

FARMACO	SPETTRO E INDICAZIONI	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACOCINETICA	EFFETTI COLLATERALI, RESISTENZA E INTERAZIONI
<p>FOSFOMICINA</p>	<p>G+ cocchi (st.aureus, str.piogenes, str pneumonia), G- (n-gonorrhoe, n.meningitis), cocchi, anaerobi. Indicato principalmente per infezioni urinarie (1° scelta per donne gravidfe)</p>	<p>Battericida: (eccezionalmente batteriostatico) blocca per competizione la piruvil-trasferasi legandosi ad un residuo cisteinico. In tal modo inibisce la sintesi dell'acido N-acetilmuramico. Agisce all'interno della cellula e vi penetra mediante sistemi di trasporto (trasportatori che fisiologicamente trasportano il glucosio 6-P, il fruttosio 6-P e l'α-glicerofosfato. Diminuita attività dei trasportatori diminuisce l'efficacia del farmaco).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - F.calcica: x os, biodisp suff (30-40%). Eccellente distribuzione, supera BEE, diffonde nei secreti. Eliminazione urinaria (15%, non suff per infez urinarie) e feci dopo concentrazione nella bile o secreta dalla parete intestinale. $t_{1/2}=2h$ - F.sodica: si usa solo per via parenterale e si differenzia per eliminazione urinaria pari all'85% e ha Bd più bassa della calcica. - F.trometamolo: maggiore eliminazione urinaria (55-60 %, quindi può essere usato per le infezioni urinarie), presenta un circolo entero-epatico. $t_{1/2} = 4h$ 	<p>Frequenza di batteri resistenti è molto alta ($1/10^4$-$1/10^5$). Se si utilizza il farmaco per trattamenti prolungati è molto probabile che si sviluppino dei ceppi resistenti, fatto dovuto a mutaz. cromosomiche (deficit trasportatori). Per questo motivo la F. si impiega in associazione ad altri farmaci (β-lattamine, rifampicina, aminoglicosidi, fluorochinoloni) o per trattamenti profilattici di breve durata. È ben tollerata e ha scarsa tossicità. Può dare solamente diarrea per azione irritante sulla parete GI e problemi ai cardiopatici. La F. sodica è controindicata in pz che devono seguire una dieta iposodica perché è elevata la quantità di Na legata al farmaco. Si può associare a aminoglicosidi e β-lattamine perché la fosfomicina protegge dalla nefrotossicità dei primi due.</p>

GLICOPEPTICI	VANCOMICINA	<p>Limitato ai cocchi G+ (stafilo e strepto), in particolare attivo contro strepto faecals e Cl.difficile nelle superinfezioni (colite pseudomembr.)</p> <p>Indicato per sepsi o endocarditi da stafilo e in associaz con ceftriaxone per meningiti pneum. Per os I scelta per Cl.diff</p>	<p>Battericida: interferiscono sulla sintesi del peptidoglicano inibendo la transglicolasi il quale distacca l'unità di base del peptidoglicano dal trasportatore e lo aggiunge alla catena in formazione. Inibisce inoltre la trans peptidasi e carbossipeptidasi enzimi responsabili formazione di legami incrociati tra le catene di acetil-muralico e acetil-glucosamina (legami crociati tra catene di peptidoglicano). Altra azione è l'alterazione della permeabilità di membrana e probabilmente la inibizione sintesi dell'RNA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bd: biodisponibilità os insuff (per os solo se infez. Intestinali). Per i.m. può dare ascessi. Si somministra e.v. <u>lentamente</u> (sindr. pellerossa per liberaz 5HT). Diffonde bene nei liquidi ma non nei tessuti. - Lp: basso legame proteico (30%). - Mb: secreto inalterato - t½: 6-8h (mediolunga) - escrezione: renale (piccola parte fegato) 	<p>Resistenza rara (cambio da battericida a batteriostatico) resistenza è acquisita per via plasmidica.</p> <p>Effetti collaterali:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ototossicità - nefrotossicità - complessa mento con colestiramine, febbre, arrossamenti cutanei. <p>Rara l'ipersensibilità. Se si somministra Vancomicina velocemente in e.v si può avere liberazione di istamina con classico arrossamento del collo.</p>
