

Con l'arrivo delle patologie invernali, facciamo il punto sulle diverse opzioni disponibili per la scelta, da parte del medico, della terapia antibiotica

di Chiara Chiodini
Farmacista

La terapia antibiotica

Una classificazione ideale degli antibiotici dovrebbe soddisfare molteplici criteri, quali la biogenesi, la struttura chimica e lo spettro di attività delle molecole. Dal momento che non è possibile condensare queste caratteristiche in un'unica classificazione, questi farmaci vengono raggruppati:

■ *A seconda del meccanismo d'azione.* Esistono, infatti, antibiotici batteriostatici, che inibiscono la crescita e la moltiplicazione dei batteri competendo con la produzione di sostanze per loro vitali; e antibiotici battericidi, che determinano la morte dei batteri distruggendo la loro membrana protettiva esterna.

Si definisce battericida l'antibiotico che dopo 24 ore di contatto in vitro determina una sopravvivenza batterica uguale o inferiore allo 0,01%.

■ *A seconda della colorazione di Gram.* Gli antibiotici vengono suddivisi in base alla loro attività sui batteri Gram-positivi (Gram +) e Gram-negativi (Gram -).

La diversità di azione non è sempre così netta e vari antibiotici sono attivi contro entrambe le specie batteriche.

■ *A seconda della struttura chimica.* Gli antibiotici si possono suddividere in aminoglicosidi (neomicina, streptomina), tetracicline (tetraciclina, meticil-

lina), macrolidi (eritromicina, miokamicina, claritromicina, azitromicina), β -lattamici (penicillina G, penicillina acido-resistente, penicilline semisintetiche, cefalosporine) e sulfamidici.

Scegliere l'antibiotico giusto

La scelta della terapia antibiotica si basa sul tipo di infezione e su una accurata anamnesi clinica del paziente. I principi che guidano la selezione di un antibiotico devono tenere conto di variabili diverse, tra cui le alterazioni della funzionalità renale ed epatica, la comparsa di resistenze batteriche e le informazioni sugli effetti indesiderati che possono manifestarsi durante il trattamento. La durata della terapia, la posologia e la via di somministrazione dipendono dal tipo, dal sito e dalla gravità dell'infezione, oltre che dalla risposta al trattamento. Non tutte le molecole mostrano lo stesso spettro d'attività su ogni batterio, pertanto il medico deve selezionare l'antibiotico che ha l'efficacia maggiore contro i batteri responsabili dell'infezione. È particolarmente importante, specialmente in ambito clinico, eseguire l'antibiogramma, ovvero la valutazione in vitro della sensibilità batterica agli antibiotici. Si tratta di un metodo che consente di valutare l'entità dell'efficacia di un antibiotico su microrganismi isolati.

Per la scelta della terapia più adeguata, occorre tenere presente, oltre al tipo di antibiotico da utilizzare (vedi tabella a pagina 39), alcuni fattori come la posologia, la via di somministrazione e la durata della terapia.

Anzitutto la posologia, che dipende da vari fattori come età, peso corporeo, funzionalità renale ed epatica e gravità dell'infezione. Bisogna tenere presente che, se il dosaggio degli antibiotici non è adeguato, i batteri sopravvissuti saranno più inclini a

sviluppare una resistenza.

Quanto alla via di somministrazione, questa dipende dalla gravità dell'infezione. In caso di vomito o di malassorbimento, in particolare, la via orale non è applicabile. Se l'infezione risulta potenzialmente letale si deve operare una somministrazione endovenosa.

La durata della terapia dipende invece dalla natura dell'infezione e dalla risposta al trattamento. È stato stimato che il 69% dei pazienti interrompe il trattamento antibiotico quando il quadro sintomatologico è in miglioramento e i segni di infezione regrediscono. In realtà, un miglioramento nei primi giorni della terapia indica che il trattamento dimostra una buona efficacia nei confronti dei batteri che hanno cau-

sato l'infezione. Ad ogni modo, anche se i sintomi sono svaniti, piccole quantità di batteri possono essere ancora attive nell'organismo e determinare una nuova infezione in caso di prematura interruzione della terapia antibiotica. Non completare il trattamento prescritto potrebbe, inoltre, stimolare la resistenza dei batteri.

