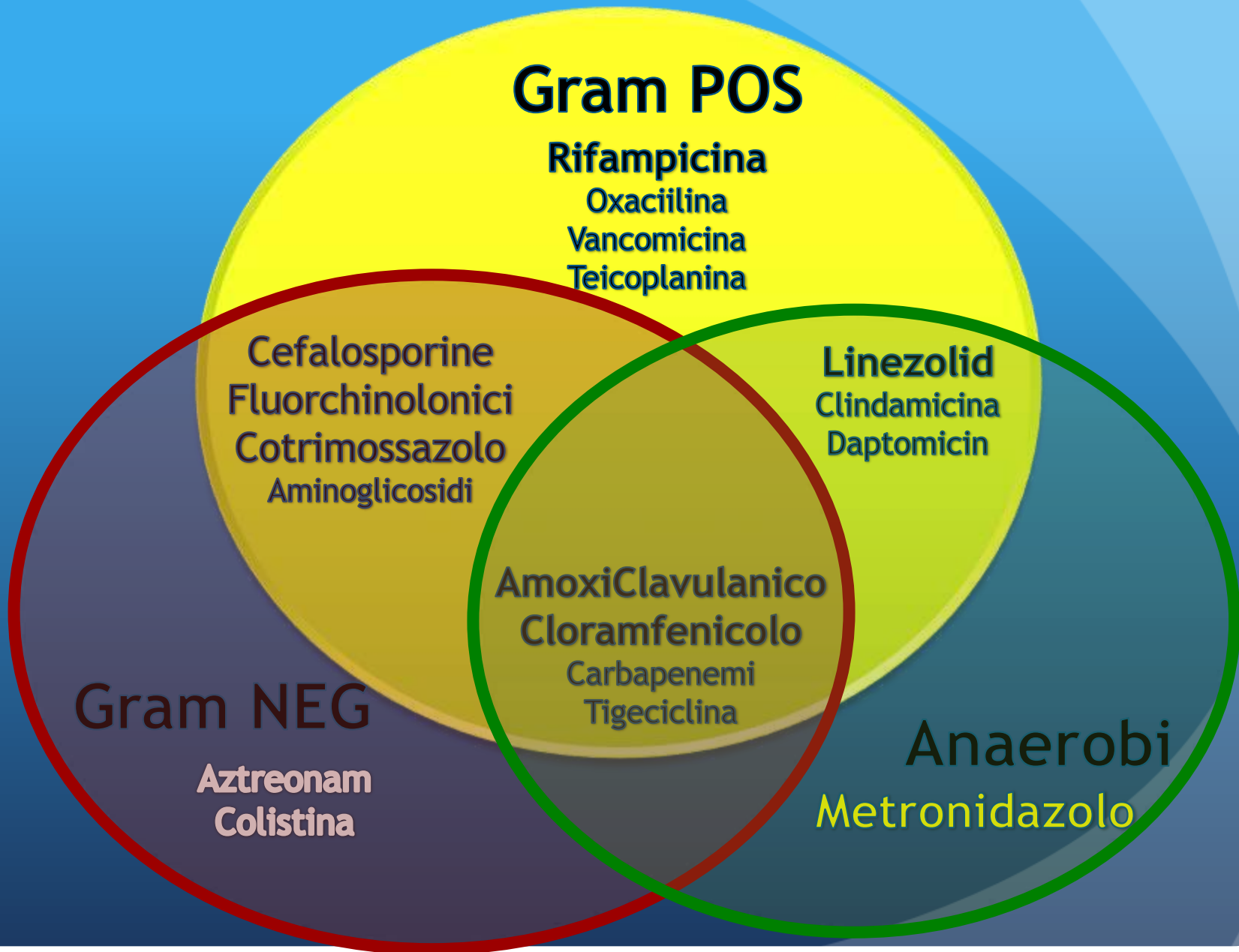


Effetto terapeutico – variabili

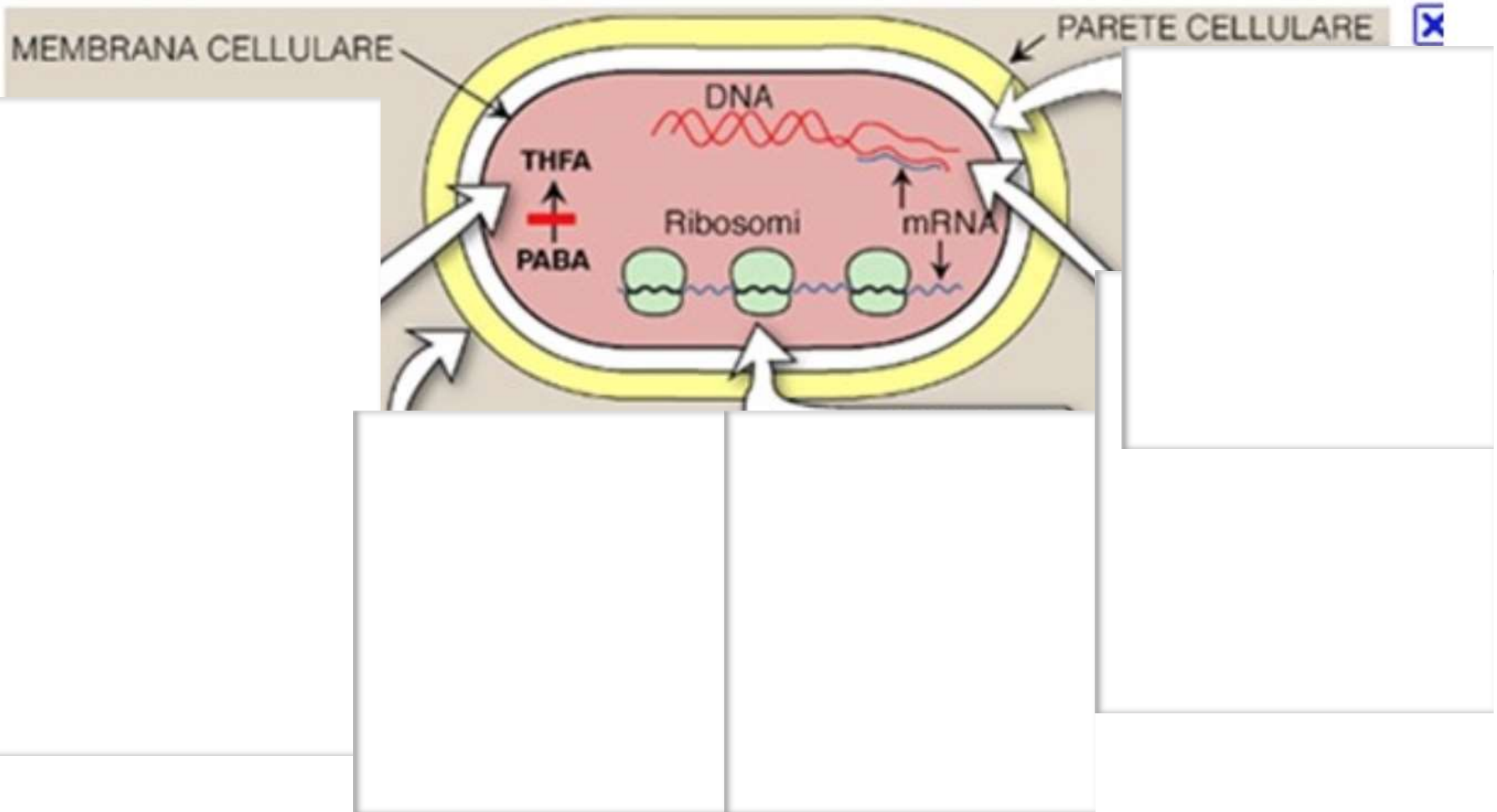
DOSE PRESCRITTA

Errori nell'assunzione, Compliance

Spettro di attivita'