	TEICOPLANINA	<p>Stesso spettro della Vancomicina ma più attiva verso enterococchi.</p>	<p>Battericida: stesso meccanismo della Vanco, ma più lipofila e quindi penetra meglio nei fagociti</p>	<p>Bd: si può somministrare x i.m (non da sindr. pellerossa). Ha Bd più alta (90%!!).</p> <p>Lp: dal 90-95%</p> <p>Mb: secreto inalterato</p> <p>t½: più lunga della Vanco (50-70%): da 70-100h</p> <p>escrezione: renale</p>	<p>È possibile la resistenza per mutazione bersaglio. Meno effetti collaterali della vancomicina; è però più costosa</p>

β-LATTAMINE	PENICILLINE (penicillina G)	Sd ristretto; attività nei confronti dei cocchi G+, cocchi G-, bacilli G+, poco verso i bacilli G- (responsabili spesso di infezioni del cavo orale) e spirochete G+ (st.aureus, str.pneumoniae, viridans, str. β-emolitico), G- (n.gonorrhoeae, n.meningitis), spirochete	Batteriocidi: bersagli di questi farmaci sono le transpeptidasi o PBP con blocco della costruzione della parete batterica mediante inibizione competitiva (anello β-lattamico è stericamente simile al dimero D-ala - D-ala); - blocco carbossipept: cellule tonde - blocco endopeptid: filamenti	Bd: sono acido labili (per os inattivati al 90 pH gastrico) pertanto somministrazione i.m. SI distribuisce bene nel liquido interstiziale, poco nelle cellule (è poco liposolubile). Non supera BEE (fatto positivo sono neurotossiche) Lp: legano proteine sieriche Mb: secreto inalterato t½: 30min-1h (molto breve), si creano preparazioni di deposito escrezione: renale (filtrazione e secrezione)	Alcuni ceppi resistenti a causa enzimi degradanti le P. (β-Lattamasi), transpeptidasi alterata, pompe di estrusione (nei G-) o impermeabilità al farmaco (mancanza porine, pori idrofili G- che il farmaco deve attraversare per raggiungere il bersaglio). Sono tra gli AB meno tossici (pericolo maggiore ipersensibilizzazione crociata), molto usati in pediatria. Possono dare orticaria, febbre, reazioni oculari, broncospasmo, malattia da siero, nefrite interstiziale.
	CEFALOSPORINE E CEFALOMICINE	1°gen (cefazolina, cefalexina, cefalosporina C) sono attive solo contro i G+, principalmente cocchi, stafilo. e strepto. Sono tutte x os, e raramente sono considerate per infezioni sistemiche, vista anche la loro scarsa potenza. Sono di I scelta per la profilassi delle infezioni della chirurgia cardiaca. 2°gen (cefamandolo, cefoxitina) ha maggiore attività contro i G-, meno per G+ somm. os o parenterale.)	Batteriocidi: come le penicilline, si legano alla trans peptidasi bloccando la formazione dei legami crociati.	Bd: maggior parte acido labile e quindi somministrazione parenterale assorbimento per os o e.v.. Quelle di III gen superano BEE (meningiti). Lp: Mb: secreto inalterato t½: 1-2h (cefazolina), 8h (ceftraxone) escrezione: principalmente via renale (quelle di III gen principalmente via biliare)	Sono tra i meno tossici, maggior parte reazioni avverse sono da reazioni di ipersensibilità quali allergie (eruzioni cutanee o febbri). In rari casi si può arrivare allo shock anafilattico. Il prolungato uso può dare danni renali (sono tutte nefrotossiche), superinfezioni. Non vanno mai assunti con etanolo (effetto simil antabuse). Resistenza per: mancata permeabilità, mancanza recettori, produzione di β-lattamasi o mancata attivazione enzimi autolitici.

