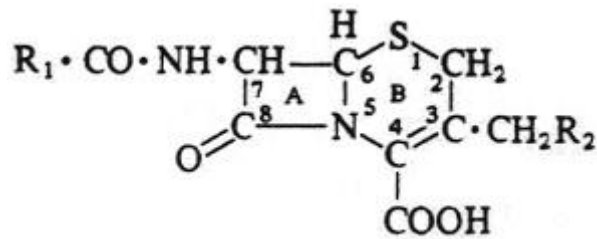


[Back](#)

CEFALOSPORINE

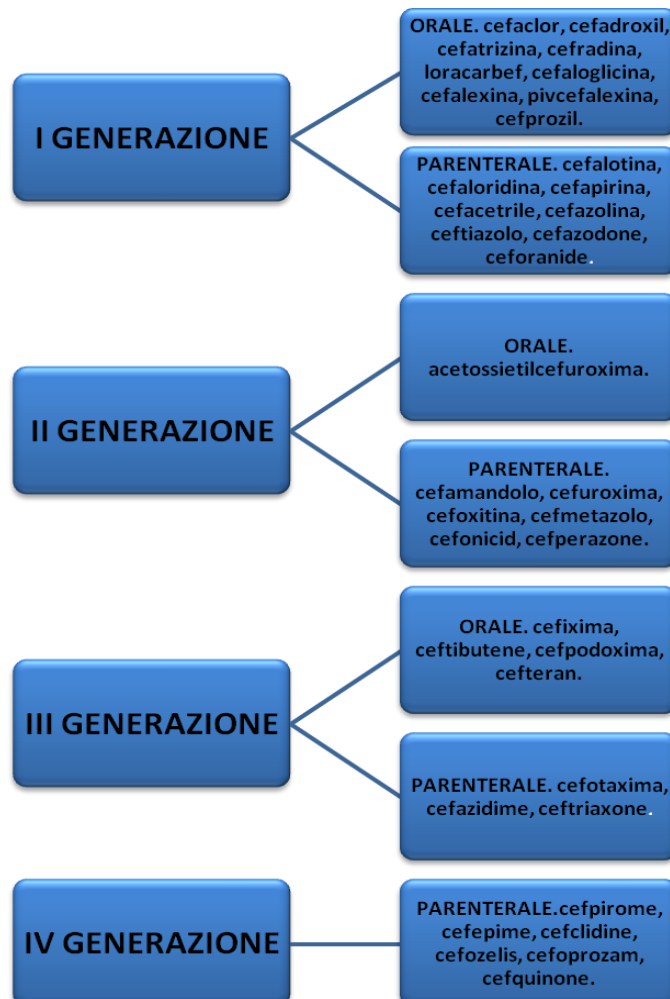
Le cefalosporine sono antibiotici appartenenti alla famiglia delle beta lattamine, insieme alle penicilline e i monobattami; le beta lattamine sono caratterizzate dall'anello centrale β lattamico a quattro atomi e rappresentano gli antibiotici più impiegati, più diversificati e meno tossici.

Le cefalosporine sono estratte dal 1945 dal fungo *Cefalosporium acremonium* e oggi prodotte per semisintesi chimica a partire dall'acido 7 aminocefalosporanico (7-ACA).



Struttura generale delle cefalosporine

Si dividono in generazioni ognuna delle quali è caratterizzata da un certo potere e spettro antibatterico:



Meccanismo d'azione

Le cefalosporine hanno azione battericida per inibizione della sintesi della parete batterica. La parete protegge i batteri dalla rottura cellulare legata alla differenza di osmolarità tra l'interno della cellula, fortemente iperosmolare, e i tessuti dell'ospite, generalmente isosmolari o iposmolari. La struttura che conferisce alla parete rigidità e resistenza è il peptidoglicano la cui formazione e integrità dipende dai legami crociati dello scheletro glicolipidico (transpeptidazione) che avviene tramite transpeptidasi e carbossipeptidasi, enzimi posizionati dalla parte interna della parete (citoplasmatica), chiamati anche proteine leganti la penicillina (penicillin-binding-proteins, PBP) poiché contengono siti attivi in grado di legare gli antibiotici beta lattamici.

