

# Chemioantibiotici

# **Introduzione alla farmacologia antimicrobica**

- **I farmaci antimicrobici hanno rappresentato una delle scoperte terapeutiche più importanti del ventesimo secolo**
- **Sono i farmaci con la più alta percentuale di prescrizione da parte dei medici. Questo ha portato, a livello internazionale, ad una crescita esponenziale dei problemi legati all'antibiotico-resistenza**

# **Antibiotico o chemioterapico?**

**Antibiotico**: sottoprodotto di alcuni  
microrganismi

**Chemioterapico**: sostanza interamente  
sintetizzata in laboratorio

**Gli antibiotici generalmente posseggono una tossicità selettiva, interferendo con le funzioni vitali del batterio con minimi effetti sulle cellule dell'ospite**

- Inibitori della sintesi-costruzione della parete cellulare;**
- Perturbatori della membrana cellulare;**
- Inibitori reversibili delle sintesi proteiche (ribosomi);**
- Inibitori della sintesi degli acidi nucleici**
- Azione antimetabolita**

**L'attività antibiotica di una sostanza nei confronti dei microrganismi viene valutata in laboratorio**

**MIC**: la più bassa concentrazione di farmaco in grado di inibire la crescita batterica

**MBC**: la più bassa concentrazione di farmaco in grado di uccidere i microrganismi

**Le sostanze antimicrobiche possono essere considerate:**

**Batteriostatiche** (quando le concentrazioni in circolo superano la MIC, ma non raggiungono la MBC)

**Battericide** (quando le concentrazioni in circolo raggiungono sempre la MBC)

**Antibiotici ad ampio spettro: sostanze antimicrobiche efficaci nei confronti di molte specie batteriche**

**Antibiotici a stretto spettro d'azione: sostanze antimicrobiche efficaci su un limitato numero di specie batteriche**

FAMIGLIA	TIPO DI AZIONE	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACI	SPETTRO ANTIBATTERICO
Sulfamidici	Batteriostatica	Inibita sintesi dell'acido folico (sintesi PABA)	Sulfadiazina, Sulfametazina, Sulfamerazina, Sulfachinossalina sulfadimetossina	Gram + e Gram -
Diamminopirimidine	Batteriostatica	Inibita sintesi dell'acido folico	Trimetoprin, Ormetoprin, Aditoprin	Gram + e Gram -
Chinoloni e Fluoroquinoloni	Battericida	Blocco sintesi DNA (DNA-girasi)	Ac. Malidixico, flumechina, ciprofloxacina, enrofloxacina,	Gram - Gram - Gram + e Gram -
$\beta$ -lattamine: penicilline	Battericida	Interferenza nella sintesi della parete batterica	Benzilpenicillina Ampicillina, Amoxicillina Cloxacillina, diclo..	Gram + gram+ - gram - gram -
cefalosporine	battericida	Interferenza nella sintesi della parete batterica	Cefalexina cefalotina cefazolina cefoperazone	Gram+ - gram + - gram + - gram -

<b>FAMIGLIA</b>	<b>TIPO DI AZIONE</b>	<b>MECCANISMO D'AZIONE</b>	<b>FARMACI</b>	<b>SPETTRO ANTIBATTERICO</b>
Macrolidi e lincosamidi	Batteriostatica	Inibita sintesi proteica per interferenza 50S	Eritromicina Spiramicina Tilosina Tilmicosina Lindamicina e clindamicina	Gram + e micoplasmi
Amminoglicosidi	Battericida	Inibita sintesi proteica (30S) e permeabilizzazione	Streptomicinae diidrostreptomicina Kanamicina, neomicina gentamicina	Gram -
Tetracicline	Batteriostatiche	Inibita sintesi proteica (30S)	Tetraciclina clortetraciclina doxiciclina	Gram + e Gram -
Fenicolati	Batteriostatiche	Inibita sintesi proteica (50S)	Cloramfenicolo tiamfenicolo florfenicolo	Gram + e gram -
Rifamicine	batteriostatica	Arresto biosintesi RNA	Rifamicina Rifampicina	Gram+

# **Introduzione alla farmacologia antimicrobica**

## **Resistenza batterica**

### **Resistenza innata:**

**Resistenza dei batteri anaerobi verso gli antibiotici aminoglicosidi**

### **Resistenze acquisite:**

**Acquisizione da parte del microrganismo di un gene per la resistenza verso un particolare antibiotico. Esistono tre meccanismi biochimici attraverso i quali un microrganismo esplica la resistenza:**

- Riduzione della permeabilità della parete**
- Produzione di enzimi batterici che alterano la struttura e quindi la funzione dell'antibiotico**
- Modificazione di un sito target**

**Lo stimolo maggiore per lo sviluppo della resistenza acquisita è l'uso stesso degli antibiotici.**

Un ceppo batterico è resistente ad un antibiotico quando è in grado di moltiplicarsi a concentrazioni di questo che risultano inibenti per la massima parte dei ceppi della stessa specie

- ◆ Aumento dei patogeni resistenti ai farmaci
- ◆ Drammatica diminuzione della scoperta e registrazione di nuove molecole attive nei confronti dei batteri multiresistenti

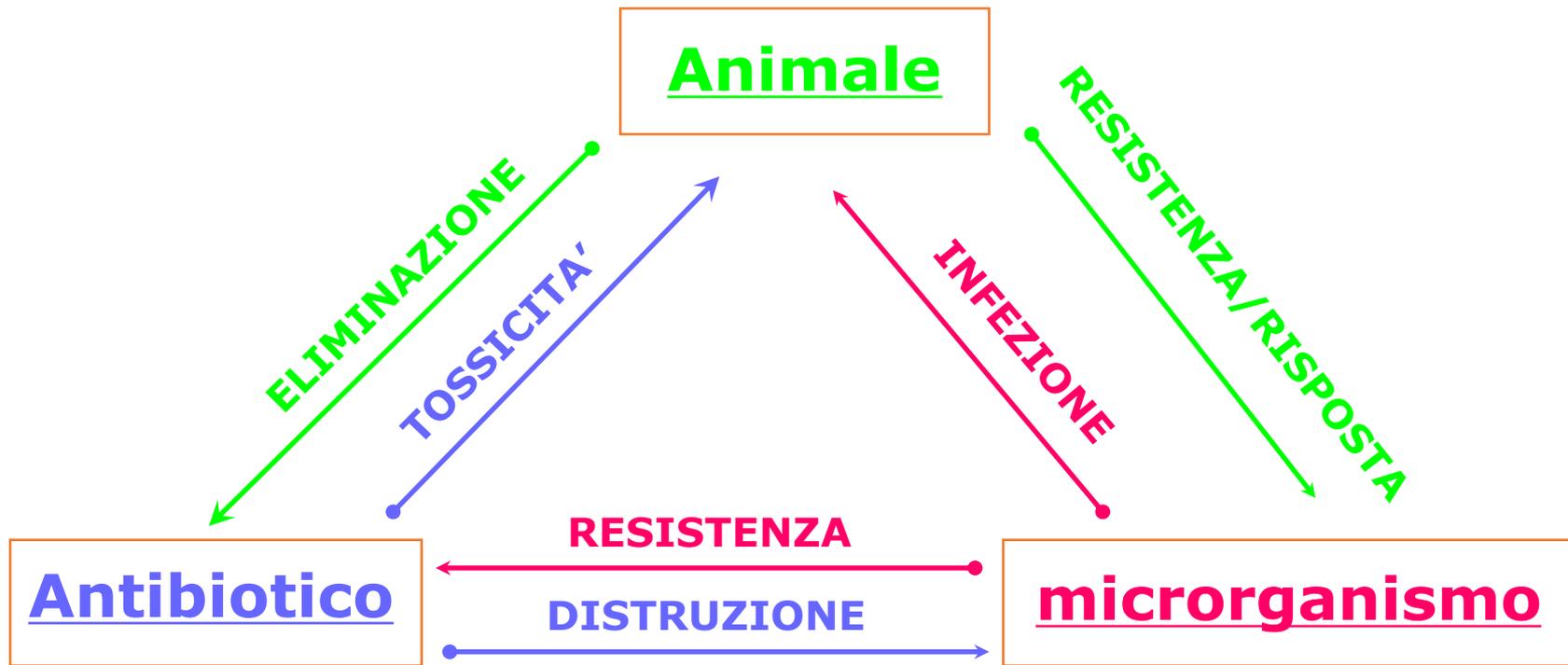
Costi e tempi per la produzione di una nuova molecola utilizzabile:

150-400 milioni di dollari (10-12 anni di sperimentazione)

Nei paesi industrializzati negli ultimi anni le malattie infettive sono passate dal 5° al 3° posto fra le cause di morte

# ***Introduzione alla farmacologia antimicrobica***

## **Considerazioni sulla scelta di un antibiotico**



# Considerazioni sulla scelta di un antibiotico

## Fattori legati al microrganismo:

- ◆ **Infezione batterica** (sospetto+conferma)
- ◆ **Sensibilità del microrganismo**

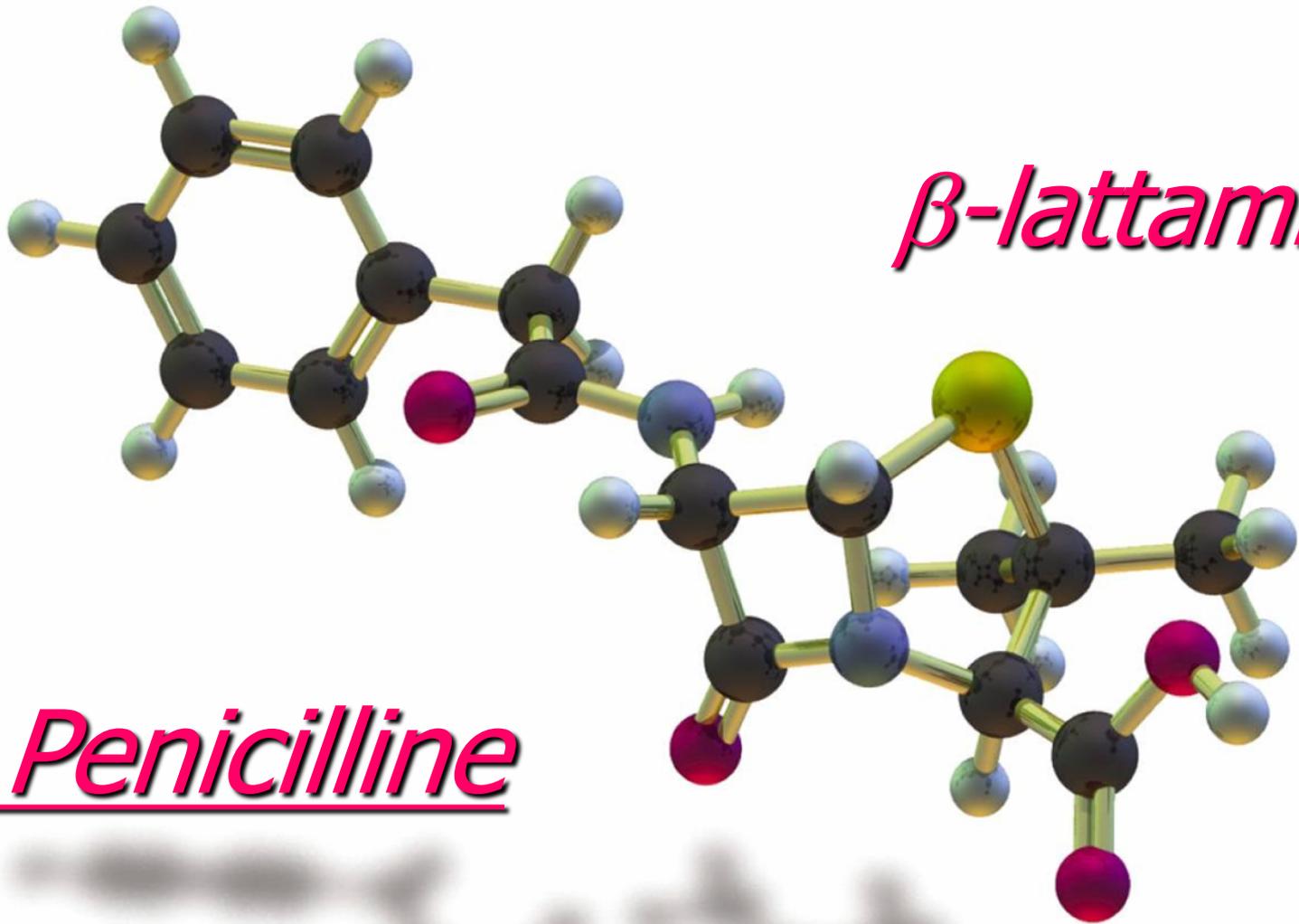
## Fattori legati all'ospite:

- ◆ **Sito di infezione**
- ◆ **Funzionalità del sistema immunitario**
- ◆ **Allergie**
- ◆ **Funzionalità renale, epatica, ecc.**
- ◆ **Terapie concomitanti**
- ◆ **Età**

## **Considerazioni sulla scelta di un antibiotico**

### **Fattori legati al farmaco:**

- ➔ **Efficacia verso il microrganismo**
- ➔ **Capacità di raggiungere il sito di infezione**
- ➔ **Selettività**
- ➔ **Facilità di somministrazione**
- ➔ **Frequenza delle somministrazioni**
- ➔ **Stabilità a differenti temperature**
- ➔ **Costo**



*$\beta$ -lattamici*

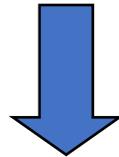
*Le Penicilline*

# *Le Penicilline*



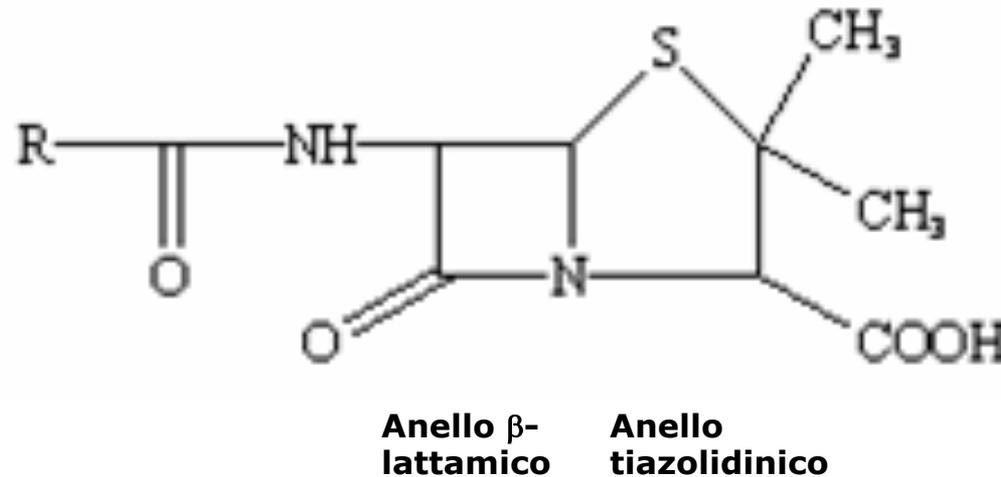
**Alexander Fleming  
1881-1955**

**Alexander Fleming (1928)**



**Nel 1928 la  
contaminazione  
accidentale di una  
coltura di  
stafilococchi,  
determinò la  
scoperta della  
penicillina**