	<p>3°gen (cefotaxima, cefixima, ceftriaxone) molto attive contro i G-, resistenti verso le β-lattamasi prodotte dai G-. Efficacia contro i G+ diminuisce ulteriormente. Alcune cefalosporine di 3° gen. comprendono Pseudomonas;</p> <p>4°gen (cefepine): somm. e.v. Molto attivi su G-, superano BEE. Alcuni di essi (ceftriaxone e cefixima) sono utilizzati contro la gonorrea.</p>			
--	---	--	--	--

β-LATTAMINE	CARBAPENEMI (IMIPENEM E MEROPENEM)	<p>Imipenem: largo spettro sia G+ che G- (spettro simile cefalo III gen)</p> <p>Merepenem: leggermente più attivo su G- e meno sui G+.</p> <p>Sono indicati in infezioni resistenti ad altri farmaci</p>	<p>Battericidi: stesso meccanismo d'azione della penicillina e cefalosporina</p>	<p>Bd: sono somministrati e.v.</p> <p>Lp:</p> <p>Mb: idrolizzati (soprattutto l'Imipenem) da una diidropeptidasi renale, per inibire la quale si associano a Cilastina, che inibisce questo enzima e aumenta la durata d'azione dei farmaci.</p> <p>t½: 1h</p> <p>escrezione: renale (viene inattivato da enzimi dell'orletto a spazzola tanto che nell'urina si ritrovano basse concentrazioni di AB attivo. Per ovviare a questo problema si può somministrare in associazione la cevastatina, che inibisce l'enzima responsabile dell'inattivazione renale)</p>	<p>reazioni allergiche, nausea, vomito e nell'1-2 % dei trattati convulsioni.</p> <p>Il meropenem, simile all'imipenem, è resistente alla deidropeptidasi renale per cui non è necessaria una contemporanea somministrazione di cevastatina. E' meglio tollerato e causa convulsioni con una minor frequenza.</p> <p>Il più importante meccanismo di resistenza è dovuto all'azione delle β-lattamasi (codificate da quasi tutti i G-) oppure all'inattivazione del farmaco senza rottura dell'anello β-lattamico.</p> <p>Un altro meccanismo è la mancanza dei bersagli del farmaco o, infine, la mancata attivazione del sistema delle autolisine (in tal caso l'antibiotico non è battericida ma batteriostatico).</p>
--------------------	---	--	---	---	---

	<p>MONOBATTAMICI (Aztreonam)</p>	<p>Farmaco poco usato in quanto costoso. È formato da un singolo anello β-lattamico. Presenta uno spettro limitato ai cocci e bacilli G- (enterobatteriacee, haemophilus infl., pseudomonas). E' inattivo contro gli anaerobi e G+. Hanno basso potere antibatterico ma molto resistenti alle β-lattamasi per cui si somministrano spesso in associazione: Ac. clavilanico + amoxicillina, tazobactam + piperacillina, sulbactam + ampicillina.</p>	<p>meccanismo d'azione leggermente diverso da quello delle altre β-lattamine perché le PBP sulle quali agisce sono diverse. Inoltre, al di là dell'azione battericida, in presenza del farmaco i batteri creano dei filamenti che li rendono meglio fagocitabili dai macrofagi.</p>	<p>Bd: solo via parenterale diffondono bene nei liquidi Lp: Mb: eliminazione urinaria t½: breve</p>	
--	---	---	---	---	--

<p>AMINOGLICOSIDI</p>	<p>STREPTOMICINA GENTAMICINA TOBRAMICINA SISOMICINA NETIMICINA CANAMICINA AMIKAMICINA NEOMICINA</p>	<p>Cocchi G+: solo stafilococchi (come 2^ scelta); Bacilli G-aerobi:enterobatteriacee, H. infl.Pseudomonas; La Strepto, e in parte anche l'Amika e la Cana, sono attive contro i micobatteri. Le MIC sono simili tra gentamicina e tobramicina a parte il fatto che la tobramicina è più attiva contro lo pseudomonas. L'Amika presenta scarsa attività contro gli Stafilo e minore attività verso i G-. Si usano in massima parte contro batteri intestinali G- o in caso sospetto sepsi (sempre associati a β-lattamici).</p>	<p>potenti battericidi e l'attività è [] dipendente. Presentano un effetto post-AB che dura ore ed anch'esso è [] dipendente. L'esatto meccanismo d'azione è sconosciuto ma si pensa che l'AB agisce legandosi alla proteina S12 della subunità 30S dei ribosomi batterici comportando un'alterazione della sintesi proteica. Quindi non inibiscono ma alterano la sintesi proteica: in particolare viene prodotta una proteina di parete cellulare anomala la quale comporta la formazione di canali che favoriscono un ulteriore ingresso di aminoglicoside (che raggiunge così concentrazioni tali da causare in pratica un'inibizione della sintesi proteica) e la perdita di ioni fino alla morte del batterio. Si ipotizza che il meccanismo d'azione sia questo perché di solito gli inibitori della sintesi proteica non sono battericidi. Per penetrare nel batterio sfruttano dei sistemi di trasporto per le poliamine O2 dip. e un gradiente elettrico trans membrana.