertanto il farmaco è disciolto in soluzione DESTROSIO AL 5%. Eliminazione epato-biliare; sono potenti induttori del CYP3A4.

REAZIONI AVVERSE: neurologiche, gastrointestinali, cutanee e reazione in sede di inoculo.

NUOVI ANTIBIOTICI

OXALIDONI (Linezolid). LIPOPEPTIDI (daptomicina). NUOVI GLICOPEPTIDI (televancina, oritavancina, dalbuvancina). GLICILCICLINE (tigeciclina). DIAMINOPIRIMIDINE (iclaprim). CEFALOSPORINE (ceftobiprole). CHINOLONI (sifloxacina, lemfloxacina, garenoxacina). CARBAPENEMI (ertapenem, doripenem).

TRATTAMENTO PER LO PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La terapia parenterale con **TOBRAMICINA** o **GENTAMICINA** è in grado di curare la maggior parte delle specie di Pseudomonas. Nelle specie resistenti si usa la AMIKACINA. Molti esperti consigliano di utilizzare nelle infezioni gravi un **AMINOGLICOSIDE+βLATTAMICO**. Diverse penicilline, tra cui **TICARCILLINA**, PIPERACILLINA,

MEZLOCILLINA e AZLOCILLINA sono efficaci. Altri farmaci dotati di eccellente attività sono: CEFTAZIDIME, CEFEPIME, AZTREONAM, IMIPENEM, MEROPENEM, CIPROFLOXACINA.

TRATTAMENTO MENINGITE

CEFUROXIME, CEFTRIAXONE, AMINOGLUCOSIDI.



Carmela Marilyn Scala