

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 antimetobilita**

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 Fluorochinoloni	Battericida	Blocco sintesi DNA (DNA-girasi)	Ac. Malidixico, flumechina, ciprofloxacina, enrofloxacina,	Gram - Gram - Gram + e Gram -
β -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 -

FAMIGLIA	TIPO DI AZIONE	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACI	SPETTRO ANTIBATTERICO
Macrolidi e lincosamidi	Batteriostatica	Inibita sintesi proteica per interferenza 50S	Eritromicina Spiramicina Tilosina Tilmicosina Lindamicina e clindamicina	Gram + e micoplasmici
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

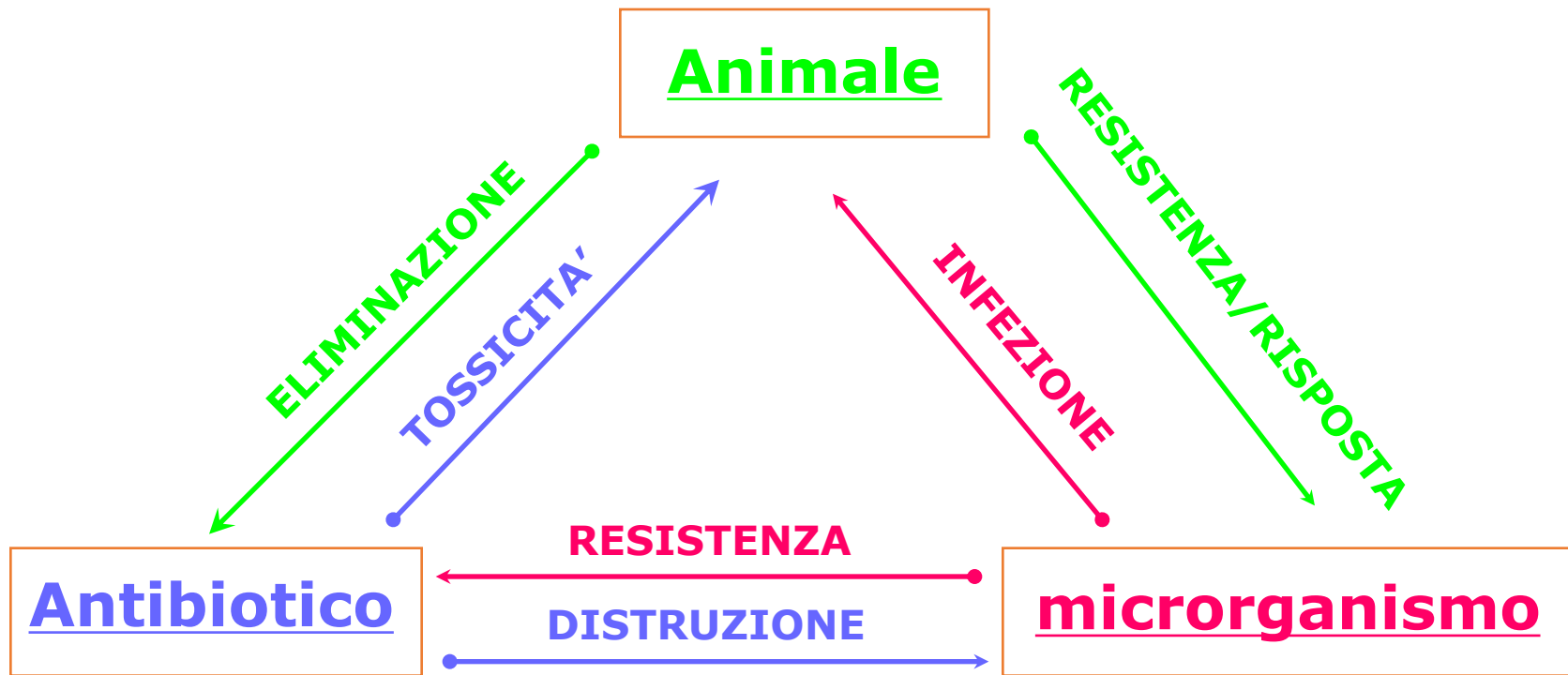
Costi e tempi per la produzione di una nuova molecola utilizzabile:

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**

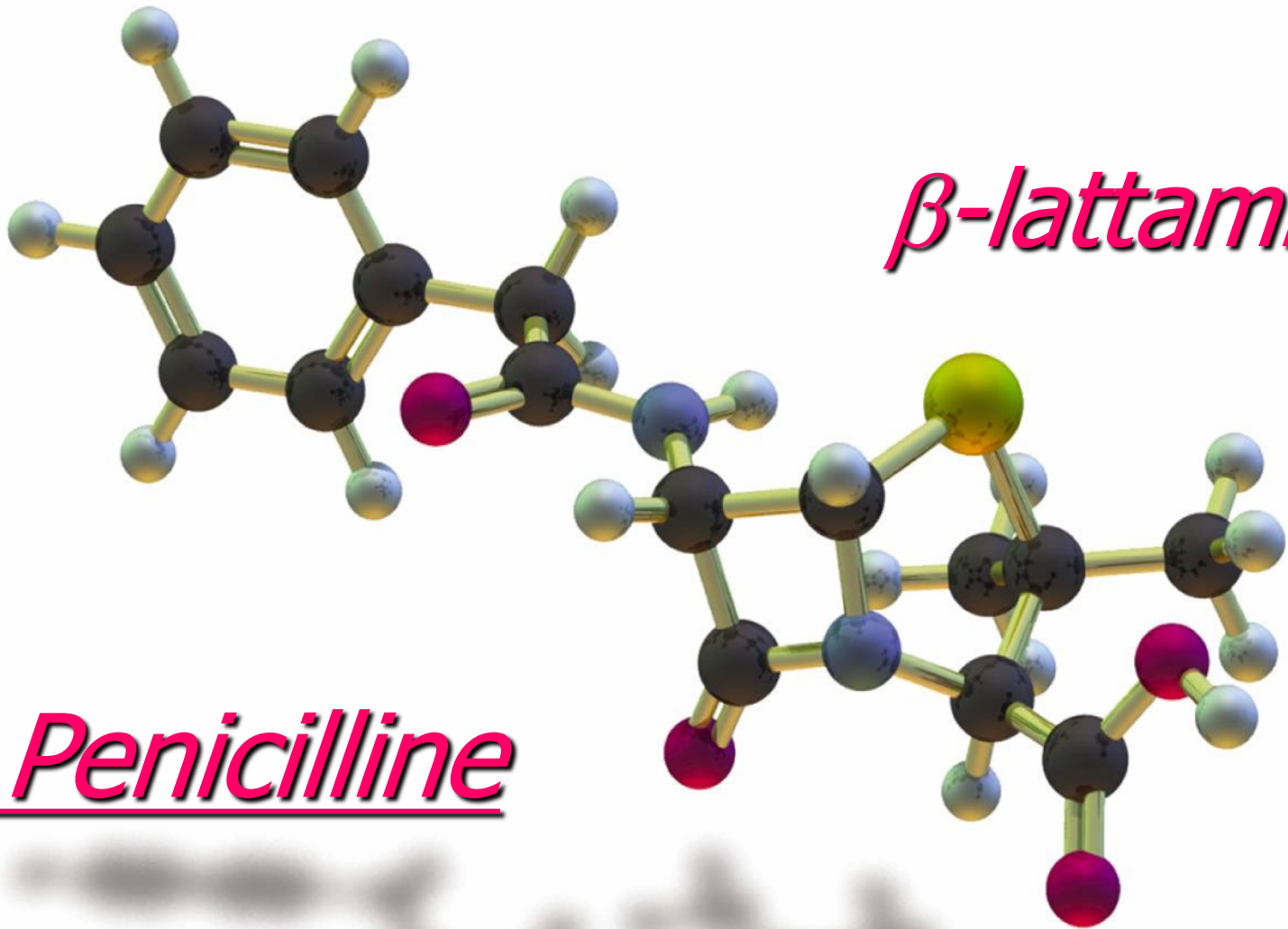
Fattori legati all'ospite:

- ◆ **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**



β -lattamici

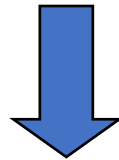
Le Penicilline

Le Penicilline



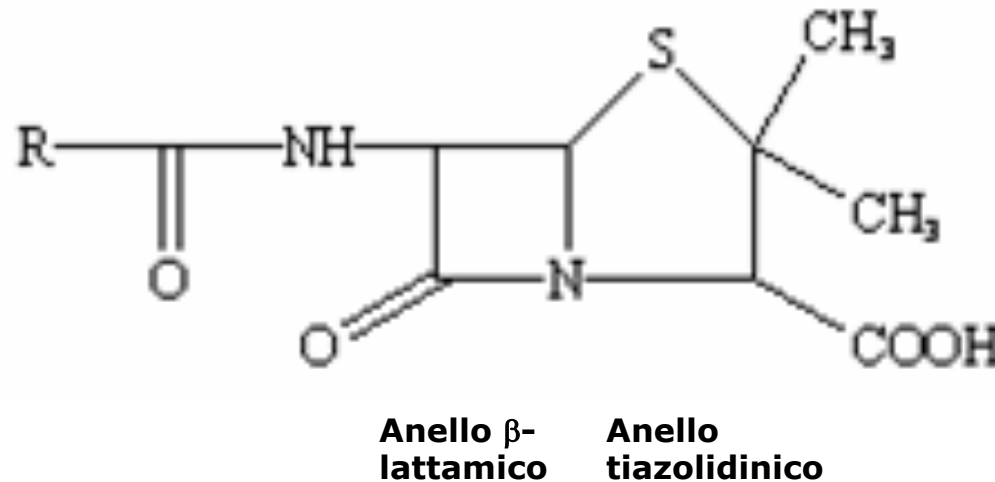
**Alexander Fleming
1881-1955**

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 β -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**

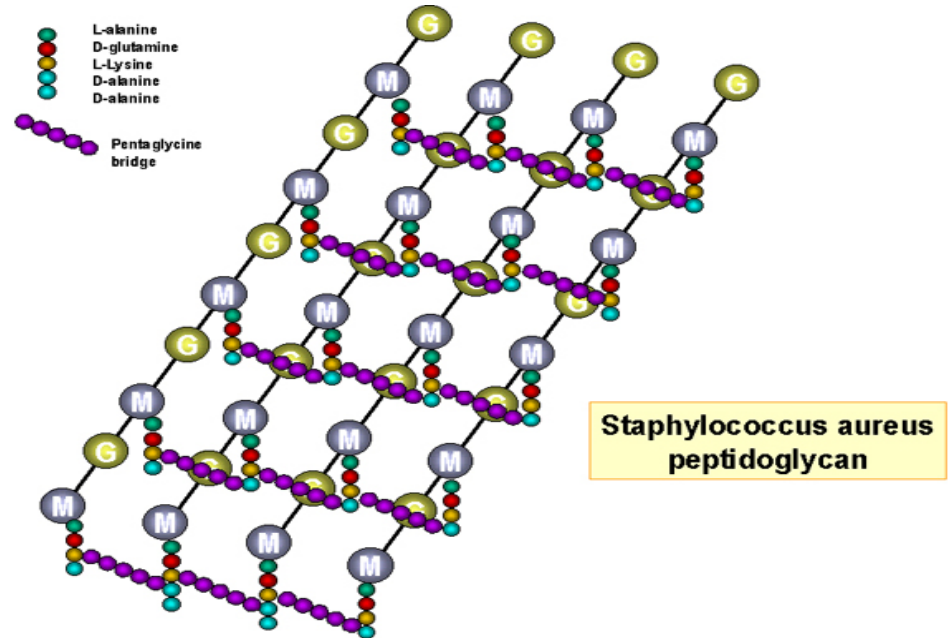
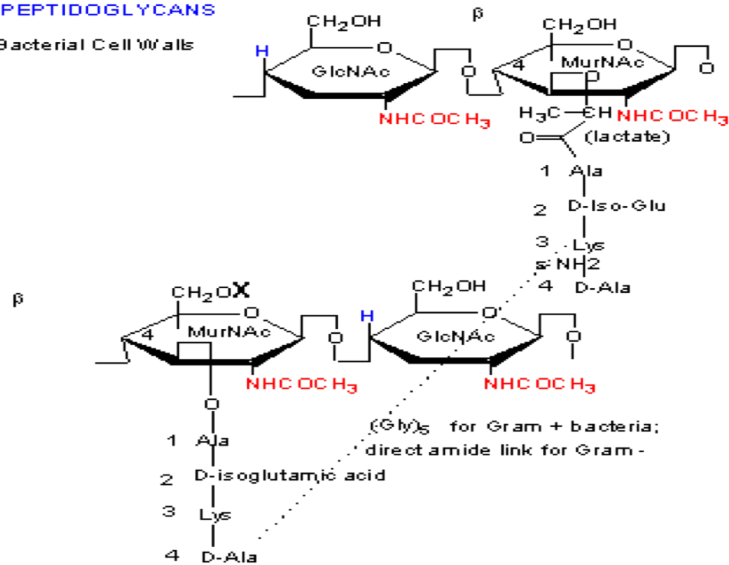
Le penicilline agiscono:

 **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

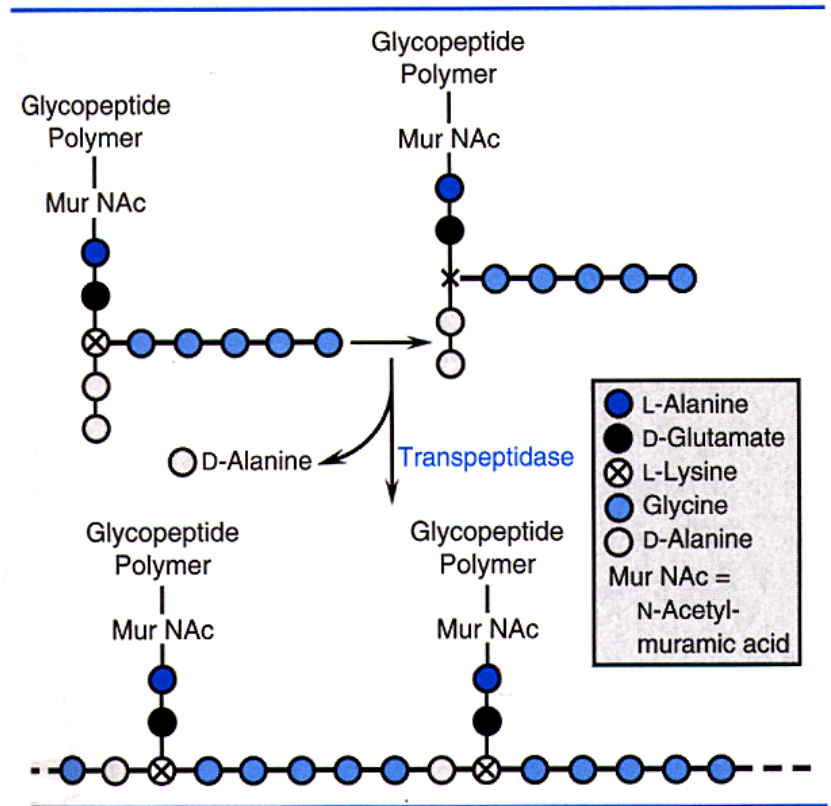
Bacterial Cell Walls



- 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.