</p>	<p>Bd: Se si somministrati x OS vengono assorbiti solamente per l'1% essendo dei policationi ma sono presenti nelle feci in forma attiva per cui si utilizzano per le infezioni del tratto gastrointestinale o per modificare la flora intestinale. Se si somministrano x via parenterale si deve ricorrere alla via i.m. oppure ev lenta allo scopo di evitare picchi di concentrazione eccessivamente elevati. I due sistemi di somministrazione hanno come risultato una curva di concentrazione su tempo sovrapponibile. Oggi gli aminoglicosidi si somministrano con un'unica dose al giorno nonostante l'emivita sia solo di circa 2h. Diffondono bene nei liquidi ma essendo molecole idrosolubili superano molto difficilmente le barriere: per esempio la concentrazione nell'escreato bronchiale è solo il 4-7% di quella del siero. Possono però attraversare la placenta. Mb: eliminazione per filtrazione glomerulare. Si ritrova nell'urina in forma attiva. Poiché la velocità di eliminazione è proporzionale alla clearance della creatinina in caso di anuria t½ aumenta da 2 a 50-100h. t½: breve</p>	<p>Sono nefrotossici ed ototossici (sia cocleare che vestibolare dovuto ad un accumulo del farmaco nell'endolinfa e nella perilinfa) e la loro tossicità è aumentata dalla contemporanea somministrazione di altri farmaci con analoghi effetti. La ototossicità si manifesta con lesioni che sono inizialmente reversibili ma col tempo diventano irreversibili a causa di lesioni alle cellule sensoriali. La nefrotossicità è invece una complicità meno preoccupante poiché è sempre reversibile e con la sospensione della somministrazione si ha restitutium ad integrum. Ultimo effetto è la possibile paralisi neuromuscolare in soggetti in trattamento curarico quando si somministrano amino glicosidi in quantità massive nelle sierose (si ha inibizione dell'ACh). Meccanismo principale di resistenza è la produzione di enzimi in grado di inattivare la molecola. (acetilasi, fosforilasi, adenilasi).</p>
------------------------------	--	---	--	---	---

TETRACICLINE	CLORO-TETRACICLINA OSSI-TETRACICLINA METACICLINA	<p>Spettro più largo in assoluto: batteri (aerobi ed anaerobi) e protozoi (es. amebe o plasmodio della malaria). Per quanto riguarda i batteri è attivo contro:</p> <p>Cocchi G+ : stafilococchi e streptococchi; Bacilli G+ : bacillo dell'antrace, C. diphteriare; Cocchi G-: neisseria meningitidis e gonorrhae (la minociclina si utilizza per eradicare questi batteri nei portatori); Bacilli G-: enterobatteri, H. influenzae; Spirochete, Ricketzie, Clamidio, Micoplasmidi: di solito non sono farmaci di 1^ scelta per il trattamento di queste infezioni.</p>	<p>Batteriostatici: inibiscono sintesi proteica (solo ad elevate concentrazioni). Interagiscono con la subunità 30S inibendo il legame dell'aminoacil-tRNA al sito accettore. Raggiungono il ribosoma in parte per diffusione passiva (la diffusione riguarda sia le cellule dei batteri che quelle dei mammiferi da cui il possibile uso per le infezioni intracellulari) ed in parte sfruttano l'esistenza di una pompa batterica che li concentra nella cellula.</p>	<p>Bd: somministrati xOS. Assorbimento limitato dalla presenza di ioni bivalenti tanto che non si possono somministrare questi farmaci insieme a Ca, Mg, antiacidi. Anche la presenza di un pH alcalino limita l'assorbimento. Bd varia dal 30%(clorotetraciclina) al 90-100 % delle tetracicline di nuova generazione. La quota non assorbita rimane attiva nel lume intestinale dove esplica attività antibatterica: quindi se si utilizza per un'infezione dell'intestino si preferisce usare una tetraciclina con bassa biodisponibilità. Non supera BEE</p> <p>Mb: assorbimento avviene nello stomaco e nel duodeno. t½: 6h (vecchie tetracicline) – 12h (doxicillina), 18h (minociclina) escrezione: eliminate in parte per via urinaria ed in parte con la bile; tutte presentano un circolo entero epatico</p>	<p>La resistenza quando si manifesta è comune a tutto il gruppo delle tetracicline ed è dovuto all'incapacità del batterio di concentrare il farmaco in misura sufficiente o per un deficit della pompa di concentrazione o per l'attivazione di meccanismi di efflusso. La resistenza viene trasmessa principalmente per mezzo di plasmidi. Sono farmaci ben tollerati nell'adulto. Non si usano in età pediatrica né in gravidanza perché possono alterare sviluppo scheletro causando deformità. Nei neonati possono causare ipertensione endocranica. Provocano una colorazione scura dei denti in virtù del legame col calcio presente nello smalto. Nell'adulto sono stati descritti casi di epatotossicità e tossicità renale ed irritazione gastrica.</p>
	OXALIZIDONONI (LINEZOLID)	<p>Spettro limitato ai G+ compresi cocci resistenti a Penicillina, Cefalosporine, Oxacillina e Vancomicina. Indicato per infezioni urinarie da Enterococco, PAC, infezioni cutanee e tessuti molli.</p>	<p>Batteriostatico: inibisce la sintesi proteica legando la subunità ribosomiale 50S ed impedendo la formazione del complesso di iniziazione. Sugli Streptococchi è battericida.</p>	<p>Bd: somministrato x OS, Bd 100%, buona distribuzione nei tessuti. Lp: Mb: metabolizzato per il 70%; il rimanente 30% si trova nelle urine in forma attiva (quantità sufficiente per trattare un'infezione urinaria). t½: 4-6h escrezione: principalmente via renale (quelle di III gen</p>	<p>E' ben tollerato: presenta rari effetti collaterali (cefalea, eruzione cutanea). Effetto collaterale più comune è la trombocitopenia. Essendo un inibitore della MAO può interagire con farmaci adrenergici e serotoninergici.</p>

<p>CLORAMFENICOLO</p>	<p>Cocchi G+; Bacilli G+, compresi gli anaerobi; Cocchi G-; Bacilli G- compresi gli enterobatteri; Mycoplasmi e Ricketzie. E' il farmaco di scelta per le infezioni da Ricketzie le quali non si sono mai dimostrate resistenti. Non attivo sulle Clamidie.</p>	<p>Batteriostatico per la gran parte dei micro-organismi ma battericida per l'H.Influenzae. Inibisce sintesi proteica legandosi alla subunità 50S inibendo l'enzima peptidil transferasi, bloccando l'incorporazione degli aminoacidi nella catena nascente. Il sito di legame del cloramfenicolo è vicino a quello dei macrolidi coi quali può competere antagonizzandone l'attività. L'inibizione della sintesi proteica può interessare anche le cellule eucariotiche, ed in particolare la serie rossa delle cellule ematopoietiche.</p>	<p>principalmente via biliare) Bd: è l'ideale dal punto di vista farmacocinetico: è una piccola molecola idrosolubile. Per OS la biodisponibilità è del 100% (ma è molto amaro), superiore alla biodisponibilità per i.m. Dal sangue diffonde a tutti i tessuti. Supera BEE anche quando non è infiammata raggiungendo [] nel liquor uguali al 60% rispetto a quelle plasmatiche (o ancora più elevate in caso di alterazioni della barriera). Lp: Mb: metabolizzato dal fegato per coniugazione con l'acido glucuronico. La maggior parte (90%) è eliminato come metabolita inattivo nell'urina. t½: 2h escrezione: urina</p>	<p>Resistenza per produzione di acetiltransferasi che rendono il cloramfenicolo incapace di legare il sito recettoriale e incapacità di arrivare all'interno del batterio. Se terapia viene protratta per un breve periodo di tempo (5-8 giorni) raramente effetti collaterali. Effetti collaterali più frequentni sono quelli gastroenterici, rara ma importante è la mielotossicità e precisamente: effetto dose dipendente che comporta anemia aplastica (reversibile) e una reazione idiosincrasica: comparsa di aplasia midollare con pan citopenia (effetto solitamente irreversibile e spesso mortale che colpisce 1 su 20000-40000 pazienti). Nei neonati può dare la Sindrome grigia con ipotensione, dispnea e un colorito grigio della cute dovuto ad eccesso di cloramfenicolo nel sangue poiché nei neonati il processo di glicoconiugazione è immaturo e quindi si può verificare un accumulo. La mortalità è del 40% ma l'effetto si previene con un dosaggio adeguato.</p>
