

FARMACI ANTINFETTIVI

I farmaci antinfettivi sono composti di origine naturale, sintetica o semisintetica utilizzati nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni provocate da:

- *Batteri*
- *Micobatteri*
- *Protozoi*
- *Funghi*
- *Virus*

Classificazione dei farmaci antinfettivi

In funzione dell'agente infettivo:

- *antibatterici*
- *antimicobatterici*
- *antiprotozoari*
 - *antimalarici*
 - *antiamebici*
 - *antileishmania*
 - *triptanocidi*
 - *tricomonacidi*
- *antimicotici*
- *antivirali*

Protozoi

- **Organismi unicellulari eucarioti con nucleo e citoplasma ben differenziati.**
- **Possiedono strutture cellulari specializzate per il movimento, come flagelli, ciglia o pseudopodi (estroflessioni citoplasmatiche)**
- **Possiedono inoltre strutture cellulari specializzate per l'alimentazione. Sono infatti eterotrofi.**

Protozoi patogeni:

- ✓ *4 specie del genere Plasmodium*
- ✓ *Toxoplasma gondii*
- ✓ *Trichomonas vaginalis*
- ✓ *Giardia lamblia*
- ✓ *4 specie del genere Trypanosoma*
- ✓ *4 specie del genere Leishmania*
- ✓ *Entamoeba histolytica*

Malaria

Toxoplasmosi

Tricomoniasi

Giardiasi

Tripanosomiasi

Leishmaniosi

Amebiasi

Trasmissione:

- **insetti** (per alcuni protozoi è indispensabile il cambiamento dell'ospite tra vertebrati e insetti)
- **uomo-uomo**
- **acqua e cibi contaminati**

MALARIA

- Eradicata dalle zone temperate, endemica in zone tropicali e subtropicali
- Trasmessa dalla femmina infetta della zanzara anofele
- I protozoi responsabili appartengono al genere Plasmodium
- Delle circa 100 specie di Plasmodium solo 4 causano la malaria nell'uomo, le altre possono colpire altri mammiferi, uccelli e rettili

Plasmodium responsabili	Incubazione	Rilascio merozoiti
<i>Plasmodim falciparum</i>	1-3 sett.	ogni 48 h (terzana maligna)
<i>Plasmodim vivax</i>	1-4 sett.	ogni 48 h
<i>Plasmodim ovale</i>	9-18 g	ogni 48 h (terzana benigna)
<i>Plasmodim malariae</i>	2-4 sett.	ogni 72 h (quartana benigna)