Ma la scelta principale, come detto, ricade sul tipo di antibiotico da utilizzare, tra le molteplici opzioni terapeutiche a disposizione del medico.

■ Le penicilline o antibiotici β -lattamici hanno azione battericida e agiscono interferendo con la sintesi della parete cellulare batterica. Sono efficaci in molte infezioni streptococciche (comprese le pneumococciche), gonococci-

UN PO' DI STORIA

- 4000 anni fa: in Cina, le infezioni cutanee venivano curate con pomate a base di soia sulla quale precedentemente si erano lasciate sviluppare delle muffe.
- 1867: il chirurgo inglese Joseph Lister pubblicò su *Lancet* un suo lavoro: "Un nuovo metodo per trattare le fratture esposte", nel quale lo scienziato sosteneva che la disinfezione degli strumenti chirurgici era la sola via possibile per diminuire l'incidenza di complicanze post-operatorie (antisepsi di Lister).
- Negli stessi anni, Pasteur dimostrò che alcuni microrganismi presenti nell'aria erano i responsabili della putrefazione della carne e comprese come le infezioni fossero la causa principale dell'insorgenza di malattie.
- 1881: Paul Ehrlich, considerato il padre della chemioterapia, scoprì che il blu di metilene era in grado di uccidere i batteri e al tempo stesso non danneggiava l'organismo della persona malata.
- 1928: Fleming, al ritorno in laboratorio dopo una vacanza durante la quale aveva lasciato alcune colture batteriche di *Staphylococcus aureus* a fianco di una muffa, il *Penicillium Notatum*, scoprì che una sostanza prodotta dalla muffa stessa aveva bloccato la moltiplicazione dei batteri. Intuendo la portata che avrebbe avuto questa scoperta, lo scienziato studiò il fenomeno e, negli anni Quaranta, si arrivò all'impiego in terapia della penicillina. L'intuizione di Fleming permise di salvare un numero considerevole di persone colpite da polmonite e altre infezioni batteriche, all'epoca mortali, e nel 1945 vinse il Premio Nobel per la Medicina. La scoperta della penicillina è considerata una tappa fondamentale nella storia della medicina e ha dato l'avvio a numerosi studi su tutti i composti antibatterici prodotti da organismi viventi. Gli antibiotici, ricavati per molti anni da muffe e funghi, oggi vengono ottenuti anche per via sintetica o semisintetica.

che e meningococciche, con diagnosi di difterite, gangrena gassosa e leptospirosi. Hanno una buona diffusione nei tessuti e nei liquidi corporei, ma la penetrazione nel liquor è scarsa tranne quando le meningi sono infiammate. Le penicilline sono attive contro i batteri Gram + e le spirochete; solo le penicilline più recenti (ampicillina, carbenicillina) sono attive sui batteri Gram-. Le penicilline sono farmaci a bassa tossicità. L'effetto collaterale più grave è la reazione allergica (5-10% dei pazienti), con possibilità di shock anafilattico (0,01-0,04% dei casi).