------------------------------	---	--	---	--

MACROLIDI	ERITROMICINA	<p>Spettro molto simile a quello della penicillina: Cocchi G+ (soprattutto, in particolare Strept. Pneumoniae); Cocchi G-: solo N. Gonorrhoeae; Bacilli G - : Haemophilus infl.;</p> <p>Anaerobi: Clostridium; Treponema, Micoplasmi, Ricketzie; Clamidie.</p> <p>Ideale per infezioni polmonari.</p>	<p>Batteriostatici (principalmente): anche se ad alte concentrazioni sono battericidi nei confronti di alcuni cocchi G+. Inibiscono la sintesi proteica perché inibiscono la traslocasi legandosi alla subunità 50S. Il sito di legame è vicino a quello del cloramfenicolo e della clindomicina e quindi non ha senso utilizzare questi farmaci in associazione perché competerebbero tra di loro. Ad alte [] si comportano da battericidi.</p>	<p>Bd: è acido-labile (si somministra sottoforma di capsule gastroprotette). Assorbimento è principalmente duodenale ed è modificato e limitato dalla presenza di cibo. Una volta in circolo si distribuisce nei liquidi interstiziali ed in particolare nel polmone dove raggiunge concentrazioni 20 volte maggiori rispetto a quelle sieriche. Penetra bene anche nelle cellule, specie nei macrofagi. La somministrazione ripetuta comporta un accumulo di eritromicina nei tessuti. Essendo una molecola grossa non supera la BEE.</p> <p>Lp:</p> <p>Mb eliminata soprattutto per via biliare, in parte con residua attività antibatterica. Soltanto il 2% della dose è eliminata in forma attiva nell'urina.</p> <p>t½: 1,5h</p>	<p>I macrolidi sono sicuri e possono esser usati anche in gravidanza e pediatria; inoltre si utilizza come farmaco sostitutivo della penicillina G in soggetti allergici. Gli effetti collaterali sono rari. Il più pericoloso effetto collaterale è l'epatite colestatica che può essere causata dall'eritromicina estolato a causa proprio dell'estolato. Si tratta comunque di un effetto reversibile.</p> <p>Gli effetti collaterali più comuni sono gastroenterici (nausea, vomito, diarrea). Possiamo avere inoltre reazioni allergiche con febbre, eruzioni.</p> <p>Per ev può provocare tromboflebiti. Essendo inibitore enzimatico può interferire nel metabolismo dei dicumaroli, della teofillina e con un diverso meccanismo aumenta la biodisponibilità dei digitalici: la digossina viene in parte inattivata dalla microflora ed in particolare da quei ceppi sui quali agisce l'eritromicina.</p>
	AZITROMICINA	<p>Spettro è simile a quello dell'eritromicina con maggiore attività nei confronti dell'haemophilus infl. e delle clamidie e meno efficacia nei confronti dei G+.</p>		<p>Bd: ben assorbita, si distribuisce rapidamente, entra nelle cellule, non supera la BEE, diffonde poco nei liquidi</p> <p>Lp:</p> <p>Mb: eliminato principalmente dal fegato, solo il 12% con le urine. Non è in grado di inibire il metabolismo di altri farmaci.</p> <p>t½: 2-3gg</p>	

<p>CLARITROMICINA</p>	<p>Spettro sovrapponibile a quello dell'eritromicina con la differenza che è un po' più attivo contro l'<i>Haemophilus</i>.</p>		<p>Bd: acido stabile (disturbi gastrointestinali presenti in misura minore con l'utilizzo della claritromicina anziché dell'eritromicina.), assorbita dal fegato viene metabolizzata dando origine ad un metabolita che ha anch'esso attività antibatterica. Lp: Mb: eliminata in percentuale elevata (circa 60%) in forma attiva nelle urine. Si può utilizzare per infezioni urinarie qualora siano causate da batteri sensibili. t_{1/2}: 5-6h per claritromicina e 7h per il suo metabolita.</p>	
<p>KETELIDI (telithromicina)</p>	<p>Sono macrolidi semisintetici derivati dalla eritromicina. Spettro ismile ai macrolidi. Indicata per le infezioni respiratorie da patogeni resistenti alla eritromicina (<i>S.Pneumoniae</i>).</p>		<p>Bd: buona biodisponibilità x OS, buona diffusione tissutale Mb: metabolizzato nel fegato ed eliminato principalmente per via biliare e poco per via urinaria. t_{1/2}: 9h</p>	