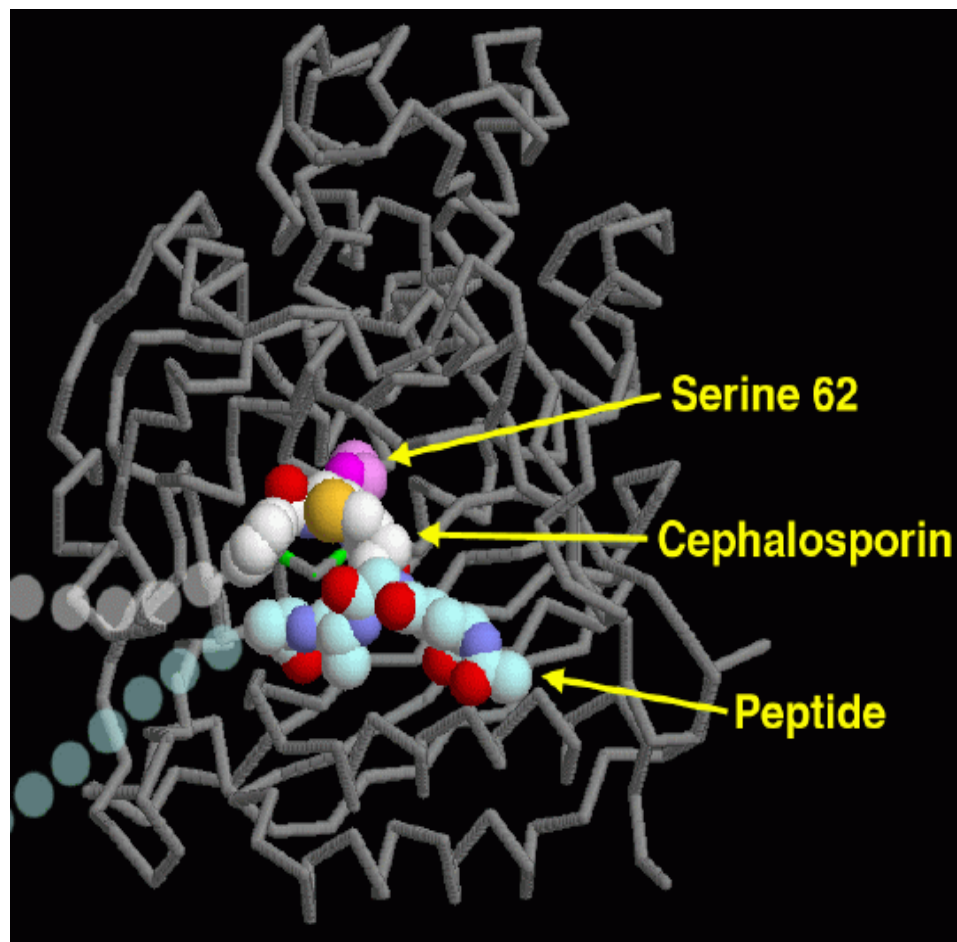
The transpeptidase reaction in Staphylococcus

PenicillinBindingProtein

✘ I batteri hanno diverse PBPs 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 PBPs 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 β -lattamici è basata, sulla loro analogia strutturale con la parte dell' D-alanyl-D-alanina. Le molecole β -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 β -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 β -lattamasi

Inattivate in ambiente gastrico e da enzimi secreti dalla microflora intestinale

Le Penicilline

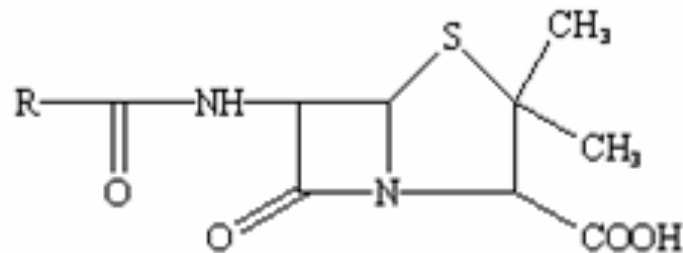
La resistenza dei batteri gram-negativi deriva:

- ➔ 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
 β -lattamasi**

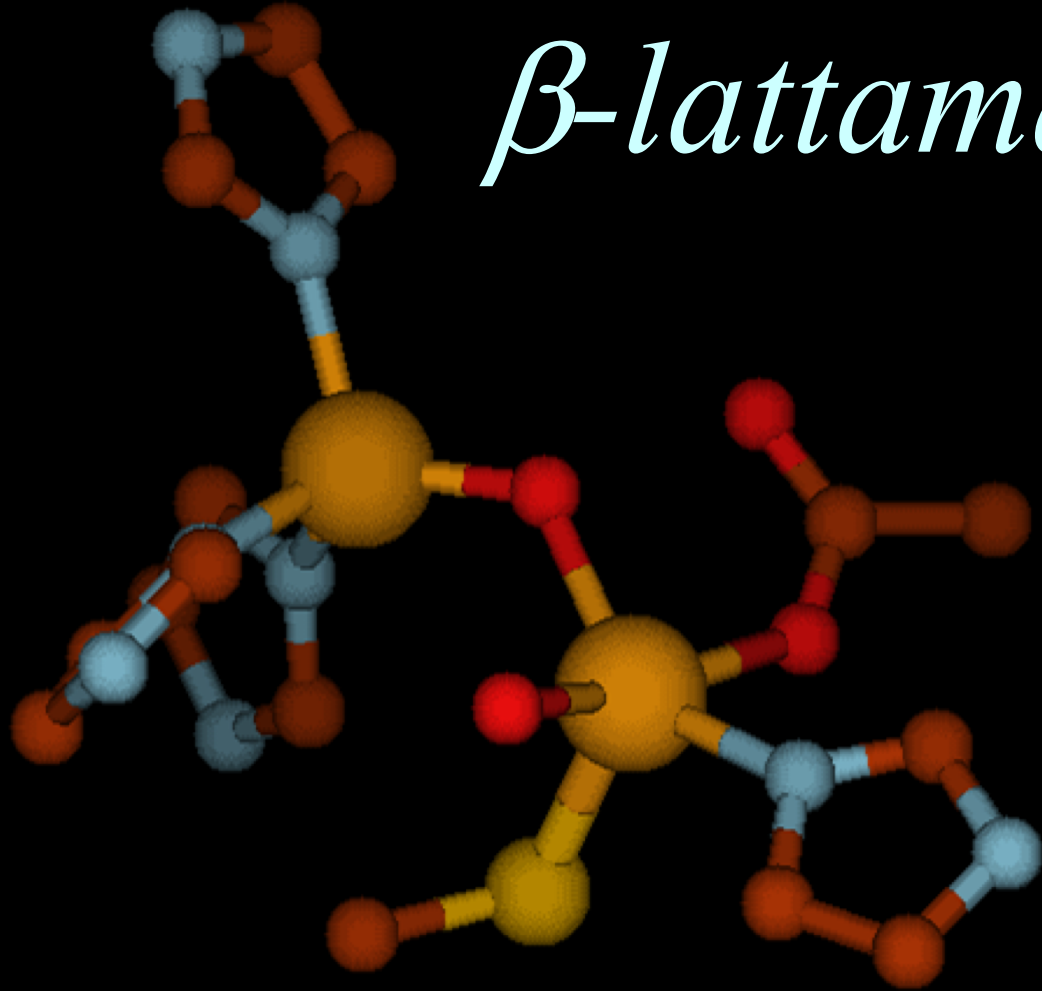
Le β -lattamasi inattivano le penicilline idrolizzando l'anello β -lattamico della struttura base

Le β -lattamasi vengono distinte in:

Cromosomiche (indotte dalla presenza di un qualsiasi composto β -lattamico)

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

β -lattamasi



Le Penicilline

Sviluppo delle Penicilline

- ➔ **Potenziare la resistenza nei confronti delle β -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 (β -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 (β -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 β -lattamasi resistenti a spettro stretto

(ottenute attraverso la formazione di un anello lattamico più resistente all'attacco delle β -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 β -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 β -lattamasi resistenti a spettro ampio

➔ Amoxicillina+acido clavulanico

➔ Ampicillina+sulbactam

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

Le Penicilline

Composti

α -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

- | | | |
|-------------------------|---|------------------------------|
| Sale procainico | ⇒ | Sospensione acquosa (24 h) |
| | ⇒ | Sospensione oleosa (48-72 h) |
| Sale benzatinico | ⇒ | 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 ± 1.33 mL/min/Kg

Pecora: 9.17 ± 1.39 mL/min/Kg

Bovino: 4.65 ± 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

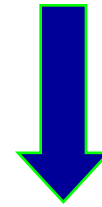
Le Cefalosporine



Giuseppe Brotzu

1895-1976

Le cefalosporine furono scoperte da Giuseppe Brotzu nel 1945.



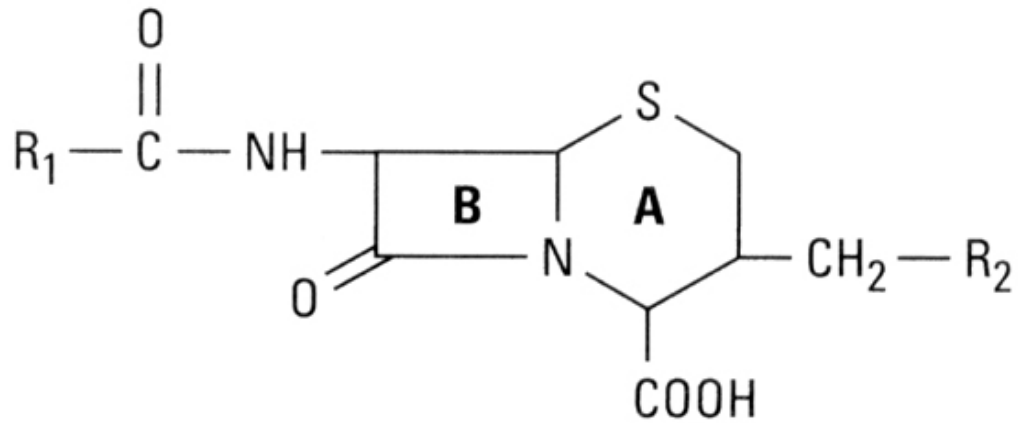
**Isolata dalla muffa
*Cephalosporium acremonium***