OMS - World Malaria Report 2017

Nuovi casi stimati di Malaria nel 2016

216.000.000 (90% in Africa) nel 2015 211.000.000

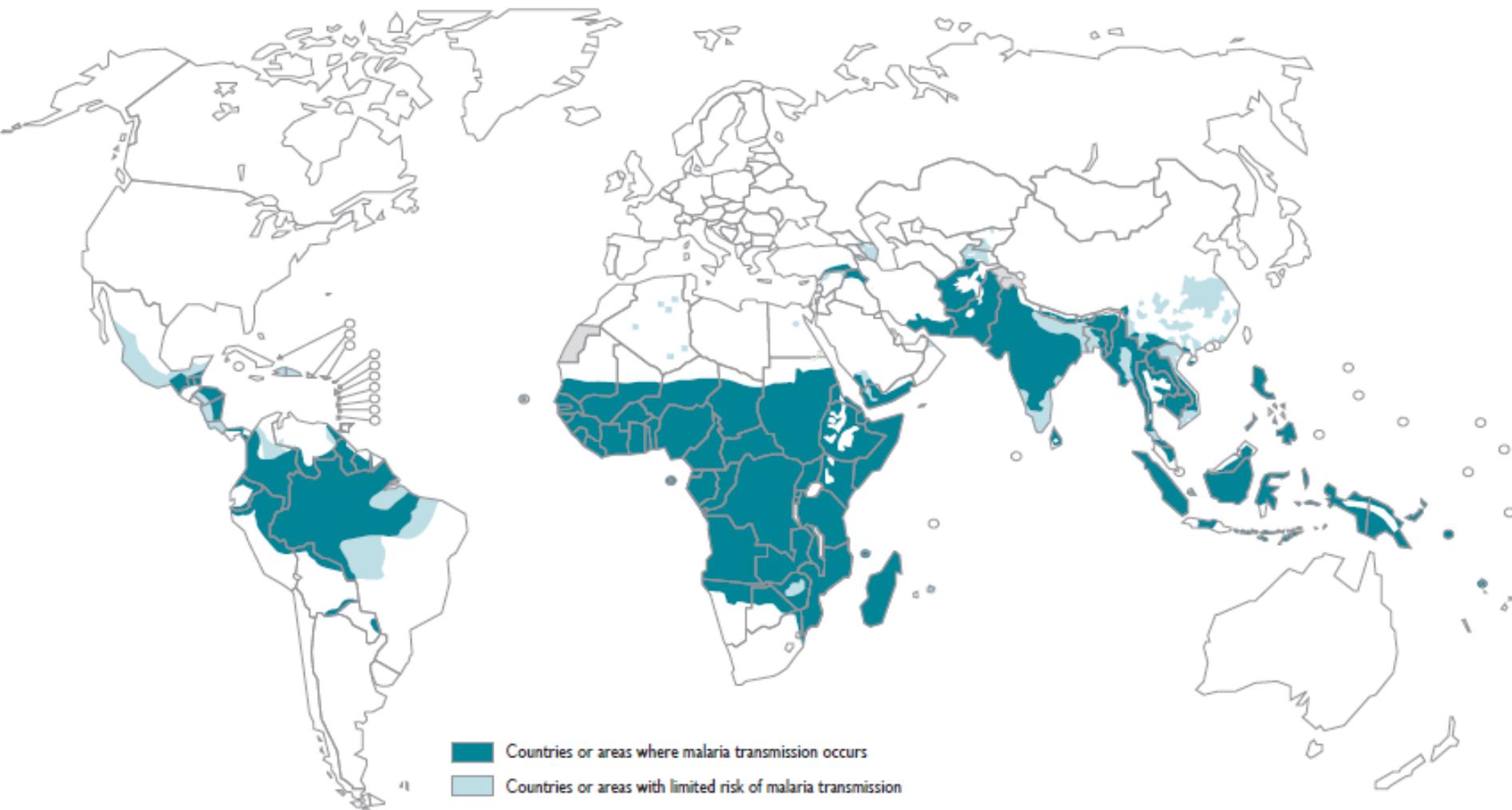
Morti stimati per Malaria nel 2016

circa 445.000 (nel 2015 446000)

Dal 2000 al 2015 i nuovi casi di malaria erano diminuiti globalmente del 37% e del 42% in Africa.

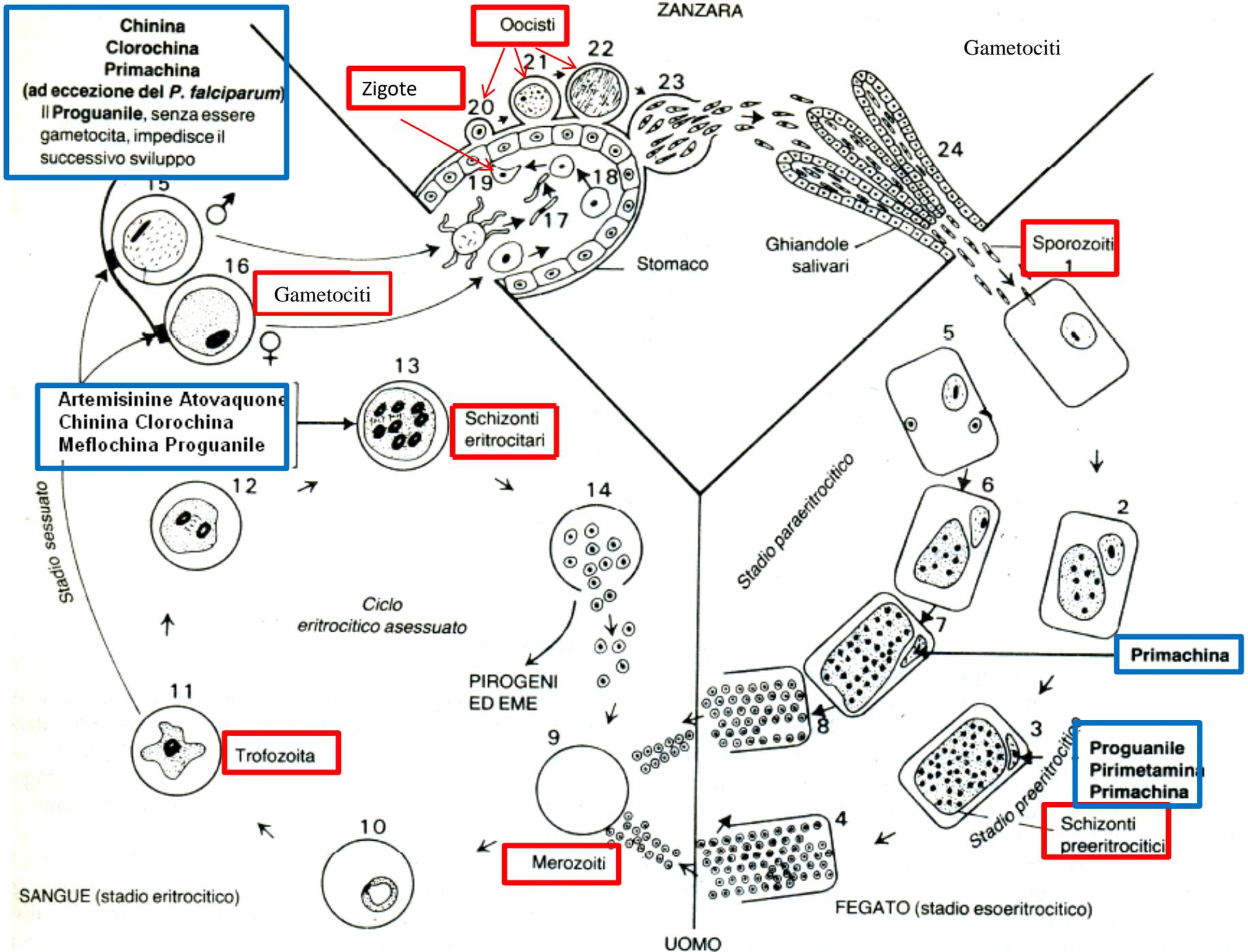
Il tasso di mortalità era diminuito globalmente del 60% e del 66% in Africa