<p>LINCOSAMIDI (clindamicina)</p>	<p>farmaco è particolarmente attivo contro gli anaerobi, su ceppi diventati resistenti ai macrolidi e anche sui ceppi resistenti alle pompe di efflusso. Un tempo si usava contro infezioni ossee e ascessi cerebrali</p>	<p>Meccanismo d'azione simile agli altri macrolidi</p>	<p>Bd: buona diffusione tissutale Mb: metabolizzato nel fegato ed eliminato principalmente per via biliare e poco per via urinaria. t_{1/2}: 9h</p>	

STREPTOGRAMINE	<p>QUINUPRISTIN DALFOPRISTIN (si usano in associazione 30-70%)</p>	<p>Attivi nei confronti dei G+ onclusi ceppi Penicillo resistenti di S. Pneumoniae, ceppi meticillino resistent di Stafilococchi ad E. Faecium.</p>	<p>Da soli sono batteriostatici ma se usati insieme sono battericidi. Inibiscono la sintesi proteica legandosi alla subunità 50S: il chinupristin si lega allo stesso sito recettoriale dei macrolidi, il dalfopristin a livello di un sito vicino. Il legame di quest'ultimo provoca una modificazione del ribosoma la quale potenzia il legame del quinupristin.</p>	<p>Bd: si somministrano x e.v. in soluzione con destrosio perché sono incompatibili con la soluzione salina. Mb: Sono eliminati per via biliare per circa l'80%. Sono inibitori del CYP e possono causare tromboflebiti, mialgie e atalgie. t½: è simile per i due farmaci ed è di nemmeno un'ora</p>	<p>La resistenza al chinupristin è dovuta alla produzione di metilasi mentre quella nei confronti del dalfopristin alla produzione di acetiltransferasi.</p>
	<p>ACIDO FUSIDICO (triterpenoide: unico antibiotico a struttura steroidea)</p>	<p>Lo spettro è ristretto e comprende:-Cocchi G+: Staphylococcus aureus e Staphylococcus epidermidis, anche meticillino-resistenti. Indicato per infezioni da Stafilo resistenti alla Penicillina (osteomielite, endocarditi)</p>	<p>Inibizione della sintesi delle proteine batteriche per impedimento della polimerizzazione terminale degli aminoacidi, a causa dell'inibizione del fattore di elongazione G, il quale permette la translocazione dell'RNA transfert (tRNA) all'interno della subunità 50S dei ribosomi.</p>	<p>Bd: buona caratteristiche farmacocinetiche, buona diffusione nei tessuti, espettorato, sequestri ossei, tessuti molli, vitro, connettivi, liquor so se alterazione BEE. Mb: metabolismo epatico ed escrezione biliare t½: 5h</p>	<p>È poco tossico, tuttavia può provocare intolleranze GI (nausea, vomito, dolori epigastrici, diarrea), reazioni allergiche, rari casi di ittero, eccezionali granulo citopenie, flebiti locali dopo perfusione ev.</p>
	<p>MUPIROCINA (Acido Pseudomonico)</p>	<p>Uso esclusivamente topico (al 2%) attiva per Stafilo e Strepto come pomata per infezioni cutanee, impetigine, ma soprattutto nasale per pz portatori di Stafilo.</p>	<p>Inibisce la sintesi proteica bloccando la incorporazione di un AA (isoleucina) nelle catene nascenti.</p>		

<p>COTRIMOSSAZOLO (Bactrim)</p>	<p>Combinazione preconstituita (5:1) tra Sulfametossazol o e trimetoprim</p>	<p>Spettro largo e si usano in associazione per aumentare la potenza batterica. È efficace nel trattamento di polmoniti da P. Jiroveci, enteriti da Shigella, infezioni sistemiche da Salmonella, quindi sia G+ che G-.</p>	<p>Inibiscono la riduttasi dell'acido diidrofolico (enzimi che convertono l'acido diidrofolico a tetraidrofolico, tappa che porta alla sintesi delle purine ed infine del DNA).L'azione principale è quindi quello di blocco della sintesi degli ac nucleici RNA e DNA. Da soli sono batteriostatici, se associati non solo aumentano di potenza ma diventano anche battericidi.</p>	<p>Bd: buona distribuzione nei tessuti, liquidi, secreti; supera la BEE (entrambi) e tutte le barriere Mb: Essendo una base debole la sua eliminazione renale viene aumentata dalla diminuzione del ph urinario. t½: circa 24h</p>	<p>Effetti collaterali: anemia megaloblastica dovuta a carenza di folati che si può prevenire con la somministrazione di tetraidrofolato; Leucopenia, nausea, vomito e febbre, rash cutanei.</p>