MECCANISMO D'AZIONE dell'ANTIBIOTICO



CELLULA PROCARIOTE \neq CELLULA EUCARIOTE

PROPRIETA' CHIMICO-FISICHE

Idrofili: Non penetrano all'interno delle cellule

basso volume di distribuzione (in genere <15-20 litri in ptz di 70 kg)
eliminazione prevalentemente renale

- □ betalattamici (penicilline, cefalosporine, carbapenemi, monobattami)
- □ glicopeptidi
- □ aminoglicosidi
- □ dipeptidi (daptomicina)

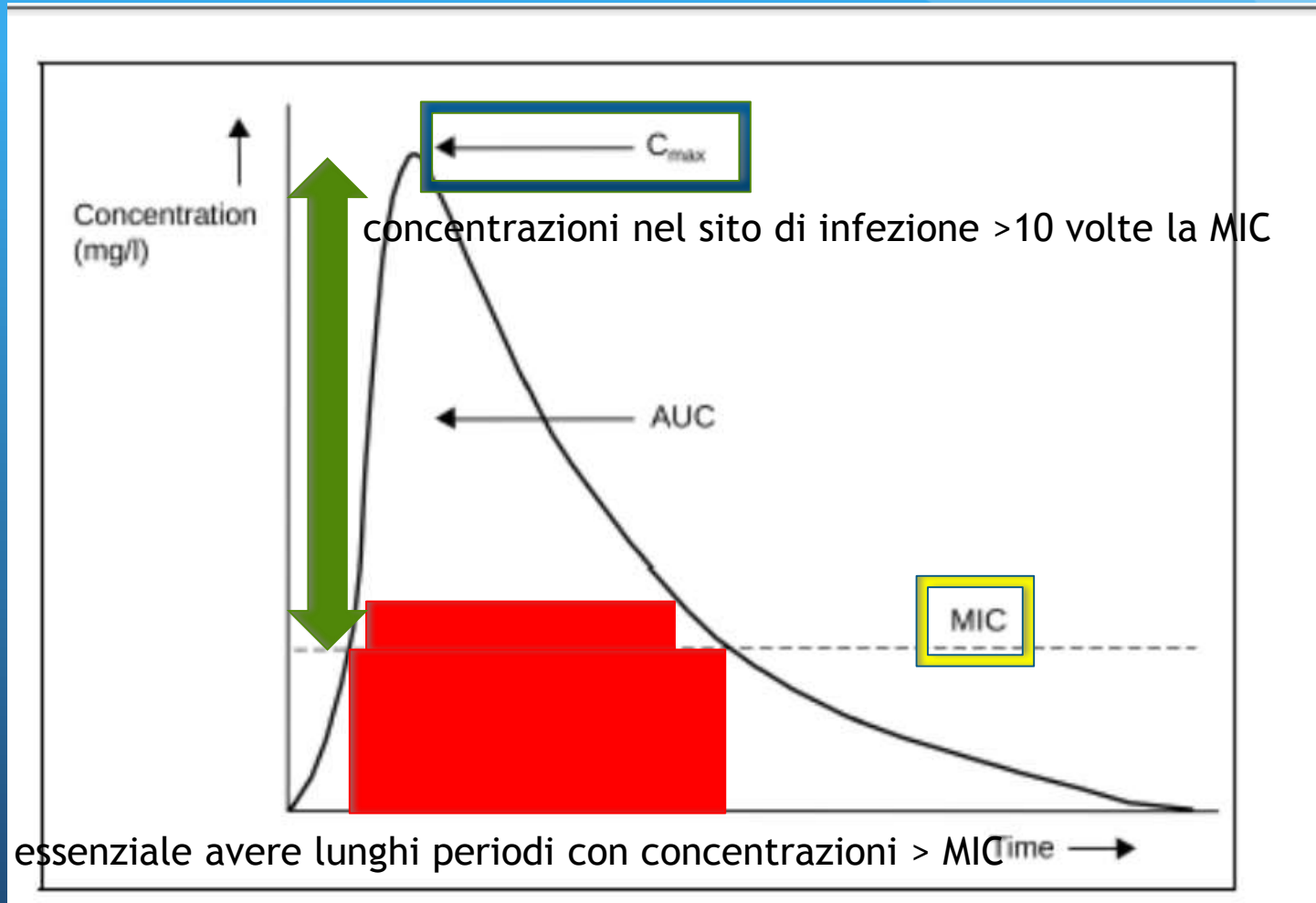
Lipofili: penetrano all'interno delle cellule, azione sui germi intracellulari
sono molti ad essere somministrati anche per via orale
presentano un ampio volume di distribuzione (intracellulare)