- Le cefalosporine sono antibiotici ad ampio spettro usati per il trattamento di setticemia, polmonite, meningite, infezioni delle vie biliari, peritonite e infezioni delle vie urinarie. La farmacologia delle cefalosporine è simile a quella delle penicilline, con un'escrezione in prevalenza renale. Le cefalosporine penetrano in modo scarso nel liquido cerebrospinale a meno che le meningi non siano infiammate. L'effetto indesiderato principale delle cefalosporine è l'ipersensibilità; circa il 10% dei pazienti allergici alle penicilline lo è anche alle cefalosporine.
- Le tetracicline inibiscono la sintesi proteica in batteri Gram+/-, rickettsie, clamidie, micoplasmi e alcuni protozoi, bloccando la subunità 30S ribosomiale. Possono essere somministrate per via orale, con assorbimento variabile e influenzato dal cibo (chelano, infatti, calcio e magnesio, perciò non devono essere assunte con latte o formaggi). Questi antibiotici legano le proteine plasmatiche e vengono escreti con la bile (doxiciclina, usata in pazienti con insufficienza renale) o per via urinaria. Le tetracicline manifestano un profilo di tossicità molto più elevato rispetto alle penicilline. Possono dare disturbi intestinali quali nausea e squilibri della flora

batterica intestinale che possono favorire episodi di candidosi. I trattamenti a lungo termine possono produrre malformazioni ossee, in quanto le tetracicline chelano il calcio. Si riscontrano, inoltre, effetti tossici sul fegato, eritemi da fotosensibilizzazione e disturbi vestibolari sul sistema nervoso centrale.

- I macrolidi si legano in modo irreversibile alla subunità 50S del ribosoma batterico, inibendo la tappa della traslocazione nella sintesi proteica operata dal ribosoma stesso.

Generalmente questi antibiotici sono batteriostatici ma, ad alti dosaggi, divengono anche battericidi. Il loro spettro d'azione è simile a quello delle penicilline; di norma si preferisce l'uso dei β -lattamici, ma, in caso di allergia o insensibilità alle penicilline, i macrolidi fungono da validi sostituti. Questi farmaci vengono utilizzati anche in caso di infezioni respiratorie, pertosse, legionellosi ed enterite da *Campylobacter*. Tra gli eventi avversi che si possono manifestare nel corso del trattamento si annoverano nausea, vomito e diarrea; nelle infezioni di entità da lieve a moderata, questi effetti possono essere evitati somministrando un dosaggio inferiore.

- Gli aminoglicosidi sono una classe di antibiotici battericidi molto potenti, ad ampio spettro e particolarmente efficaci nel trattamento di malattie infettive. Questi farmaci esplicano la loro azione inibendo la sintesi proteica batterica a livello della subunità ribosomiale 30S. Amikacina, gentamicina e tobramicina sono attive su *Pseudomonas aeruginosa*; la streptomina è attiva su *Mycobacterium tuberculosis* e oggi è utilizzata quasi esclusivamente per la tubercolosi. Gli aminoglicosidi non sono di norma assorbiti dall'apparato gastrointestinale e devono pertanto essere somministrati per via parenterale in corso di infezioni

sistemiche. La maggior parte degli effetti indesiderati di questa categoria di antibiotici è dipendente dalla dose, motivo per cui è necessario avere cautela nei dosaggi e, quando possibile, non superare i 7 giorni di trattamento. Gli aminoglicosidi non dovrebbero essere somministrati insieme a diuretici potenzialmente ototossici, come la furosemide; se l'uso contemporaneo si mostra inevitabile, la somministrazione dell'aminoglicoside e quella del diuretico dovrebbero essere separate dal maggior intervallo di tempo possibile.

- L'importanza dei sulfamidici si è notevolmente ridotta, a causa dell'aumento delle resistenze batteriche, e questi antibiotici sono stati sostituiti da molecole più attive e meno tossiche. Sulfametossazolo e trimetoprim sono utilizzati insieme in virtù della loro azione sinergica. Tuttavia l'associazione può causare rari ma gravi effetti indesiderati soprattutto nella popolazione anziana. Il trimetoprim, in particolare, può essere utilizzato da solo per infezioni delle vie urinarie e respiratorie, per prostatite, shigellosi e infezioni invasive da salmonella.

