

[Back](#)

## GLI ANTIBIOTICI

Si definisce *antibiotico* una sostanza di origine naturale capace di interferire con i processi vitali delle specie batteriche che sono in grado di localizzarsi in diversi distretti dell'organismo umano e dare origine ad infezioni più o meno severe.

Gli antibiotici possono essere batteriostatici e, quindi, inibire la proliferazione o i processi di replicazione del microrganismo sensibile oppure batteriocidici e perciò capaci di uccidere completamente tali microrganismi.

La scoperta degli antibiotici è casuale: nel 1928 Alexander Fleming si accorge che la muffa (fungo *Penicillium notatum*) presente intorno ad alcuni campioni di colonie batteriche è capace di inibirne la crescita: è la penicillina. Saggiata successivamente su diverse specie batteriche, la penicillina divenne il caposaldo per lo sviluppo di sostanze attive in grado di contrastare decine di ceppi batterici responsabili delle infezioni più temute. Da lì e per i successivi 80 anni si sono studiate, create e commercializzate diverse categorie di antibiotici ad oggi utilissime.

Non tutti gli antibiotici conosciuti ed impiegati agiscono nello stesso modo: in relazione al target (bersaglio di azione), al meccanismo con i quali essi agiscono e alle conseguenze che ne derivano, si individuano differenti classificazioni.

### CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTIBIOTICI IN BASE A:

SPETTRO D'AZIONE: ampio, medio, ristretto.

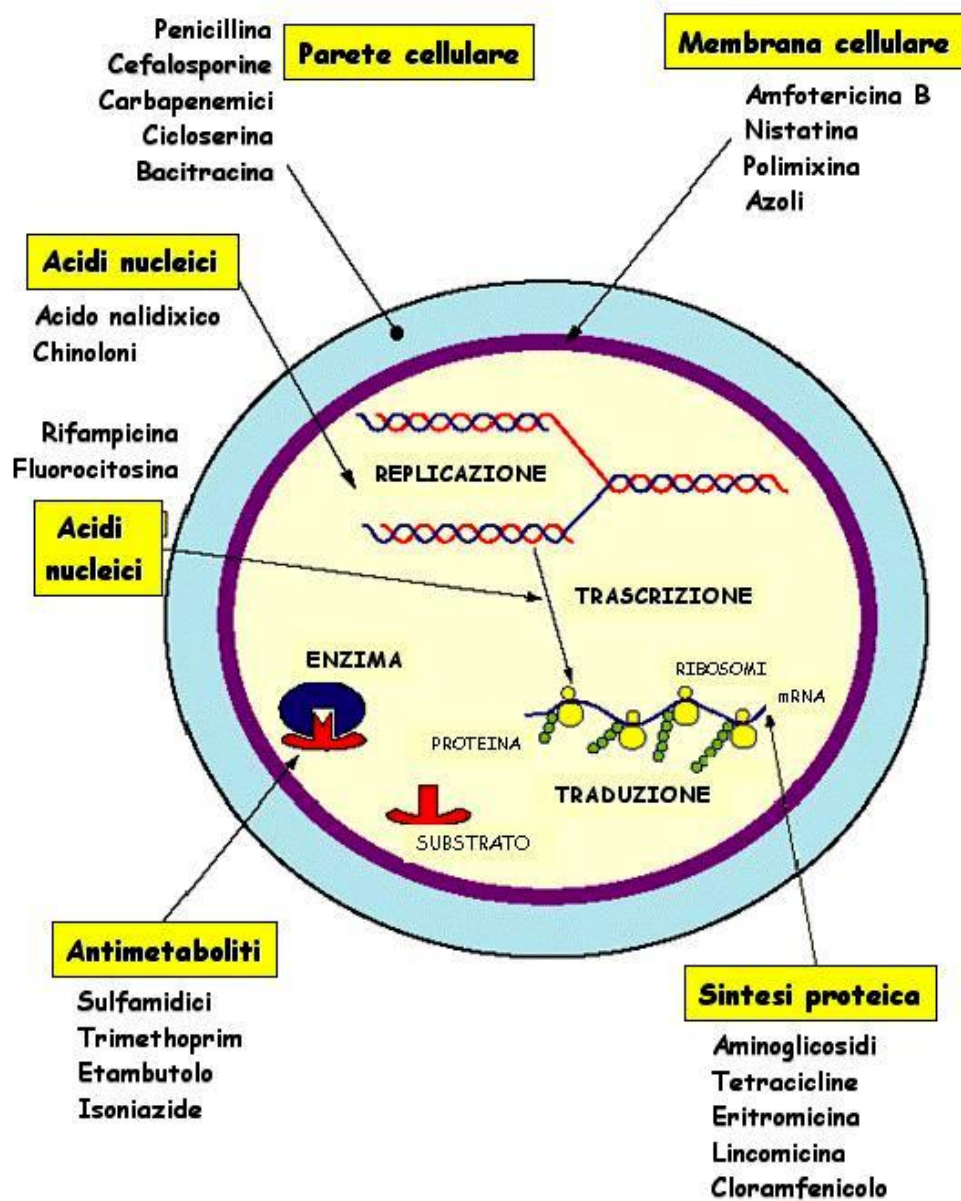
TIPO DI AZIONE: batteriostatica, battericida.