Malaria, countries or areas at risk of transmission, 2010



This map is intended as a visual aid only and not as a definitive source of information about malaria endemicity.

Source: ©WHO 2011. All rights reserved.



**Chinina
Cloroquina
Primachina
(ad eccezione del *P. falciparum*)
Il Proguanile, senza essere
gametocita, impedisce il
successivo sviluppo**

**Artemisinine Atovaquone
Chinina Cloroquina
Meflochina Proguanile**

**Proguanile
Pirimetamina
Primachina**

Trofozoita

Schizonti eritrocitari

Schizonti preeritrocitari

Merozoiti

Sporozoi 1

Gametociti

SANGUE (stadio eritrocitico)

FEGATO (stadio esoeritrocitico)

UOMO

ZANZARA

Gametociti

Stadio sessuato

Ciclo eritrocitico asessuato

PIROGENI ED EME

Stadio paraentrocitico

Stadio preeritrocitico

Primachina

Stomaco

Ghiandole salivari

**I sintomi clinici si presentano periodicamente e
includono:**

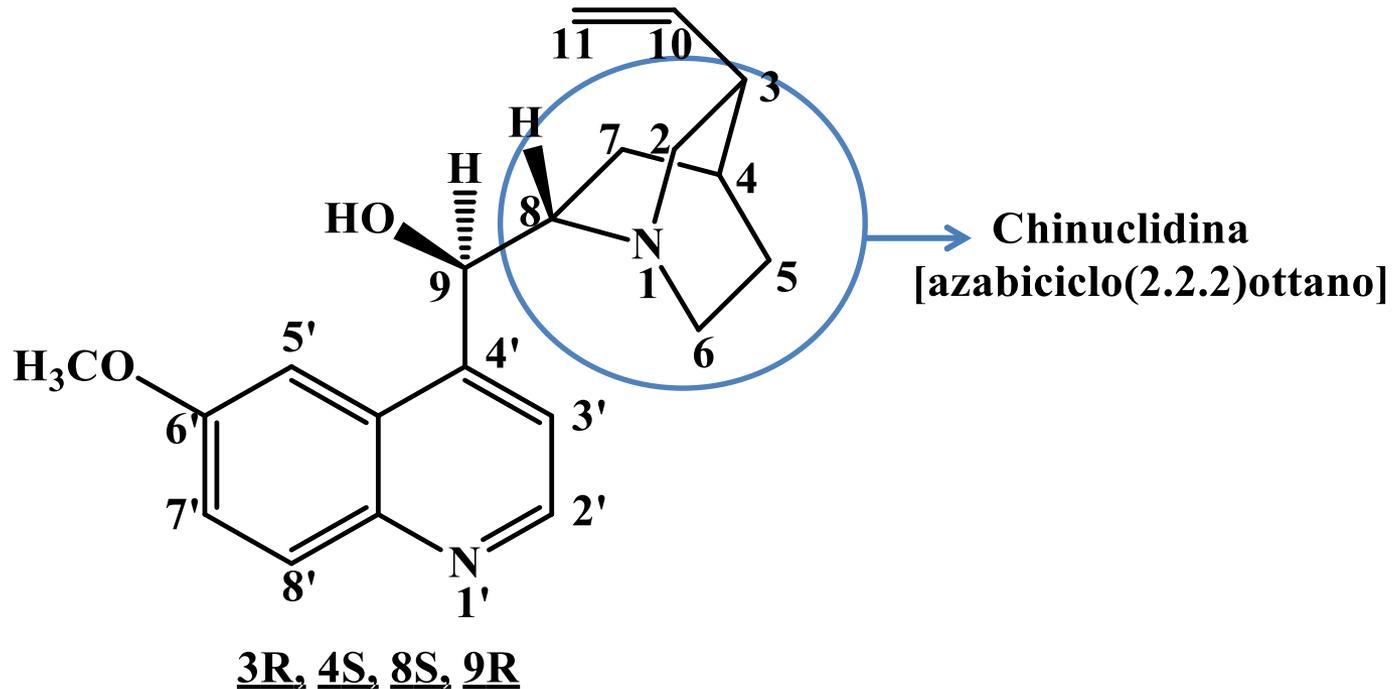
**febbre, brividi, sudorazione, cefalea, nausea,
vomito e diarrea**