Esistono sei differenti tipi di PBP che fissano le beta lattamine in modo irreversibile con legame covalente e con affinità che varia in base alla struttura molecolare della beta lattamina in questione. Il legame dell'antibiotico con una di queste proteine porta all'arresto della sintesi di peptidoglicano e alla liberazione delle autolisine che permettono alla mureina idrolasi di idrolizzare la mureina batterica e di provocare la rottura della cellula intera; consegue la comparsa di forme batteriche filamentose e lisi cellulare. Le beta lattamine acilano irreversibilmente gli enzimi bersaglio all'altezza dei siti di legame, rendendoli inattivi e, contemporaneamente, perdono l'integrità della propria struttura beta lattamica.

Le cefalosporine dimostrano una particolare affinità di legame per la PBP 1 e soprattutto PBP 3.

Spettro antibatterico

Lo spettro antibatterico delle cefalosporine di I generazione include cocci Gram positivi ed enterobatteri non produttori di cefalosporinasi quali *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Neisseria*.

Le cefalosporine di II generazione sono più stabili all'idrolisi delle beta lattamasi ed estendono lo spettro d'azione a cocci Gram positivi, enterobatteri e batteri anaerobi che risultano resistenti alle molecole di I generazione.

L'azione delle cefalosporine di III generazione copre anche *Pseudomonas* e *Acinetobacter* oltre a comprendere cocci Gram positivi e negativi, enterobatteri ed anaerobi.

Infine, le cefalosporine di IV generazione sono capaci di contrastare le infezioni sostenute da germi mutanti iperproduttori di cefalosporinasi cromosomiche inducibili e cioè *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas* oltre che da Gram positivi e negativi ed entro batteri.

La terapia dovrebbe essere guidata da prove batteriologiche.

Resistenza batterica

Sono diversi i meccanismi mediante i quali i ceppi batterici possono diventare resistenti.

- Inattivazione enzimatica per produzione di beta lattamasi.

Tramite la colorazione di Gram è stato possibile distinguere le due tipologie batteriche in funzione delle differenze di composizione della membrana esterna: nei batteri Gram positivi il peptidoglicano è l'unico strato esterno alla membrana cellulare e il suo spessore va dai 20 agli 80 nm, inoltre sono presenti proteine ed acidi teicoici (glicerina e ribitolo alternati con acido fosforico); nei batteri Gram negativi è presente una membrana esterna di lipopolisaccaride (LPS) che ricopre uno strato molto sottile (1 nm) di peptidoglicano. I batteri Gram negativi possiedono in maniera costitutiva degli enzimi in grado di rompere l'anello beta lattamico e rendere inattivo l'antibiotico, le beta lattamasi; i batteri Gram positivi, poiché sprovvisti di membrana esterna, producono esoenzimi "inducibili" attraverso trasferimento che avviene per trasduzione o coniugazione mediante batteriofagi.

Le cefalosporinasi sono maggiormente attive sulle cefalosporine di I generazione.

- Modificazione o impermeabilità delle porine di membrana.