Farmacocinetica degli antibiotici

Gli antibiotici sono trasportati dal sangue come soluti (quota libera) o legati alle sieroproteine, quasi sempre alle albumine plasmatiche (quota legata). Il legame farmaco-proteina è dinamico: quando infatti la quota libera, attiva dal punto di vista terapeutico, diffonde nei tessuti, si verifica la solubilizzazione di una parte equivalente della frazione legata. Il valore dell'emivita, ovvero del tempo richiesto per ridurre del 50% la quantità di farmaco presente nel sangue, risulta fondamentale per stabilire

un giusto regime posologico. Gli antibiotici vengono successivamente metabolizzati per via epatica ed eliminati attraverso i reni (filtrazione glomerulare, secrezione tubulare, riassorbimento tubulare) e/o per via biliare (attraverso il fegato con possibilità di riassorbimento a livello intestinale, instaurazione di un circolo enteroepatico e definitiva eliminazione per via renale).

L'antibiotico resistenza

Il fenomeno dell'antibiotico-resistenza consiste in un adattamento evolutivo dei batteri di fronte all'uso degli antibiotici. In un mondo che fa largo uso di questi farmaci nella terapia umana, ma anche in zootecnia e in medicina veterinaria, le popolazioni batteriche antibiotico-resistenti si sono rapidamente selezionate, rendendo problematico il trattamento delle patologie che necessitano di tali farmaci. In questo modo, l'antibiotico-resistenza si è trasformata, da un fenomeno di studio, in un problema di sanità pubblica. In passato, la diffusione di tale meccanismo di resistenza è stato contrastato dalla disponibilità di molecole sempre nuove e potenti, ma per il prossimo futuro non è prevista l'immissione in commercio di nuove classi di antibiotici. Per questo motivo, solo un utilizzo più contenuto e appropriato di questi farmaci può contrastare la perdita di efficacia. Attualmente sono molto sensibili al fenomeno anche l'OIE (World Organisation for Animal Health) e le multinazionali del farmaco Veterinario (Animal Health Industries).

Il fenomeno della resistenza si può classificare in:

- Resistenza naturale: definita come l'insensibilità costituzionale di un microrganismo verso un determinato

LE PRINCIPALI CLASSI DI ANTIBIOTICI

Penicilline

Penicillina G Infezioni del cavo orale; otite media; endocardite; meningite meningococcica; polmonite; antrace; profilassi nell'amputazione di arti.

Flucloxacillina Infezioni da stafilococchi produttori di betalattamasi, otite esterna; come terapia aggiuntiva in corso di polmonite, impetigine, osteomielite ed endocardite stafilococcica.

Ampicillina Infezioni delle vie urinarie, otite media, sinusite, infezioni del cavo orale, bronchite, polmonite non complicata contratta in comunità, infezioni da *Haemophilus influenzae*, salmonellosi invasiva, infezione meningococcica e meningite da *Listeria*.

Amoxicillina profilassi e trattamento dell'endocardite; antrace; infezioni meningococciche in associazione nella meningite da *Listeria*; eradicazione di *Helicobacter pylori*.

Piperacillina Infezioni delle basse vie respiratorie, del tratto urinario, intraddominali e della cute, setticemie, appendicite complicata, infezioni in pazienti neutropenici in combinazione con un aminoglicoside.

Cefalosporine

Cefacloro, cefalaxina, cefadroxil Infezioni da batteri Gram positivi e Gram negativi.

Cefotaxima Infezioni da batteri Gram positivi e Gram negativi; gonorrea; profilassi chirurgica; epiglottite e meningite da *Haemophilus influenzae*.

Tetracicline

Tetraciclina, limeciclina Chlamydia (tracoma, psittacosi, salpingite, uretrite e linfogranuloma venereo), rickettsie (compresa la febbre Q), brucelle.

Demeclociclina cloridrato Chlamydia; rickettsie; brucelle; secrezione inappropriata di ormone.