ORIGINE: estrattiva, semisintetica, sintesi chimica.

CARICA ELETTRICA: acido, basico, neutro.

MECCANISMO D'AZIONE:

- inibizione della sintesi della parete cellulare batterica;
- alterazione della membrana citoplasmatica;
- inibizione del meccanismo di replicazione e di trascrizione degli acidi nucleici;
- inibizione della sintesi proteica;
- azione sul metabolismo energetico.

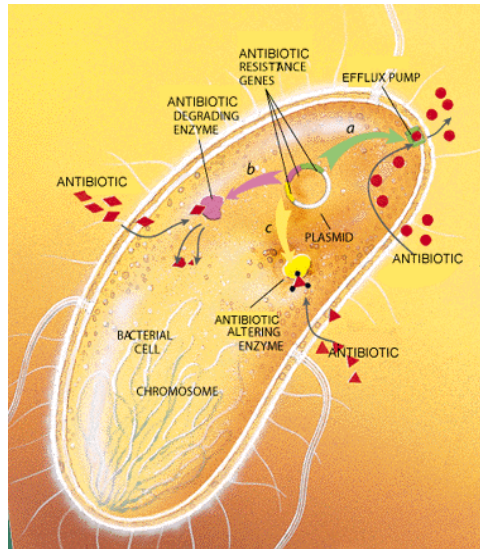


## ANTIBIOTICO-RESISTENZA

L'European Antimicrobial Surveillance System, agenzia europea di controllo e monitoraggio dei chemioantibiotici, lancia l'allarme sulle infezioni batteriche in aumento negli ospedali europei e sulle difficoltà dei molti antibiotici disponibili di contrastare i ceppi patogeni. I dati, riguardanti 1.300 ospedali di 31 Paesi europei, dimostrano la progressiva perdita di efficacia di antibiotici di largo impiego in tutta Europa. Dallo studio risulta che oltre un quarto dei batteri che causano infezioni quali setticemie, polmoniti, endocarditi e infezioni chirurgiche, sono resistenti ad uno o più antibiotici; su quattromila infezioni, più della metà sono causate da tre specie batteriche: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ed *Escherichia coli*.

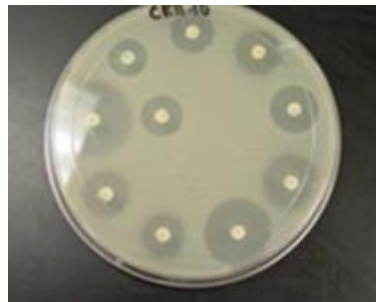
Le popolazioni batteriche resistenti agli antibiotici di largo impiego prosperano in caso di elevato uso di antimicrobici, in quanto godono di un vantaggio selettivo rispetto alle popolazioni suscettibili. La resistenza acquisita è la comparsa selezionata di ceppi batterici appartenenti ad una specie microbica originariamente sensibile ad un certo chemioterapico e divenuta insensibile attraverso l'espressione di nuove funzioni di difesa nei confronti di quella stessa molecola.