per essere eliminati necessitano di una biotrasformazione x lo più epatica

- □ Macrolidi
- □ Fluorochinoloni
- □ Tetracicline/glicilcicline
- □ Cloramfenicolo
- □ Rifampicina
- □ Oxazolidinoni (linezolid)

FARMACOCINETICA/FARMACODINAMICA

da cosa dipende la az battericida



Tempo-dipendente

- ▣ B---lattamici
- ▣ Macrolidi* (*dipende dall'organismo)
- ▣ Glicopeptidi
- ▣ Tetraciclina
- ▣ Linezolid



essenziale avere lunghi periodi con concentrazioni > MIC

Concentrazione-dipendente

- ▣ Aminoglicosidi
- ▣ Fluorochinoloni
- ▣ Daptomicina
- ▣ Cloramfenicolo* (*dipende dall'organismo)



concentrazioni nel sito di infezione >10 volte la MIC

Betalattamici

L'anello B-lattamico è farmacologicamente attivo
Bloccano la sintesi del peptidoglicano e le PBP (Penicillin-Binding-Protein);
Causano la rottura osmotica di parete e morte cellulare

Buona penetrazione tissutale/secrezioni

L'anello può essere unico costituente della molecola (monolattamici, o con un anello a 5 atomi (gruppo penam) o a 6 atomi monoinsaturo (cefem).

Penicilline (es. penicillina, amoxicillina, ampicillina, piperacillina,...)

Cefalosporine (es. cefepime, ceftriaxone, cefixima)

Monobattami (es. aztreonam)

Carbapenemi (es. meropenem)

Sono parte del gruppo dei B-lattamici anche gli inibitori suicidi delle B-lattamasi:

Acido clavulanico (in associazione con amoxicillina)

Sulbactam (in associazione con ampicillina)

Tazobactam (in associazione con piperacillina)

Penicilline semisintetiche

Amoxicillina:

Contro Gram-positivi e Gram-negativi quali streptococchi, enterococchi, *E. Coli*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Per OS, è ben assorbita indipendentemente dal cibo.

Picco ematico dopo circa 2 ore.

Ampia distribuzione nei diversi organi e tessuti.

L'emivita è breve (1,5 ore)

Parzialmente metabolizzata (20%) a livello epatico

E' escreta prevalentemente per via renale e per via biliare, raggiungendo elevate concentrazioni sia nelle urine che nella bile.

Penetra con difficoltà la barriera ematoliquorale salvo che a meningi infiammate.

Betalattamici

Meccanismo di resistenza:

Alterazione nella permeabilità di membrana,

Mutazione delle PBP (come per l'MRSA, N. meningitidis, H. influenzae ed E. coli) e/o per la

Presenza di β -lattamasi. Associare l'Acido Clavulanico inibisce l'attività delle β -lattamasi.

Gli Extended Spectrum B-Lactamase (ESBL) sono delle resistenze trasferite con i plasmidi: conferiscono un'importante resistenza farmacologica; tipicamente si trova nelle K. pneumoniae (più frequentemente ESBL), E. coli ed Enterobacteriaceae spp

Cefalosporine

Meccanismo d'azione ed i meccanismi di resistenza analoghi a quelli delle penicilline.