# Le Penicilline



**Struttura di base della Penicillina**

***Acido 6-aminopenicillanico***

**Svariati radicali possono essere sostituiti in posizione R per produrre nuove penicilline**

# Le Penicilline

## Meccanismo d'azione

**Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici esercitano la loro azione microbica prevenendo la formazione della parete cellulare batterica interferendo sullo stadio finale della sintesi del peptidoglicano. Determinano:**

- **Allungamento dei corpi batterici**
- **Morte per lisi osmotica**

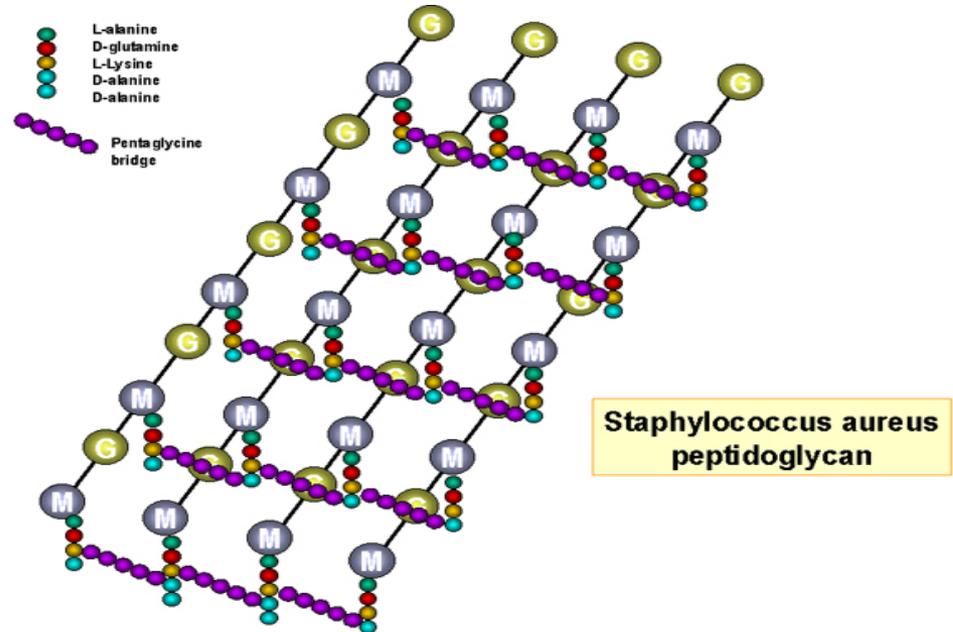
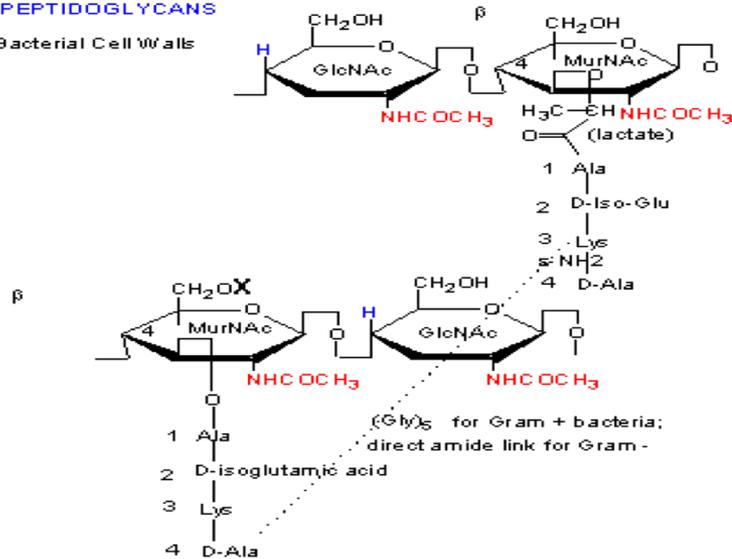
## **Le penicilline agiscono:**

 **Attraverso il legame a specifici enzimi coinvolti nella sintesi del peptidoglicano, i così detti PBPs, inibendone l'attività (ad es. Transpeptidasi)**

# Meccanismo d'azione

## PEPTIDOGLYCANS

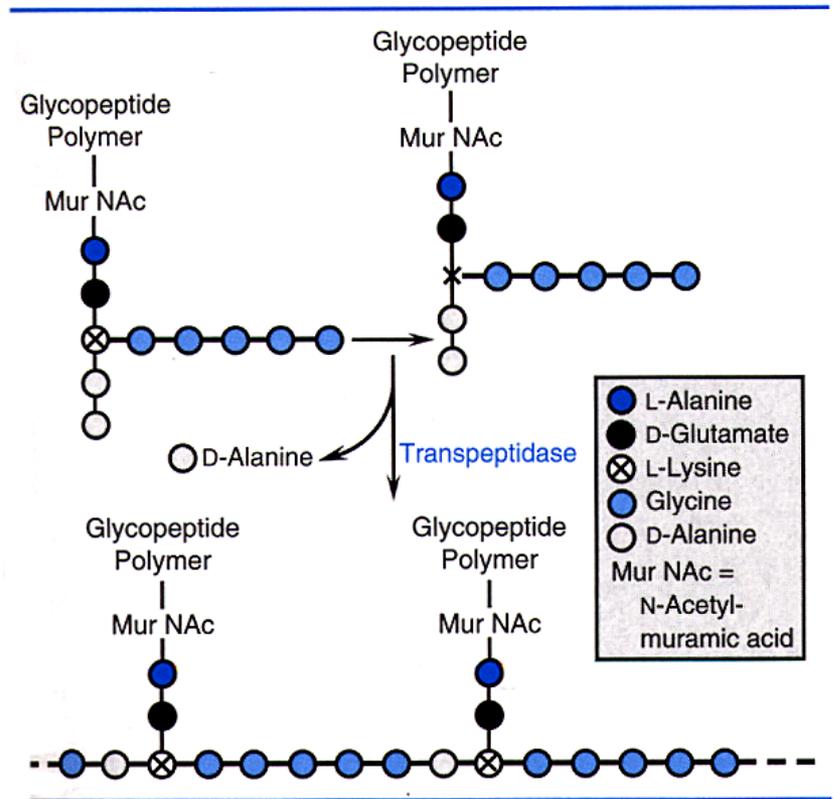
Bacterial Cell Walls



- Il peptidoglicano (detto anche mucopeptide o mureina) è formato da due carboidrati azotati: N-acetilglucosamina e l'acido N-acetilmuramico che sono legate tra loro mediante un legame  $\beta,1-6$ . Al gruppo carbossilico dell'acido muramico è legato un tetrapeptide i cui aminoacidi sono rappresentati da L-alanina, acido D-glutamico, L-lisina e D-alanina. Questi polimeri lineari sono poi collegati trasversalmente tra di loro tra la D-alanina terminale di un tetrapeptide e l'aminogruppo della lisina del tetrapeptide adiacente

# formazione di legami trasversali (cross-linking)

- L'insieme dei polimeri lineari, collegati trasversalmente tra di loro a livello dei tetrapeptidi, forma così una rigida struttura che avvolge la cellula batterica. Quest'ultimo stadio della sintesi del peptidoglicano viene catalizzato da una transpeptidasi enzima che usa un ossidrile serinico per attaccare la penultima unità di alanina formando un legame covalente, mentre l'alanina terminale viene allontanata.