I batteri divengono resistenti inattivando il farmaco attraverso una serie di meccanismi diversi che comprendono la produzione di uno o più enzimi, come le  $\beta$ -lattamasi, capaci di disintegrare l'anello beta-lattamico delle penicilline e delle cefalosporine, l'espressione di pompe di flusso attivo, energia dipendente, che non permettono al farmaco di raggiungere in quantità sufficiente il sito bersaglio, il legame con alcuni gruppi funzionali dei chemioantibiotici che li rendono inabili al legame con il proprio target, come nel caso della resistenza a macrolidi e aminoglicosidi. Inoltre, nei batteri resistenti, si possono riscontrare alterazioni /mutazioni nel DNA che inducono la modificazione dei siti bersaglio specifici per un determinato farmaco: un esempio sono le RNA-polimerasi, target delle rifamicine e le topoisomerasi (chinoloni). Tali geni di resistenza possono essere acquisiti dall'esterno attraverso uno scambio fra batteri della stessa specie o trasferiti a specie differenti; si arriva così alla creazione di un massimo "pool" di geni di resistenza capace di espandersi.

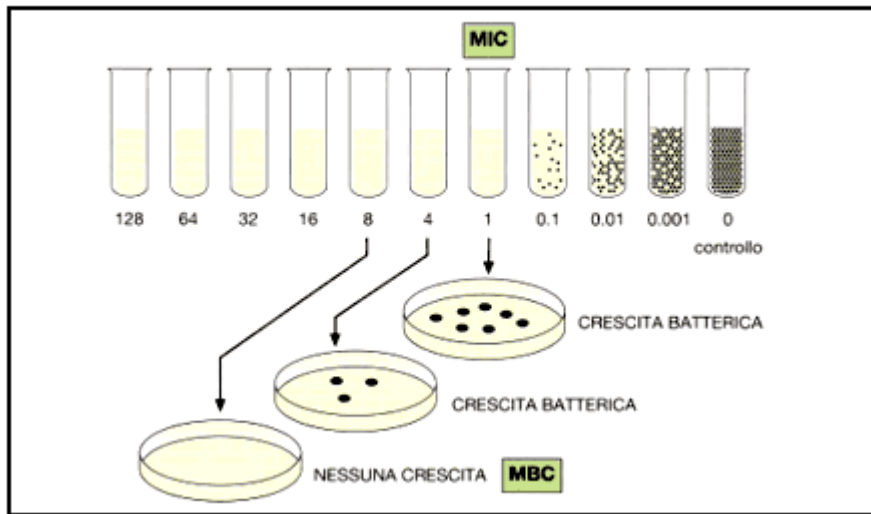


## ANTIBIOGRAMMA

La valutazione in vitro della sensibilità batterica agli antibiotici e ai chemioterapici è fondamentale per un corretto utilizzo di questa importante classe di farmaci e prevenire l'insorgenza di ceppi batterici resistenti. Per effettuare l'antibiogramma occorre prelevare un campione di fluido corporeo dal paziente (urine, feci, espettorato) e isolare i microrganismi presenti in terreno di coltura. L'inserimento di diversi antibiotici nel terreno determina zone di non crescita che indicano la capacità di inibizione da parte di uno o più antibiotici e quindi la sensibilità del microrganismo per quella sostanza: maggiore è l'ampiezza di della zona di non crescita (alone di inibizione) maggiore è l'efficacia dell'antibiotico verso quel microrganismo. È una valutazione importante da fare ma che richiede due -tre giorni, pertanto in caso di emergenza si ricorre all'uso di antibiotici a largo spettro.



### Valutazione della MBC



MBC: minima concentrazione battericida

MIC: minima concentrazione inibente la crescita batterica

## EFFETTI COLLATERALI

Si definisce “effetto collaterale” l’azione secondaria espletata dal farmaco oltre a quella principale.

Un principio attivo valido come antibatterico può manifestare azioni antimicobatteriche o antifungine; un antibiotico efficace nel trattamento delle infezioni dell’epidermide è in grado di legarsi al calcio e fissarsi alle ossa; un farmaco utile per curare infezioni intestinali induce la metabolizzazione di altre sostanze limitandone l’efficacia; quando somministrati per via orale, alcuni antibiotici a pH acido, assunti in posizione supina, a digiuno o senza acqua, possono provocare ulcere esofagee; pesantezza epigastrica, nausea e vomito sono sintomi legati ad un contatto irritante di alcuni antibiotici nello stomaco; in corso di trattamenti prolungati con antibiotici, in grado di alterare l’equilibrio della flora saprofitica e le strutture dei villi intestinali, si possono verificare sindrome da malassorbimento e diarrea. L’iniezione intramuscolare di antibiotico provoca dolore e infiltrazione locale nel sito di inoculo. Inoltre, in seguito alla somministrazione di un antibiotico, si possono osservare alterazioni elettrolitiche e reazioni allergiche di tipo I, II, III e IV.