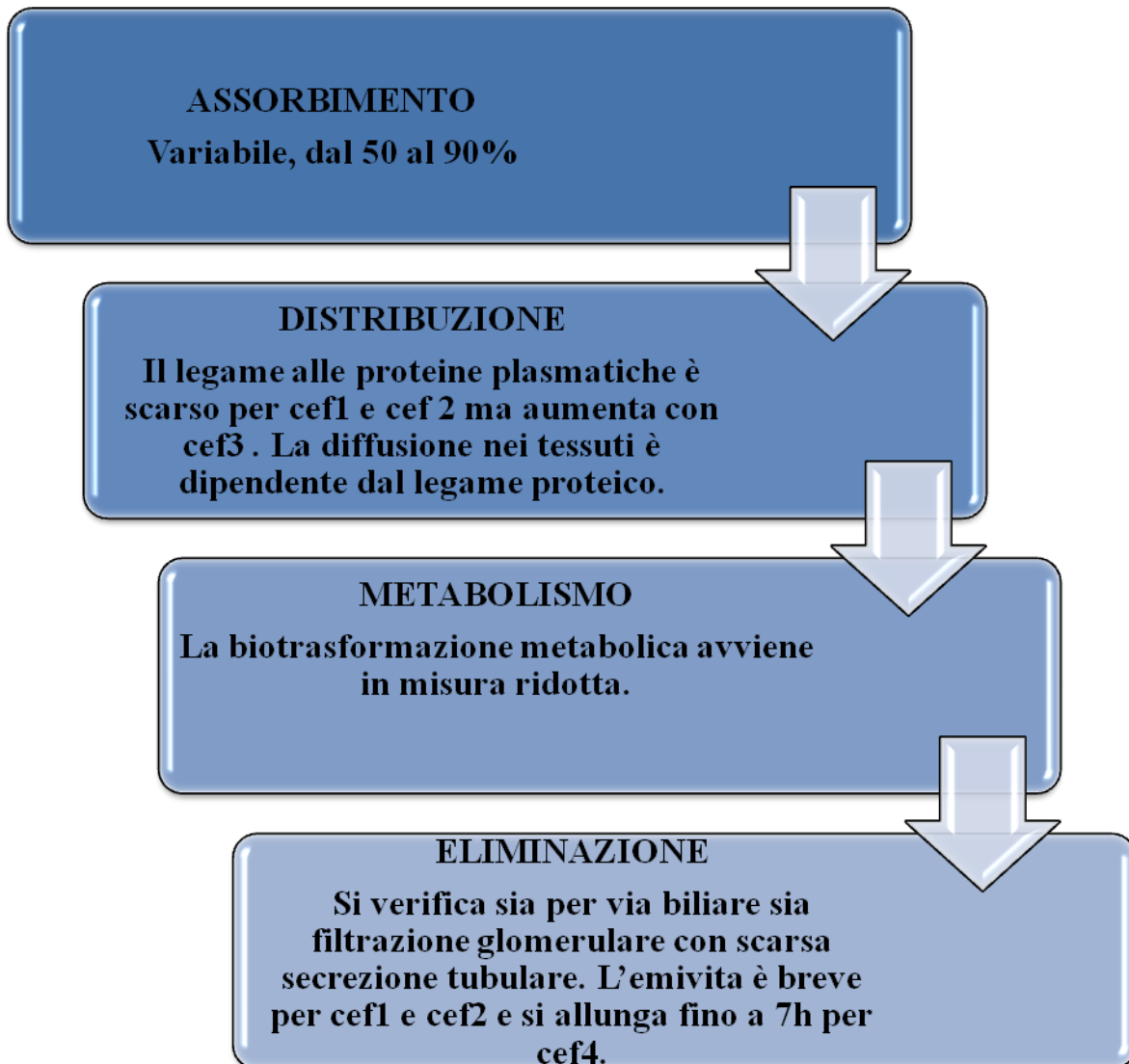
Nei batteri Gram negativi la permeabilità a sostanza idrofile è condizionata dalla presenza di proteine transmembrana, canali acquosi, che di solito sono utilizzati anche dagli antibiotici polari per accedere all'interno della cellula e legare le PBP, se le porine si modificano nella dimensione o si riducono nel numero, tali antibiotici diventano inefficaci per l'impossibilità di raggiungere il sito bersaglio. Le cefalosporine di nuova generazione sono zwitterioni e quindi maggiormente capaci di penetrare la membrana.

- Alterazioni qualitative e quantitative del bersaglio.

La modifica per mutazione di una PBP comporta perdita di affinità per le cefalosporine che quindi diventano inefficaci contro i germi portatori di questa nuova forma di enzima; possono mantenere l'effetto batteriostatico ma non riescono a mantenere gli effetti battericidi. Inoltre l'alterazione può comprendere l'acquisizione di nuovi geni o di nuovi segmenti di geni codificanti per PBP. Nell'ultimo decennio, sono stati condotti molti studi di tipo biochimico e chimico-conformazionale per sapere di più su tali enzimi, per indagarne le funzioni e per scoprirne gli effetti in seguito a mutazioni (come sostituzioni aminoacidiche o delezioni), al fine di individuare target per lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici che subentrino a quelli verso cui i batteri hanno ormai rivolto meccanismi di resistenza.