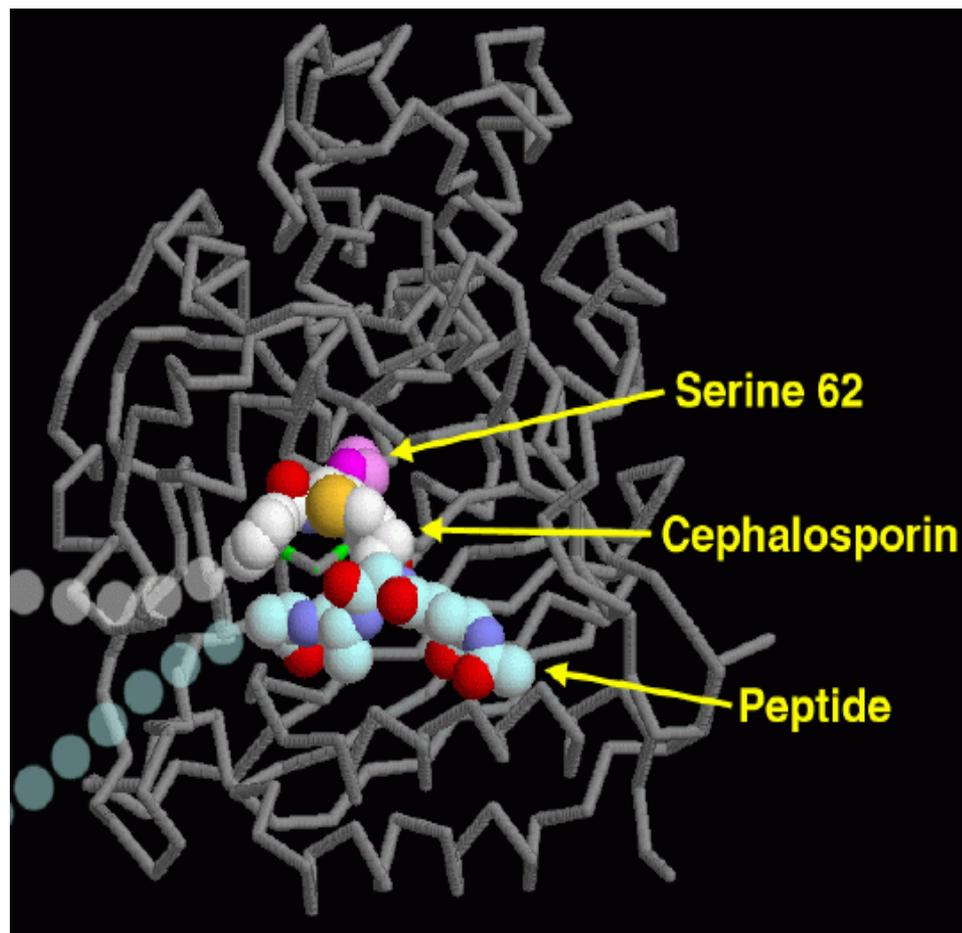
*The transpeptidase reaction in Staphylococcus*

# PenicillinBindingProtein

**✘ I batteri hanno diverse PBP individuali, ognuna con una funzione separata. Le PBP fanno parte della famiglia delle proteine serin-trasferasi, come gruppo di proteine specializzate nell'assemblaggio e metabolismo della parete cellulare batterica. Le PBP hanno attività transpeptidasi, carbossipeptidasi o glicosiltransferasica e agiscono normalmente per regolare forma e dimensioni cellulari; esse sono anche coinvolte nella formazione del setto e nella divisione cellulare.**

# Le PBP target dei carbapenemi

L'azione inibitoria dei  $\beta$ -lattamici è basata, sulla loro analogia strutturale con la parte dell' D-alanyl-D-alanina. Le molecole  $\beta$ -lattamiche acilano la serina del sito attivo del dominio TP delle PBP, conducendo ad un enzima acilato inattivo che è idrolizzato lentamente. Le PBP usano, infatti, un aminoacido della serina (colorato porpora) che forma un legame covalente con la catena peptidoglicanica, quindi lo rilascia appena forma il legame incrociato con un'altra parte del reticolo peptidoglicanico. I composti beta-lattamici si legano covalentemente a questa molecola di serina e non la liberano,



# Le Penicilline

## Problemi connessi all'utilizzo delle penicilline

**Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici svolgono un'azione battericida agendo su enzimi connessi alla formazione della parete batterica essi sono attivi solo su microrganismi in fase di crescita.**

**Sono molto più attivi sui batteri Gram-positivi rispetto a quelli Gram-negativi.**

**Risultano estremamente sensibili alle  $\beta$ -lattamasi**

Inattivate in ambiente gastrico e da enzimi secreti dalla microflora intestinale

# *Le Penicilline*

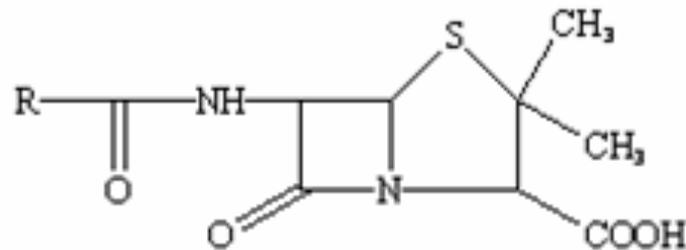
## **La resistenza dei batteri gram-negativi deriva:**

- ➔ dalla quantità di **peptidoglicano** della loro parete
- ➔ dalla scarsa **permeabilità** del batterio al farmaco
- ➔ dalla mancanza di **PBPs**
- ➔ dalla produzione di numerose **penicillinasi**

# Meccanismi di resistenza

- 1) inattivazione enzimatica dell'antibiotico: le beta-lattamine sono inattivate da enzimi denominati beta-lattamasi che idrolizzano il legame amidico dell'anello beta-lattamico con formazione di derivati inattivi. Tali enzimi possono essere: a codificazione cromosomica o plasmidica, inducibili o costitutivi, prodotti da batteri Gram positivi o negativi.
- 2) Modificazione del sito bersaglio. Tale meccanismo prevede alterazioni nelle P.B.P. capaci di impedire il legame dell'antibiotico al sito bersaglio.
- 3) Diminuita penetrazione dell'antibiotico nella cellula: è un meccanismo che determina bassi livelli di resistenza ed è dovuto a cambiamenti delle strutture esterne..