Doxiciclina Prostatite cronica e sinusite; sifilide; malattia infiammatoria pelvica; trattamento e prevenzione della malaria; ulcere aftose; trattamento adiuvante negli interventi di pulizia in caso di periodontite; Herpes simplex; acne volgare.

Macrolidi

Eritromicina Infezioni da microrganismi sensibili in pazienti con allergia alla penicillina; infezioni del cavo orale; enterite da *Campylobacter*, sifilide, uretrite non gonococcica, infezioni delle vie aeree (compresa la malattia del legionario), infezioni della cute; prostatite cronica; profilassi della difterite, delle infezioni da streptococco di gruppo A e della pertosse.

Azitromicina Infezioni delle vie respiratorie; otite media; infezioni della cute e dei tessuti molli; infezioni genitali da Chlamydia non complicate e uretrite non gonococcica; profilassi delle infezioni da streptococco di gruppo A.

Clarithromicina Infezioni delle vie respiratorie; infezioni della cute e dei tessuti molli di entità da lieve a moderata; otite media; eradicazione di *Helicobacter pylori*.

Aminoglicosidi

Gentamicina Setticemia e sepsi neonatali; meningite e altre infezioni del sistema nervoso centrale; infezioni delle vie biliari; pielonefrite acuta o prostatite; endocardite; polmonite nel paziente ospedalizzato; usata in associazione nella meningite da *Listeria*; malattie dell'occhio; malattie dell'orecchio.

Amikacina Infezioni gravi da Gram negativi resistenti alla gentamicina.

Neomicina solfato Sterilizzazione dell'intestino prima di intervento chirurgico; endocardite.

Sulfamidici

Associazione sulfametoxazolo + trimetoprim Polmonite da *Pneumocystis carinii*; toxoplasmosi; nocardiosi.

Sulfadiazina Prevenzione delle ricadute di febbre reumatica; toxoplasmosi.

aggiornamento

Terapie farmacologiche

antibiotico. Si tratta di un fenomeno immutabile nel tempo, geneticamente determinato, e si manifesta in tutti i ceppi di una stessa specie. La resistenza naturale dipende dalle caratteristiche dell'antibiotico e del microrganismo e dalla mancata penetrazione del farmaco attraverso le strutture esterne del batterio.

- **Resistenza acquisita:** si manifesta con la comparsa di ceppi resistenti in una specie microbica originariamente sensibile al chemioterapico. È favorita dall'elevata velocità con cui i batteri si riproducono e si divide a sua volta in cromosomica o endogena e extracromosomica o esogena.

Gli effetti collaterali

I disturbi più frequenti si verificano a carico del sistema gastro-intestinale e comprendono nausea, vomito, diarrea, mal di testa e senso di vertigine. Può inoltre accadere che alcuni pazienti mostrino reazioni allergiche dovute alla sensibilità individuale verso uno o più componenti, o sfoghi cutanei in caso di esposizione prolungata al sole. In questo caso è necessario rinunciare all'esposizione solare fino al termine del trattamento. Inoltre, l'equilibrio biologico di un organismo leggermente alterato può causare una maggiore crescita dei funghi presenti sulle mucose, de-

terminando un'infezione micotica, più frequente nelle donne, o disturbi gastro-intestinali. Per poter influenzare in modo positivo il processo di guarigione, oltre alla terapia antibiotica, si consiglia l'assunzione di una sufficiente quantità di liquidi e, possibilmente, il riposo. In questo modo si supporta l'effetto del medicamento e si rafforzano le difese immunitarie. Inoltre, per rigenerare l'equilibrio della flora batterica è necessario consumare alimenti ricchi di vitamine e yogurt contenenti batteri probiotici. Si consiglia l'assunzione di latticini solo al termine della terapia, dal momento che questi alimenti possono compromettere l'assorbimento di alcuni antibiotici.



ORDINI ED INFO
0883 611 301

FAX VERDE ORDINI
800 085 708

tech@farmalabor.it