Farmacocinetica

I profili farmacocinetici delle cefalosporine sono variabili a seconda della generazione, in generale:



Effetti indesiderati

Le beta lattamine rappresentano la classe antibiotica meglio tollerata a causa della scarsa tossicità ma si possono osservare alcuni fenomeni:

- irritazione locale con dolore e infiltrazione in seguito ad iniezione intramuscolare;
- le iniezioni ev possono provocare flebiti locali soprattutto con solventi a Ph molto acido o molto alcalino;
- reazioni cutanee allergiche;
- eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia;
- diatesi emorragica per disfunzione piastrinica dose e tempo- dipendente;
- ipoprotrombinemia per alterazione della sintesi;
- aumento moderato e transitorio delle transaminasi e della fosfatasi alcalina;
- colestasi, colecistite;
- diarrea, colite pseudo membranosa per selezione di *Clostridium difficile*;
- nefrotossicità;
- sovraccarico di sodio, ipokaliemia;
- neurotossicità con convulsioni, mioclonia, confusione;
- reazioni vascolari tipo disulfiram;
- sovra infezioni intestinali;
- carenza di carnitina.

Interazioni farmacologiche

Tra le interazioni farmacologiche si distinguono quelle utili, ricercate ai fini terapeutici per ottenere un miglioramento dei profili farmacocinetici o un sinergismo d'azione nel contrastare le infezioni in atto, e quelle da evitare per il rischio di rendere inefficace l'antibiotico o aumentare il rischio di comparsa di un dato effetto collaterale.

Associazioni Utili:

- aminoglicosidi (ma non nella stessa soluzione poiché l'aminoside sarebbe inattivato): i betalattamici facilitano l'ingresso dell'antibiotico nella cellula (permeabilizzazione);
- fosfomicina: sinergismo nel contrastare infezioni stafilococciche e da *Pseudomonas*;
- inibitori delle beta lattamasi: si ottiene l'allargamento dello spettro antibatterico grazie alla inibizione irreversibile degli enzimi in grado di idrolizzare gli antibiotici;
- altre beta lattamine: per ottenere un miglioramento dello spettro antibatterico;
- fluorochinoloni: effetto additivo;
- nitro imidazoli: per infezioni miste aerobiche-anaerobiche;
- calcio-antagonisti: aumento della biodisponibilità di alcune cefalosporine orali.

Associazioni da Evitare:

- diuretici dell'ansa: aumento nefrotossicità;
- anticoagulanti orali: aumento del rischio ipoprotrombinizzante;
- acido acetilsalicilico: aumento del rischio di emorragie;
- alcol o soluzioni alcoliche: effetto disulfiram;
- antiacidi: si riduce la biodisponibilità orale.

Forme farmaceutiche e specialità medicinali. Posologia e modalità di somministrazione.

Le cefalosporine a somministrazione esclusivamente orale sono utilizzate sotto forma di compresse, capsule, bustine e sciroppo. Le cefalosporine esterificate sono pro farmaci assorbibili a stomaco pieno. A causa della breve emivita devono essere assunte in somministrazioni giornaliere ripetute. Le cefalosporine a somministrazione esclusivamente parenterale sono iniettabili per via intramuscolare o endovenosa. Nel primo caso, il solvente è una soluzione di lidocaina allo scopo di ridurre il dolore, nel secondo una soluzione isotonica.

La posologia e la durata del trattamento sono in funzione dell'indicazione clinica e della sensibilità del germe isolato.

CEFACLORO	Cpr, sosp os. Panacef
CEFALEXINA	Cpr, cps, sosp os. Ceporex, Keforal.
CEFIXIMA	Cpr, sosp os. Cefixoral, Suprax, Unixime.
CEFOTAXIMA	Im, ev fl. Zariviz
CEPODOXIMA	Cpr, sosp os. Cefodox, Orelox.
CEFTAZIDIMA	Im, ev fl. Glazidim, Starcef.
CEFTRIAZONE	Im, ev fl. Fidato, Rocefin, Sirtap.
CEFUROXIMA	Cpr, sosp os, Orazim, Zinnat, Zoref.
CEFONICID	Im fl. Cefoplus, Cefodie
CEFEPIME	Im, ev fl. Cepimex, Cepim