# Le Penicilline



**Sito d'azione delle  
 $\beta$ -lattamasi**

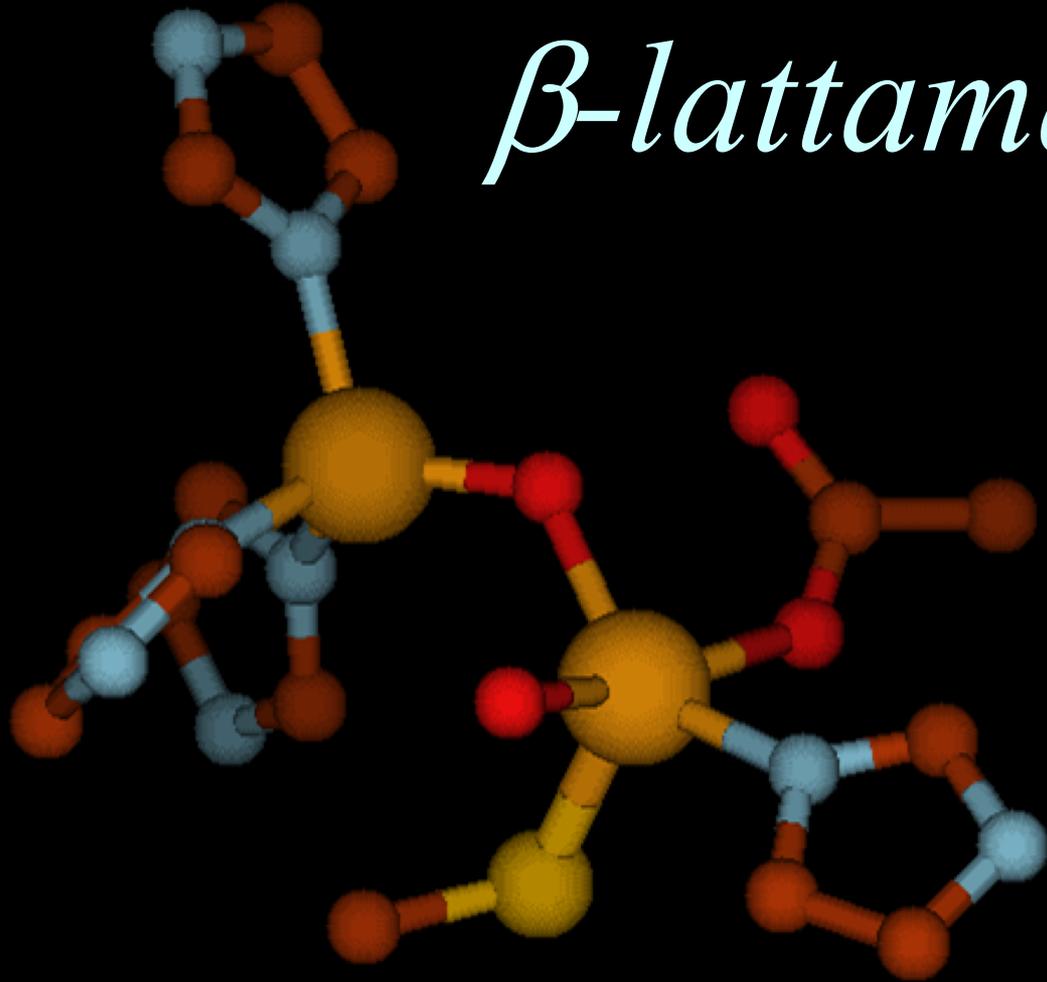
**Le  $\beta$ -lattamasi inattivano le penicilline idrolizzando l'anello  $\beta$ -lattamico della struttura base**

Le  $\beta$ -lattamasi vengono distinte in:

**Cromosomiche** (indotte dalla presenza di un qualsiasi composto  $\beta$ -lattamico)

**Plasmidiche** (possono essere trasferite da un batterio all'altro)

# *$\beta$ -lattamasi*



# Le Penicilline

## *Sviluppo delle Penicilline*

- ➔ **Potenziare la resistenza nei confronti delle  $\beta$ -lattamasi**
- ➔ **Renderle disponibili anche per uso orale**
- ➔ **Migliorare l'efficacia nei confronti di specifici patogeni**
- ➔ **Assicurare proprietà farmacocinetiche favorevoli**

# Le Penicilline

## Classificazione delle penicilline

1. **Penicilline naturali**
2. **Penicilline acido-resistenti**
3. **Penicilline penicillinasi-resistenti**
4. **Penicilline ad ampio spettro**

# Le Penicilline

## Composti

***Penicilline naturali ( $\beta$ -lattamasi sensibili a spettro stretto)***

***(prodotte da colture di muffe poi estratte e purificate)***

➔ **Penicillina G** (gruppo Benzile)

- **Disponibile:** sale procainico, benzatinico, sodico e potassico
- **Iniettata:** IV, IM, SC
- **(essenzialmente Gram+)**

➔ **Penicillia V** (gruppo Fenossimetilico)

- **Disponibile:** sale potassico
- **Somministrazioni per OS**
- **(essenzialmente Gram+)**

# Le Penicilline

## Composti

**Aminopenicilline ( $\beta$ -lattamasi sensibili ad ampio spettro)**

➔ **Ampicillina, Amoxicillina, Epicillina, Bacampicillina**

- Possiedono uno spettro antibatterico più ampio rispetto alle naturali, agiscono anche su gram-, compresi microrganismi enteropatogeni
- Possono essere utilizzate anche per via orale
- L'amoxicillina è soggetta ad un miglior assorbimento rispetto all'Ampicillina

# Le Penicilline

## Composti

### ***Penicilline $\beta$ -lattamasi resistenti a spettro stretto***

(ottenute attraverso la formazione di un anello lattamico più resistente all'attacco delle  $\beta$ -lattamasi)

➔ **Meticillina, Oxa, cloxa, dicloxacillina**

- **La meticillina è somministrata per IV o IM ed è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica**
- **Viene eliminata per via urinaria ed in parte attraverso la bile**
- **Utilizzata soprattutto come farmaco antistafilococcico**

# *Le Penicilline*

## **Composti**

***Penicilline  $\beta$ -lattamasi resistenti a spettro stretto***

➔ Meticillina, Oxa, cloxa, dicloxacillina

- **Somministrate per OS**
- **Utilizzate contro i microrganismi resistenti alle penicilline naturali.**
- **Non attive contro i Gram-, utilizzate solo per infezioni sostenute da stafilococchi penicillinasi-produttori**

# Le Penicilline

## *Composti*

***Penicilline  $\beta$ -lattamasi resistenti a spettro ampio***

➔ Amoxicillina+acido clavulanico

➔ Ampicillina+sulbactam

- **Associazione con sostanze inibitori delle  $\beta$ -lattamasi**
- **Ottima azione battericida contro Gram+ e Gram- penicillinasi-produttori**

# Le Penicilline

## Composti

*$\alpha$ -carbossipenicilline (penicilline antiPseudomonas)*

➔ Carbenicillina

➔ Ticarcillina

➔ Piperacillina

- Sintetizzate per essere attive contro batteri particolarmente resistenti come ad esempio *Pseudomonas* spp. e *Proteus*.
- Non sono resistenti alle penicillinasi
- Vengono somministrate per via parenterale
- Eliminate immutate prevalentemente per via urinaria

# *Le Penicilline*

## Farmacocinetica delle Penicilline

### Vie di somministrazione

- ➔ Parenterale (IM più raramente EV o SC)
- ➔ Orale (esclusivamente per penicilline acido-resistenti)
- ➔ Azione topica
- ➔ Infusione intramammaria

# Le Penicilline

## Farmacocinetica delle Penicilline

### Dosaggio

Estremamente variabile in base anche al tipo di preparazione farmaceutica (11.000/22000 UI/Kg)

**1 UI= 0,0006 mg di sale sodico di penicillina G**

UI= quantità di una sostanza in grado di produrre un effetto biologico riconosciuto a livello internazionale

**Sali sodici di Penicillina**

**Sali potassici di penicillina**

- |                         |   |                              |
|-------------------------|---|------------------------------|
| <b>Sale procainico</b>  | ⇒ | Sospensione acquosa (24 h)   |
|                         | ⇒ | Sospensione oleosa (48-72 h) |
| <b>Sale benzatinico</b> | ⇒ | Sospensione oleosa (5-7 gg)  |

# Le Penicilline

## Farmacocinetica delle Penicilline

### Metabolismo

- Rapidamente metabolizzate nel tratto GI
- Ridotto metabolismo epatico
- Il 90% delle penicillina somministrata viene escreta immodificata

### Distribuzione

- Buona distribuzione nei tessuti soprattutto rene, fegato e polmoni
- Non penetrano nel SNC
- Attraversano la barriera placentale
- Buona penetrazione in formazioni ascessuali

# Le Penicilline

## Eliminazione

- **Eliminata essenzialmente per via urinaria (60-100%)**
- **Le concentrazioni urinarie di penicillina risultano superiori rispetto a quelle plasmatiche (200-300:1)**
- **In parte anche attraverso il latte e la bile**

# Le Penicilline

## ***Tossicità delle penicilline***

**Reazioni di sensibilizzazione** (soprattutto per somministrazioni parenterali)

• **Ipersensibilità**

**Gravità:**

**Da leggeri e transitori fenomeni cutanei a shock anafilattici**

**Molte delle manifestazioni acute sono legate agli effetti tossici del potassio o della procaina utilizzate nelle formulazioni a base di penicillina.**

• **La procaina ad alte dosi (IM) può determinare una sintomatologia nervosa con atassia, eccitabilità (cavallo)**

# *Le Penicilline*

## **Parametri farmacocinetici in differenti specie animali**

### **Penicillina G**

#### **Assorbimento**

#### **Somministrazioni per OS**

Solo il 15-30% della quantità totale viene assorbita in un animale a digiuno. A stomaco pieno questa quota diminuisce ulteriormente.