I generazione: sono molecole molto attive sui Gram positivi (soprattutto i cocci); **Cefazolina**

II generazione: sono molecole che hanno una maggiore attività anche sui Gram negativi; **Cefuroxime Cefoxitine, Cefotetan.**

III generazione: attività su Gram positivi/negativi (soprattutto Streptococcus spp ed Enterococcus spp). **Ceftriaxone/cefotaxime, Ceftazidime .**

IV generazione: sono farmaci a più ampio spettro, β -lattamasi resistenti, per il resto del tutto analoghi alle Cefalosporine di III generazione. **Cefepime**

Tossicità:

ben tollerati,, nefrotossicità e mielotossicità (Anemia, Leucopenia).

Cefalosporine

Per OS.

Resistenti alle betalattamasi

Cefixime, buon assorbimento, il cibo ne ritarda il picco generalmente in 3/4 h, buon legame farmaco proteico, usato nelle forme polmonari, eliminato x via renale ed epatica

Cefaclor: rapido assorbimento ma variabile
basso legame farmaco proteico
Buona distribuzione tissutale
Buono nelle otiti x Az su Hemofilus

Macrolide

Bloccano la subunità 50s dei ribosomi batterici

Resistenza per alterazione nella permeabilità di membrana, metilazioni ribosomiali, mutazioni ribosomiali e/o comparsa di Esterasi (inattivanti).

Molti ceppi di Pneumococchi sono resistenti ai Macrolidi.

Farmacologia: buona biodisponibilità orale (circa 52-55%); l'assorbimento è in funzione del riempimento gastrico, emivita di circa 1-1.5 ore. Effetto PAE, Non raggiungono il SNC.

Metabolismo è epatico. **Eliminati** nelle urine/bile.

L'effetto può essere sia **batteriostatico** che **battericida**; l'efficacia clinica si ha tramite il rapporto AUC_{0-24}/MIC

Macrolide

Eritromicina: 250-500 mg PO qd (0,5-1 g IV qd);

Attività sui cocci Gram positivi (No Enterococchi), *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae*; Sifilide in allergici alla penicillina. Usata per bronchiti, faringiti, sinusiti, otiti medie ed infezioni dei tessuti molli.

Clarithromicina: 250-500 mg bid PO; azione analogo, ma è più potente nelle vie respiratorie (*Haemophilus spp*) e nel trattamento del MAC, *H. pylori*.

Azitromicina: 500 mg PO, poi 250 mg PO qd; spettro analogo.

Macrolidi

Contro i Gram positivi aerobi (*S. pneumoniae*, il 30% resistente);

Contro i Gram negativi aerobi (*H. influenzae*, *Moraxella spp*, *Bordetella spp*, *Neisseria spp*; *Legionella spp*, *Chlamydia spp* e *Mycoplasma*, *MAC*).

Poco attivi nei confronti degli anaerobici (eccetto *Prevotella spp*).

Utilizzati per Faringiti, Otitis medie, Sinusiti, Bronchiti (soprattutto nei pazienti allergici a Penicilline).

Sono in grado di **modulare l'attività infiammatoria**, specie nel polmone

Eritromicina ha inoltre un **effetto procinetico** maggiore rispetto alla metoclopramide.

Tetracicline

Bloccano il Sito A della subunità 30s del ribosoma.

Contro Rickettsia spp, Ehrlichia spp, Chlamydia spp, Nocardia spp e Mycoplasma spp., Malattia di Lyme, febbre delle montagne rocciose, Ehrlichiosi, psittacosi, polmonite atipica, infezioni oculari/genitali da atipici.

Farmacocinetica somministrati PO, penetrano in SNC/Midollo osseo;

Eliminati con le urine/bile.

La **resistenza** al farmaco si genera per la presenza di enzima inattivante periplasmatico, alterazioni nella permeabilità di membrana e/o mutazioni ribosomiali.

Tetracicline

Tetraciclina: 250-500 mg PO qid; Acne severa e/o eradicazione dell'H. pylori (in associazione).