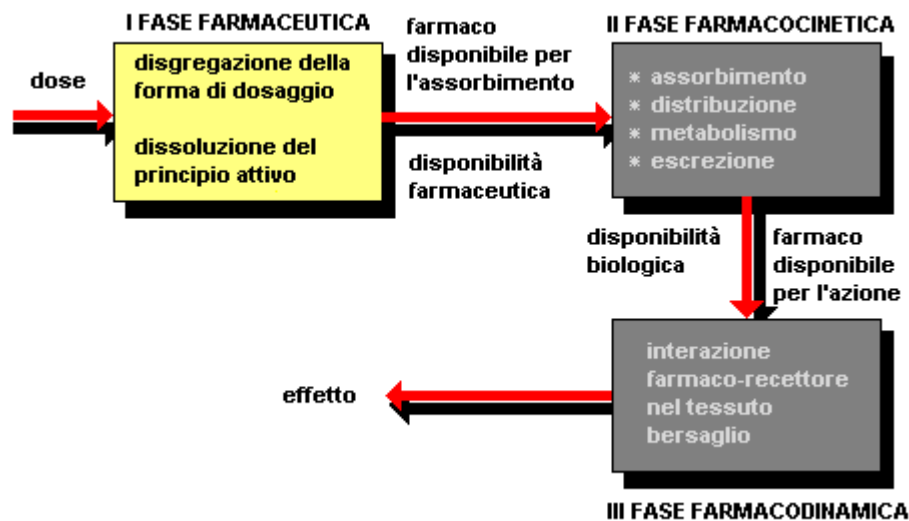
Dunque, non sempre gli effetti collaterali possiedono un’importanza minore rispetto a quella dell’azione principale o sono favorevoli, spesso comportano la valutazione del rischio/beneficio di una terapia in quanto nocivi e dannosi e, molte volte, impongono un monitoraggio continuo per scongiurare conseguenze irreversibili dovute ad epato- e nefrotossicità, cardiotoxicità, ematotossicità. In tutti questi casi ci si riferisce ad effetti collaterali “indesiderati” o avversi.

La tossicità di un antibiotico si manifesta attraverso meccanismi diretti che coinvolgono formulazione farmaceutica, intolleranza al principio attivo, meccanismi d’azione, ma anche per via indiretta a causa delle interazioni farmacologiche dovute alla contemporanea somministrazione di farmaci in grado di influenzare i processi farmacocinetici (adme) e/o farmacodinamici (antagonismo, competizione sul target d’azione, additività) condizionando il successo della terapia.

Oggi, la politerapia in molti casi rappresenta un’esigenza ma anche una pratica che aumenta notevolmente il rischio di reazioni avverse. L’insorgenza di potenziali nuovi effetti collaterali, in conseguenza della combinazione di diverse categorie di farmaci, suggerisce di monitorare di continuo anche i farmaci che si conoscono da tempo, come gli antibiotici.

## FARMACOCINETICA

La farmacocinetica di un farmaco comprende tutti quei processi che esso subisce una volta somministrato: assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Anche la liberazione del principio attivo dalla formulazione farmaceutica è una tappa importante e limitante l'azione farmacologica.



Le fasi farmacocinetiche si compiono contemporaneamente: man mano che una quota del principio attivo somministrato viene assorbita, passa ad essere distribuita poi metabolizzata e quindi eliminata. La farmacocinetica delle preparazioni antibiotiche è ormai ampiamente conosciuta ma esiste una variabilità dell'efficacia e della tollerabilità che dipende, oltre che da fattori individuali e da patologie concomitanti, dal corretto impiego del farmaco e dal rispetto della posologia prescritta (modo, dose e tempo di somministrazione).