#### **Somministrazioni per via parenterale**

I Sali sodici e potassici sono le uniche forme somministrabili per via IV.

Per le somministrazioni IM possono essere usati anche i sali procainici e benzatinici.

# *Le Penicilline*

## **Parametri farmacocinetici in differenti specie animali**

### **Penicillina G**

#### **Assorbimento**

La penicillina G procainica e benzatinica viene assorbita molto lentamente dal sito di inoculo rispetto ai sali sodici e potassici, producendo concentrazioni di farmaco che permangono a lungo nel circolo sistemico, ma che riescono a raggiungere solo basse concentrazioni.

 La quota di penicillina assorbita nelle somministrazioni IM varia in relazione al dosaggio e al muscolo nel quale avviene la somministrazione. Nel cavallo e nel bovino, i muscoli del collo sono da preferire rispetto ai glutei.

# *Le Penicilline*

## Parametri farmacocinetici in differenti specie animali

### Penicillina G

#### Volume di distribuzione

Cavallo: 0.72+/- 0.16 L/Kg

Pecora: 0.604 +/- 0.205 L/Kg

#### Legame alle proteine

Bovino: **basso** (28,5%)

Cane: **moderato** (60%)

Cavallo: **moderato** (52-54%)

Coniglio: **basso** (35%)

Pecora: **basso** (30.4%)

#### Emivita

Cane: 30 minuti

Cavallo: 48-53 minuti

Pecora: 42 minuti

Tacchino: 30 minuti

Bovino: 26.6 minuti

# *Le Penicilline*

## Parametri farmacocinetici in differenti specie animali

### Penicillina G

#### → **Eliminazione**

Il 60-100% della penicillina somministrata viene escreta attraverso il rene

#### **Clearance**

Cavallo:  $8.5 \pm 1.33$  mL/min/Kg

Pecora:  $9.17 \pm 1.39$  mL/min/Kg

Bovino:  $4.65 \pm 1.18$  mL/min/Kg

# *Le Penicilline*

## **Parametri farmacocinetici in differenti specie animali**

### **Aminopenicilline**

#### **Assorbimento**

Amoxicillina e Ampicillina sono somministrabili per OS

L'Amoxicillina possiede un migliore assorbimento rispetto all'ampicillina quando somministrata nel cane, gatto, maiale e vitelli preruminanti (34-36% della dose somministrata).

L'Ampicillina ha un Vd molto elevato in ovini e caprini.

Nel cavallo vengono somministrate generalmente per via IM o IV in quanto scarsamente assorbite per OS (5.3-10.4%)

# *Le Penicilline*

## **Parametri farmacocinetici in differenti specie animali**

### **Aminopenicilline**

#### **Distribuzione**

Rapidamente distribuite nei liquidi corporei (tranne occhio e prostata)

Penetrazione all'interno del liquido cefalorachidiano

Ottima penetrazione all'interno del liquido sinoviale

#### **Volume di distribuzione Amoxicillina:**

Cavallo: 325 mL/Kg

Puledro (6-7gg): 369 mL/Kg

#### **Volume di distribuzione Ampicillina:**

Cavallo: 180-263 mL/Kg

Gatto: 116 mL/Kg

# *Le Penicilline*

## Parametri farmacocinetici in differenti specie animali

### Aminopenicilline

#### Legame alle proteine

##### **Amoxicillina:**

Cavallo: moderato (37-38%)

##### **Ampicillina:**

Bovino: basso (18%)

Cavallo: molto basso (6.8-8%)

Coniglio: basso (18%)

Pecora: basso (13.8)

#### Emivita

##### **Amoxicillina:**

Cavallo: 39-85 minuti

Puledro (6-7gg): 44 minuti

Pecora: 46 minuti

##### **Ampicillina**

Gatto: 73 minuti

Maiale: 30-35 minuti

Cavallo: 37 minuti

Cane. 20 minuti

Coniglio 34 minuti

# *Le Penicilline*

## **Parametri farmacocinetici in differenti specie animali**

### **Aminopenicilline**

#### **Eliminazione**

#### **Amoxicillina:**

Cavallo e puledro (6-7gg): 5.7 ml/min/Kg

Capra: 11.4 ml/min/Kg

Ovini: 10.1 ml/min/Kg

#### **Ampicillina:**

Cavallo: 3.5 ml/min/Kg

Ovini: 50 ml/min/Kg

Caprini: 57-60 ml/min/Kg

# Le Cefalosporine



**Giuseppe Brotzu**

**1895-1976**

**Le cefalosporine furono scoperte da Giuseppe Brotzu nel 1945.**



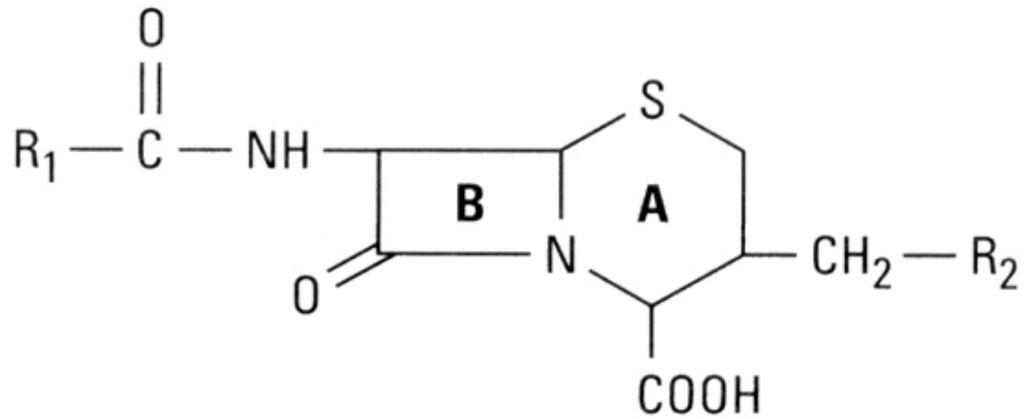
**Isolata dalla muffa  
*Cephalosporium acremonium***

**La scoperta fu divulgata attraverso un lavoro scritto dal ricercatore nel 1948 dal titolo "Ricerche su di un nuovo antibiotico"**

# Le Cefalosporine

## Struttura chimica

Consistono in un anello  $\beta$ -lattamico fuso con un anello esatomico diidrotiazinico



**Acido 7-aminocefalosporanico**

# Le Cefalosporine

## Caratteristiche e meccanismo d'azione

- ➔ **Stabili alle  $\beta$ -lattamasi**
- ➔ **Buona attività nei confronti dei PBPs (transpetidasi coinvolte nella sintesi peptoglicanica – *Penicilin Binding Proteins* )**
- ➔ **Buona capacità di penetrare la parete batterica**
  - **Sono somministrabili per via parenterale**
  - **Hanno una breve emivita (1-2 ore)**
  - **Vengono escrete per via renale**
  - **Sono battericide**