<p>CHINOLONI</p>	<p>CHINOLONI DI VECCHIA GENERAZIONE (acido nalidixico acido oxalinico acido piperilico)</p>	<p>Cocchi G-: neisserie sono sensibili ma non si usano questi farmaci; Bacilli G-: enterobatteri (E. Coli, Salmonelle, Shigella, Proteus), H. influenzae; In sostanza lo spettro di questi farmaci è ristretto ad alcuni G-.</p>	<p>Battericidi: nei G- inibiscono l'azione della topo isomerasi II (DNA-girasi) inibendo così la replicazione degli acidi nucleici, in particolare si legano alla subunità α della DNA-girasi (quella con attività catalitica). Si ipotizza inoltre l'azione sul meccanismo delle autolisine.L'associazione con inibitori della sintesi proteica diminuisce l'attività dei chinoloni.</p>	<p>Bd: assorbimento per OS è buono tuttavia nel sangue le concentrazioni sono insufficienti per la terapia. Perciò questi farmaci non possono essere utilizzati per la terapia di infezioni localizzate nel sangue. Nell'urina però i farmaci vengono concentrati in maniera sufficiente per essere attivi: per questo motivo sono usati nel trattamento delle infezioni urinarie tanto da essere impropriamente chiamati "disinfettanti urinari". Mb: L'eliminazione è urinaria per il 20-25 % in forma attiva e per il rimanente 75-80% sotto forma di un metabolita (il metabolita dell'acido piperilico è ancora attivo t½: 3-10h</p>	<p>L'incidenza della resistenza è bassa (1/10⁹ batteri) ed è dovuta all'espressione di una DNA-girasi con bassa affinità per il farmaco oppure all'attivazione di pompe di efflusso. Sono ben tollerati. Gli effetti sono soprattutto GI. Rare sono le reazioni allergiche.I chinoloni possono provocare convulsioni perché antagonizzano il GABA, possono causare sonnolenza, vertigini o disturbi della visione.. Interagiscono con la farmacocinetica del Warfarin potendolo spiazzare dal legame con le proteine plasmatiche. Interferiscono con il dosaggio della glicosuria potendo dare falsi positivi.</p>

	<p>FLUORO-CHINOLONI (ciprofluoxacina, ofloxacina, fleroxacina)</p>	<p>L'aggiunta di fluoro nell'anello piperazinico. Comporta modificazione dello spettro tanto che i fluorochinoloni diventano attivi contro i G+, i micoplasmi, le clamidie e i micobatteri atipici e ampliano il loro spettro nei confronti dei G-. Inoltre le MIC sono decisamente ridotte (sono farmaci più potenti) rispetto ai chinoloni di vecchia generazione (dell'ordine di 100 volte nei confronti di E.Coli).</p>	<p>La Ofloxacina ha un meccanismo d'azione leggermente diverso in quanto inibisce la topoisomerasi IV. Il risultato comunque è lo stesso. In generale nei G+ inibiscono la Topoisomerasi IV mentre sui G- la Topoisomerasi II.</p>	<p>Bd: la biodisponibilità x OS è buona per tutti (60-80%), hanno buona distribuzione, superano bene barriere (no la BEE), vanno nel tessuto osseo, entrano nei macrofagi. La novità è la capacità di diffondere in concentrazioni terapeutiche nei tessuti compresi la prostata, i reni ed i polmoni dove si concentrano</p> <p>Mb: l'eliminazione avviene per l'80-90 % nell'urina in forma attiva (Ofloxacina e Fleroxacina solo per via renale mentre la Ciprofluoxacina sia renale, biliare che intestinale)</p> <p>t_{1/2}: 3-12)</p>	<p>La resistenza si sviluppa per mutazione di geni che codificano per la DNA girasi o nei geni per la Topoisomerasi IV. Effetti collaterali comprendono disturbi GI, neurologici (tipo vecchi chinoloni), artropatia e tendiniti con rara rottura spontanea del tendine d'Achille. Sono comunque in genere ben tollerati e gli effetti collaterali sono generalmente rari e di lieve intensità. Non si usano in gravidanza in quanto teratogeni e si evitano in età pediatrica perché interferiscono con lo sviluppo delle cartilagini. Nei pazienti cirrotici le concentrazioni di ciprofluoxacina nel siero risultano più alte perché spesso questi pz sono anche nefropatici e vi è un deficit nell'eliminazione del farmaco. L'ofloxacina invece, disponendo di altre vie di eliminazione, presenta curve di concentrazione sovrapponibili nei cirrotici e nei soggetti normali. Infine si noti che gli antiacidi contenenti sali di alluminio o magnesio interferiscono con l'assorbimento dei chinoloni e che la co-somministrazione di Ciprofluoxacina e Teofillina aumenta gli effetti tossici di quest'ultima.</p>
--	---	---	--	--	---