**ASSORBIMENTO.** Quando somministrato per via orale, l'assorbimento di un farmaco nel tratto gastro intestinale può essere ridotto, ritardato o migliorato. Fattori che determinano la velocità di dissoluzione del principio attivo nell'ambiente gastrico sono il pH, pertanto farmaci antiacidi, anticolinergici e inibitori di pompa protonica devono essere assunti a distanza di almeno due ore da un antibiotico qualora sia richiesto un ambiente acido per ottenere l'assorbimento ottimale. La presenza del cibo: ci sono categorie di farmaci antibatterici che nel tubo digerente si combinano con ioni metallici (calcio, magnesio, alluminio, ferro) di svariati alimenti o preparati farmaceutici) per formare complessi che divengono insolubili, scarsamente assorbiti. Di conseguenza, il farmaco somministrato arriverà al sito bersaglio in quantità ridotta e insufficiente per l'azione terapeutica. L'impiego di farmaci che aumentano la motilità intestinale (metoclopramide, cisapride), in concomitanza di un trattamento antibiotico, predispone alla riduzione dell'assorbimento di questi ultimi che richiedono un contatto prolungato con la mucosa gastrica o con una specifica porzione dell'intestino, mentre l'uso di anticolinergici, rallentando la motilità intestinale

e prolungando il contatto di determinati antibiotici con le strutture intestinali superficiali, favoriscono irritazione locale e intolleranza.

**DISTRIBUZIONE.** La distribuzione di un farmaco indica la capacità di raggiungere i diversi distretti dell'organismo a diversa composizione. Ciò dipende dalla natura del farmaco, dalle sue dimensioni, dalle caratteristiche proprie del principio attivo e dalle possibilità che esso ha per raggiungere il suo scopo. I farmaci sono acidi o basi deboli che per il raggiungimento del sito bersaglio si muovono legati a proteine carrier, i primi alla albumina sierica gli altri alla  $\alpha_1$  glicoproteina acida, queste però sono in numero limitato: quando un farmaco è somministrato contemporaneamente ad un altro che utilizza lo stesso carrier si trova a competere per il legame e si verifica il fenomeno dello spiazzamento farmaco-proteico. La frazione di farmaco legata (inattiva) e quella libera (attiva) si mantengono all'equilibrio e solo man mano che il farmaco libero viene metabolizzato e poi eliminato la quota legata viene liberata per rimanere in costante equilibrio e produrre adeguata risposta farmacologica. Farmaci con un elevato legame farmaco-proteico, per i quali la quota attiva è inizialmente molto ridotta, se si trovano ad essere spiazzati dal legame con la proteina risultano attivi con anche il doppio della normale concentrazione e potenziale attività con conseguenti rischi sugli effetti farmacologici e avversi.

**METABOLISMO.** La biotrasformazione metabolica è un processo fondamentale per la detossificazione dell'organismo dalle sostanze estranee. Diversi farmaci tra cui anche alcuni antibiotici (rifabutina, rifampicina induttori, claritromicina, eritromicina, fluorochinoloni, ciprofloxacina inibitori) sono in grado di alterare tale processo inducendo o inibendo numericamente l'espressione degli enzimi epatici preposti alla metabolizzazione, determinando una riduzione o un prolungamento dell'effetto farmacologico della sostanza di cui è indotto o inibito il metabolismo.

**ELIMINAZIONE.** L'eliminazione di un farmaco dall'organismo può avvenire attraverso vie che coinvolgono la sudorazione, la respirazione, ma soprattutto mediante la via urinaria e quella biliare. Nel delicato equilibrio del nefrone, unità funzionale del rene, il pH urinario influenza la ionizzazione degli acidi e delle basi deboli modificando il loro riassorbimento o la loro escrezione. Un farmaco acido non ionizzato diffonde facilmente dal filtrato glomerulare al sangue (riassorbimento) in presenza di urine acide prolungando la sua azione farmacologica e ritardando il momento dell'eliminazione, se si alcalinizzano le urine, tale farmaco diverrà sale dissociato, ionizzato e non potrà più essere riassorbito ma solamente escreto. Gli effetti sono opposti se si tratta di un farmaco basico. Ci sono farmaci che, somministrati contemporaneamente ad altri, aumentano l'attività ma anche la tossicità di altri farmaci inibendone la secrezione tubulare e quindi l'eliminazione. Effetto che risulta ricercato nel caso del probenecid (farmaco uricosurico) capace di inibire la secrezione tubulare delle penicilline intensificarne l'azione.

## FARMACODINAMICA

Le interazioni farmacodinamiche comprendono l'antagonismo diretto o recettoriale dipendente dall'affinità della molecola per il sito di legame e dalla concentrazione presente nel sito d'azione, l'antagonismo funzionale: due sostanze agiscono su recettori differenti per mediare l'effetto opposto nello stesso momento e l'antagonismo chimico: due sostanze si complessano per formare composti inattivi (tetraciline + antiacidi).