# Le Cefalosporine

## Classificazione delle cefalosporine

La classificazione delle cefalosporine viene fatta basandosi sull'attività antimicrobica delle diverse molecole

*In tal modo le cefalosporine vengono distinte in 5 gruppi*

- Cefalosporine somministrabili per via orale

- Cefalosporine somministrabili per via parenterale:



Di **prima** generazione



Di **seconda** generazione



Di **terza** generazione



Di **quarta** generazione

# Le Cefalosporine

GRUPPO	ATTIVITA' ANTIMICROBICA	NOME
<b>Per uso orale</b>	Buona attività verso gram+, modesta attività verso i gram-, nessuna sugli Pseudomonas	Cefaclor, cefadroxil, cefadrina, cefalexina, cefaloglicina
<b>Per uso parenterale</b>		
<b>I generazione</b>	Elevata attività contro gram+, attività moderata verso gram- produttori di $\beta$ -lattamasi, nessuna attività verso gli Pseudomonas	Cefacetrile, cefapirina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina
<b>II generazione</b>	Particolarmente attive contro le Enterobacteriacee	Cefamandolo, cefmenoxima, cefotiam, ceftiofur, cefuroxima
<b>III generazione</b>	Particolarmente attive nei confronti degli Pseudomonas	Cefsulodin, ceftazidime, cefoperazone
<b>IV generazione (Cefamiche)</b>	Più resistenti alle $\beta$ -lattamasi, attività mirata verso i Bacterioides	Cefoxitin, latamoxef, cefmetazolo, cefotetan

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per uso orale

### Cefachlor, cefadroxil, cefradina, cefalexina, cefaloglicina

Attività simile a quella delle aminopenicilline, ma con elevata resistenza alle  $\beta$ -lattamasi

**Risultano sensibili:** batteri Gram+ compreso lo *S. aureus*, gli streptococchi, gli *Actinomyces*, i bacilli, *Corynebacterium*, *E. rhusiopathie*, *L. monocytogenes*, alcuni anaerobi (*Bacterioides*), *Clostridium*, *Fusobacterium*. *Bordetella avium*, *Hemophilus*, *Pasteurella*.

**Risultano moderatamente sensibili:** gli *Actinobacillus*, Brucelle, alcuni *Bacterioides*.

**Risultano resistenti:** *Acinetobacter*, *Bacterioides fragilis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Nocardia*, *Streptococcus fecalis*, *P. aeruginosa*, *R. equi*, *Serratia*, *Yersinia*.

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per uso orale

### Cefachlor, cefadroxil, cefradina, cefalexina, cefaloglicina

- ➔ Buon assorbimento per OS (non influenzato dalla presenza di cibo)
- ➔ Distribuzione ampia nei liquidi corporei, scarsa penetrazione all'interno delle cellule
- ➔ Breve emivita < ad 1 ora
- ➔ Escrete in forma immodificata con le urine
- ➔ Basso legame alle proteine plasmatiche
- ➔ Nei poligastrici e nel cavallo l'assorbimento per OS è scarso

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per uso orale

Cefachlor, cefadroxil, cefradina, cefalexina, cefaloglicina

### Dosaggio nelle differenti specie

<b>SPECIE</b>	<b>fARMACO</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO (h)</b>
<b>Cane, gatto</b>	<b>Cefadroxil</b>	<b>22</b>	<b>12</b>
	<b>Altri</b>	<b>10-20</b>	<b>8-12</b>
<b>Vitelli (preruminanti)</b>	<b>Cefadroxil</b>	<b>35</b>	<b>12</b>
	<b>Cefachlor</b>	<b>3.5</b>	<b>12</b>
	<b>cefradina</b>	<b>7</b>	<b>12</b>

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### I GRUPPO

#### Cefacetrile, cefapirina, cefaloridina, ceftazidime, cefalotina, cefazolin

- ➔ Spettro d'azione analogo alle cefalosporine usate per via orale
- ➔ Somministrate per IM o SC
- ➔ Rapidamente assorbite
- ➔ Elevata biodisponibilità
- ➔ Ampia distribuzione nei fluidi corporei
- ➔ Emivita < ad 1 ora
- ➔ La cefalotina e la cefapirina danno origine a metaboliti meno attivi
- ➔ Eliminati per via urinaria

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### I GRUPPO

Cefacettrile, cefapirina, cefaloridina, cefradina,  
cefalotina, cefazolina

### Dosaggio nelle differenti specie

SPECIE	FARMACO	DOSE (mg/Kg)	INTERVALLO
Cane, gatto	Cefalexina	10-15	12
	Cefalotina	20-40	6-8
	Cefazolina	15-30	12
	Cefapirina	20	8
Cavallo	Cefazolina	15-20	8
	Cefalexina	10	8-12

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### II GRUPPO

Cefamandolo, Cefmenoxima, Cefotaxima, Cefotiam, Ceftriaxone, Ceftiofur, Cefuroxima

Questo gruppo comprende 2 sottogruppi, ovvero:

**Le Cefotaxime:** cefmenoxima, cefotaxima, cefotiam, ceftriaxone

➡ Buona attività verso Enterobacteriacee e Pseudomonas

**Le Cefuroxime:** cefamandolo e cefuroxima

**Risultano altamente sensibili:** Streptococchi, E. coli, Klebsielle, Salmonelle, Proteus.

**Risultano moderatamente sensibili:** Citrobacter, Enterobacter, P. aeruginosa, Serratia

**Risultano resistenti:** Bordetella, alcuni Enterobacter e Serratia, alcuni ceppi di P. aeruginosa

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### II GRUPPO

Cefamandolo, Cefmenoxima, Cefotaxima, Cefotiam,  
Ceftriaxone, Ceftiofur, Cefuroxima

- ➔ Somministrate IM o SC
- ➔ Rapido assorbimento, con picco ematico entro mezz'ora
- ➔ Breve emivita (ceftiofur nel bovino: 2,5 ore; ceftriazone: 8 ore)
- ➔ Ampia distribuzione nei liquidi tissutali
- ➔ Farmaci di scelta per le meningiti sostenute da Enterobacteriacee
- ➔ Escrezione per via urinaria (ceftriaxone anche per via urinaria)

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### II GRUPPO

Cefamandolo, Cefmenoxima, Cefotaxima, Cefotiam, Ceftriaxone, Ceftiofur, Cefuroxima

#### Dosaggio nelle differenti specie

<b>SPECIE</b>	<b>FARMACO</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO</b>
<b>Cane, gatto</b>	<b>Cefotaxima: IM</b>	<b>20-40</b>	<b>8</b>
	<b>SC</b>	<b>50</b>	<b>12</b>
	<b>Cefamandolo</b>	<b>10-30</b>	<b>8</b>
<b>Capre</b>	<b>Cefotaxima</b>	<b>50</b>	<b>12</b>
<b>Bovino</b>	<b>Ceftiofur</b>	<b>1</b>	<b>24</b>
<b>Cavallo</b>	<b>Cefotaxima</b>	<b>20</b>	<b>8</b>

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### III GRUPPO

#### Cefoperazone, Cefsulodina, Ceftazidima

Caratterizzate principalmente per la notevole azione contro  
*Pseudomonas aeruginosa*

Cefsulodina: spettro di attività molto stretto

Cefoperazone e Ceftazidima: spettro simile alla cefotaxima ma con attività molto più elevata per *Pseudomonas*

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### III GRUPPO

#### Cefoperazone, Cefsulodina, Ceftazidima

Farmacocinetica simile a quelle del II gruppo

Cefoperazone: escrezione prevalentemente biliare

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### III GRUPPO

Cefoperazone, Cefsulodina, Ceftazidima

### Dosaggio nelle differenti specie

<b>SPECIE</b>	<b>FARMACO</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO</b>
<b>Cane, gatto</b>	<b>Cefoperazone</b>	<b>30</b>	<b>6-8</b>
<b>Bovino</b>	<b>Cefoperazone Ceftazidima</b>	<b>30 20-40</b>	<b>6-8 12-24</b>