Doxicilina: 100 mg PO/EV bid [Bassado]; per il trattamento della C. trachomatis, febbre delle montagne rocciose, ehrlichiosi e psittacosi. polmoniti di comunità (da atipici).

Minociclina: 200 mg EV/PO, poi 100 mg EV/PO bid; è analogo.

Seconda linea per la Nocardiosi polmonare e Actinomicosi cervicofaciale.

Chinoloni

Battericidi che bloccano la DNA-girasi (sui Gram negativi) e la Topoisomerasi IV (sui Gram positivi), enzimi critici per la sintesi del DNA batterico.

Azione sinergica con i B-lattamici per infezioni da germi gram negativi, (*P. aeruginosa*).

Spettro d'azione: molto attivi contro i Aerobi Gram NEG, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Neisseria spp* ed in misura variabile verso lo *P. aeruginosa*. La Levofloxacin e la Moxifloxacin sono anche molto attivi contro i ceppi sensibili di *S. pneumoniae*.

Sono di scelta PER polmoniti da atipici (*Legionella spp*, *Chlamydia spp*, *Mycoplasma spp*).

Non sono attivi sugli Enterococchi (ad eccezione delle IVU da loro provocate) e sul MRSA.

Resistenza:

mutazioni enzimatiche (degli enzimi responsabili della sintesi del DNA) e/o per Alterazioni nella permeabilità di membrana.

Chinoloni

Norfloxacin: 400 mg bid PO; utilizzata soprattutto nella terapia delle infezioni delle vie urinarie da Gram negativi; non si utilizza per il trattamento di infezioni sistemiche.

Ciprofloxacina: 500 mg bid PO; Attiva contro aerobi Gram negativi ed in parte *P. aeruginosa* che creano IVU, pielonefriti, diarrea infettiva, prostatiti, infezioni addominali, ecc...; poco efficace contro cocchi Gram positivi ed anaerobi. Si somministra PO

Levofloxacina: 250-1000 mg die PO/IV; migliore copertura batterica sui Gram positivi aerobi e batteri atipici, anche se sono meno efficaci sui Gram negativi (soprattutto *P. aeruginosa*). Viene utilizzata per il trattamento di sinusiti, bronchiti, polmoniti di comunità, infezioni delle vie urinarie, ecc... Esiste qualche debole azione contro i *Mycobacterium spp.*

Chinoloni

Farmacocinetica:

buona biodisponibilità, emivita; vengono somministrati PO, livelli serici comparabili alla somministrazione IV; possono raggiungere il SNC e vengono eliminati nelle urine/bile.

Hanno un adeguato volume di distribuzione e rapidamente si distribuiscono ai tessuti periferici.

La *Levofloxacin*a maggiormente nell'epitelio polmonare ed alveolare (da 2 a 12 volte la concentrazione plasmatica) Ciprofloxacina si accumula sia nei polmoni (2 volte la concentrazione plasmatica) ma soprattutto nell'urina (13 volte) e nella bile (30 volte).

L'eliminazione della Ciprofloxacina e la Levofloxacin a avviene prevalentemente nelle vie urinarie, la Moxifloxacin a livello epato-biliare.

Chinoloni

Farmacodinamica:

Altamente battericida quando si ha un rapporto Cmax/MIC attorno a 10-12; rapido assorbimento e distribuzione tissutale.

Tossicità:

Gastroenteriti (nausea, vomito o diarrea nell'1-5% dei casi; in DD va la colite da C. difficile), Alterazioni nel SNC (vertigini, irritabilità (anziani,) anche attacchi epilettici) o fotosensibilità.

Possono dare un allungamento del QTc, attenzione per uso di Antiaritmici di classe I-III e/o in pazienti anziani.

Talora rotture tendinee, soprattutto del Tendine d'Achille (utilizzo prolungato per 10-14 giorni).

Possono alterare il metabolismo dei dicumarinici.

GRAZIE