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 β -lattamico fuso con un anello esatomico diidrotiazinico



Acido 7-aminocefalosporanico

Le Cefalosporine

Caratteristiche e meccanismo d'azione

- ➔ **Stabili alle β -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
Per uso orale	Buona attività verso gram+, modesta attività verso i gram-, nessuna sugli Pseudomonas	Cefaclor, cefadroxil, cefadrina, cefalexina, cefaloglicina
Per uso parenterale		
I generazione	Elevata attività contro gram+, attività moderata verso gram- produttori di β -lattamasi, nessuna attività verso gli Pseudomonas	Cefacetrile, cefapirina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina
II generazione	Particolarmente attive contro le Enterobacteriacee	Cefamandolo, cefmenoxima, cefotiam, ceftiofur, cefuroxima
III generazione	Particolarmente attive nei confronti degli Pseudomonas	Cefsulodin, ceftazidime, cefoperazone
IV generazione (Cefamiche)	Più resistenti alle β -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 β -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

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

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

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

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

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

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 β -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

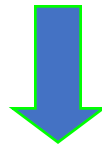
Le Cefalosporine

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

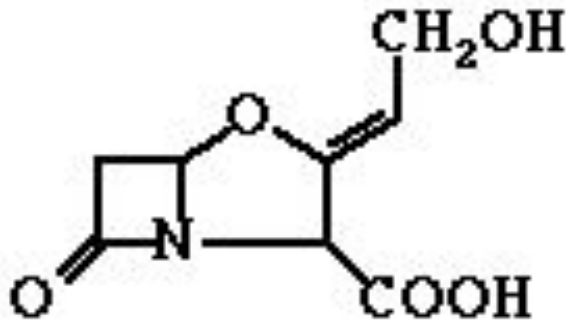
Cefamicine, Cefoxitina, Latamoxef, Cefmetazolo, Cefotetan

Dosaggio nelle differenti specie

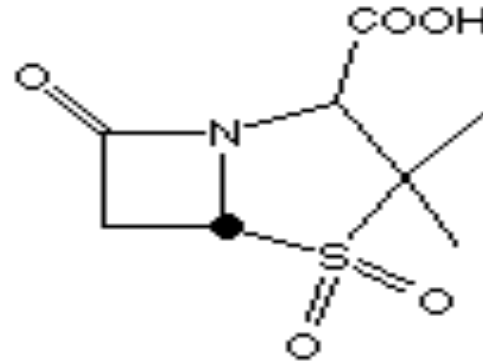
SPECIE	FARMACO	DOSE (mg/Kg)	INTERVALLO (h)
Cane, gatto	Cefoxitina (IV)	25-40	8
	Latamoxef (IM-IV)	50	6-8
Cavalli	Cefoxitina (IV)	20	6-8
Bovino	Cefoxitina (IV)	20-30	4-6
	Latamoxef (IM-IV)	20	8-12

Inibitori delle β -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 β -lattamasi

Inibitori delle β -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 β -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 β -lattamasi

Acido Clavulanico

Dosaggio nelle differenti specie animali

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

Inibitori delle β -lattamasi

Sulbactam

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

Lega irreversibilmente le β -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 β -lattamasi

Sulbactam

Farmacocinetica

Buon assorbimento per IM

Ampia distribuzione negli spazi extracellulari

Emivita di 1 ora

Eliminata per via urinaria

Dosaggio nelle differenti specie

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

Inibitori delle β -lattamasi

Sulbactam

Il Sulbactam viene associato anche con Cefoperazone

Carbapenemi e Monobattami

Carbapenemi: Imipenem

Monobattami: Aztreonam,
Tigemonam, Carumonam