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### IV GRUPPO

Cefamicine, Cefoxitina, Latamoxef, Cefmetazolo,  
Cefotetan

Si distinguono dalle cefalosporine in quanto prodotte da *Streptomyces* e prendono il nome di **Cefamicine**

Differiscono dalle cefalosporine per la presenza di un gruppo metossi- in posizione 7 del nucleo cefalosporanico

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### IV GRUPPO

Cefamicine, Cefoxitina, Latamoxef, Cefmetazolo,  
Cefotetan

Molto resistenti alle  $\beta$ -lattamasi di svariati tipi batterici

Completamente inefficaci verso *P. aeruginosa*

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### IV GRUPPO

#### Cefoxitina

- ➔ Penetra con difficoltà attraverso la parete dei Gram-
- ➔ Efficace soprattutto sui Gram+ compreso Enterobacter e Serratia
- ➔ Possiede proprietà farmacocinetiche simili a quelle del I Gruppo
- ➔ Somministrata principalmente attraverso la via IV (IM dolorosa)
- ➔ Emivita breve (bovino e cavallo: 1 ora)
- ➔ Escreta per via renale
- ➔ Scarso utilizzo in medicina veterinaria

# Le Cefalosporine

**Cefalosporine per via parenterale**

## **IV GRUPPO**

**Cefotetan e Cefmetazolo**

**Cefotetan:** 7-metossi cefalosporina



Maggiore attività nei confronti dei gram-.

***P. aeruginosa* risulta resistente**

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### **IV GRUPPO**

#### **Latamoxef (Moxalactam)**

Oxa-beta-lattamina

- ➔ Attività simile alle altre cefalosporine del II gruppo, ma più attive nei confronti di *B. fragilis*, *Citrobacter* ed *Enterobacter*
- ➔ Scarsamente utilizzato in medicina veterinaria

# Le Cefalosporine

## Cefalosporine per via parenterale

### IV GRUPPO

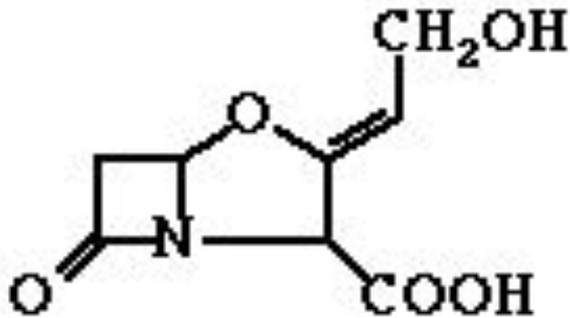
Cefamicine, Cefoxitina, Latamoxef, Cefmetazolo, Cefotetan

### Dosaggio nelle differenti specie

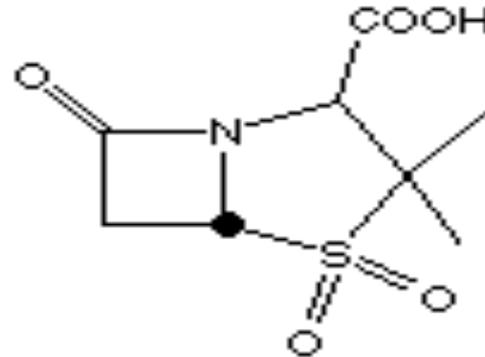
<b>SPECIE</b>	<b>FARMACO</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO (h)</b>
<b>Cane, gatto</b>	<b>Cefoxitina (IV)</b>	<b>25-40</b>	<b>8</b>
	<b>Latamoxef (IM-IV)</b>	<b>50</b>	<b>6-8</b>
<b>Cavalli</b>	<b>Cefoxitina (IV)</b>	<b>20</b>	<b>6-8</b>
<b>Bovino</b>	<b>Cefoxitina (IV)</b>	<b>20-30</b>	<b>4-6</b>
	<b>Latamoxef (IM-IV)</b>	<b>20</b>	<b>8-12</b>

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Acido Clavulanico e Sulbactam



**Acido Clavulanico**



**Sulbactam**

Possiedono una debole attività antimicrobica

La loro importanza consiste nel conferire ad altri antibiotici come le aminopenicilline caratteristiche di resistenza nei confronti delle  $\beta$ -lattamasi

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Acido Clavulanico

**L'Acido Clavulanico** viene associato all'amoxicillina (2:1) e con la ticarcillina (15:1)

Possiede buona affinità per la maggior parte penicillinasi acquisite e per tutte quelle di origine cromosomica

Ha scarsa affinità per le cefalosporinasi cromosomiche

## **Farmacocinetica**

### **Parametri simili a quelli dell'amoxicillina**

Buon assorbimento per OS

Ampia distribuzione tissutale e nei liquidi extracellulari

Emivita di circa 75 minuti

Eliminato immodificato nelle urine

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Acido Clavulanico

**L'Acido Clavulanico+amoxicillina è utile nella terapia dei piccoli animali**

Lo spettro d'azione dell'amoxicillina risulta ampliato verso microrganismi molto importanti come: *Enterobacteriacee* e batteri anaerobi

*E. coli, Klebsiella, Proteus* sensibili alle concentrazioni rinvenute nelle urine

**L'acido Clavulanico+Ticarcillina (somministrato per IV).** Rispetto all'associazione precedente risulta più efficace nei confronti delle *Enterobacteriacee* e *P. aeruginosa*

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Acido Clavulanico

### Dosaggio nelle differenti specie animali

<b>FARMACO</b>	<b>SPECIE</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO (h)</b>
<b>Clavulanato-amoxi</b>	<b>Cane (OS)</b>	<b>12.5</b>	<b>12</b>
	<b>Gatto (OS)</b>	<b>62.5mg/capo</b>	<b>12</b>
	<b>Bovino (IM)</b>	<b>8.75</b>	<b>24</b>
	<b>Preruminanti (OS)</b>	<b>10</b>	<b>8</b>
	<b>Pecora (IM)</b>	<b>8.75</b>	<b>24</b>
<b>Clavulanato-ticar</b>	<b>Cane (IV)</b>	<b>50</b>	<b>6</b>
	<b>Cavallo (IV)</b>	<b>50</b>	<b>6</b>

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Sulbactam

Scarsamente assorbito per via orale (tranne la **sultamicillina**)

Lega irreversibilmente le  $\beta$ -lattamasi comprese quelle prodotte da:  
*Citrobacter, Enterobacter, Proteus e Serratia*

Attivo insieme all'ampicillina contro *Pasteurella, Hemophilus somnus, Actinomyces pyogenes*

Viene associato con l'ampicillina



**Spettro ampliato rispetto all'associazione amoxicillina  
Acido clavulanico, ma con efficacia minore**

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Sulbactam

### Farmacocinetica

Buon assorbimento per IM

Ampia distribuzione negli spazi extracellulari

Emivita di 1 ora

Eliminata per via urinaria

### Dosaggio nelle differenti specie

<b>FARMACO</b>	<b>SPECIE</b>	<b>DOSE (mg/Kg)</b>	<b>INTERVALLO (h)</b>
<b>Sulbactam-Ampi</b>	<b>Bovino (IM)</b>	<b>10</b>	<b>24</b>

# Inibitori delle $\beta$ -lattamasi

## Sulbactam

Il Sulbactam viene associato anche con Cefoperazone

# Carbapenemi e Monobattami

**Carbapenemi:** Imipenem

**Monobattami:** Aztreonam,  
Tigemonam, Carumonam