Il plasmodio può provocare:

**anemia, itterizia, shock, malaria cerebrale e, se
non trattata, può portare a morte**

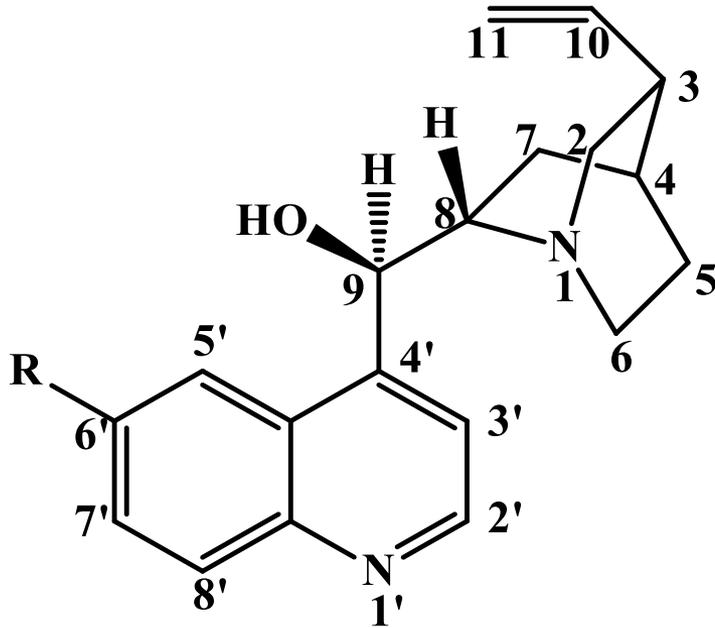
ANTIMALARICI

ALCALOIDI DELLA CHINA: CHININA



E' il principale degli alcaloidi presente nell'estratto della corteccia di tronco e rami di svariate specie di *Cincona* provenienti dal Sud America, come la *Cincona calisaya* (China gialla) e *succirubra* (China rossa)

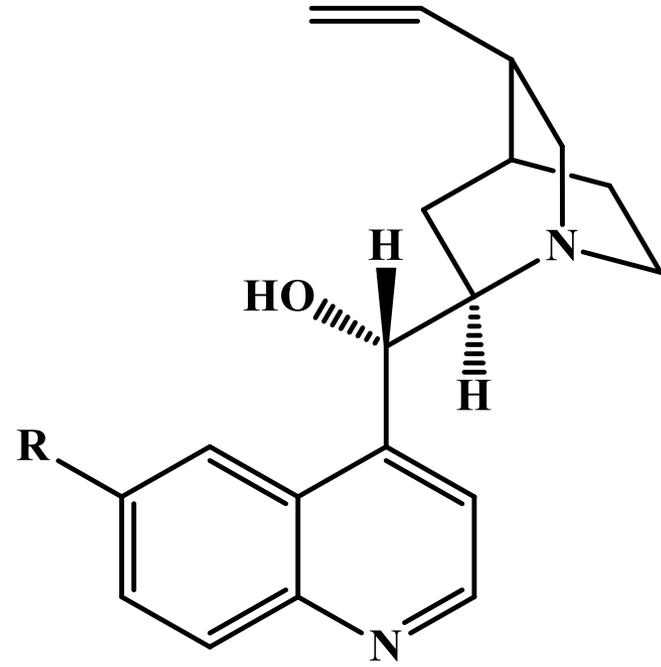
ALCALOIDI DELLA CHINA



3R, 4S, 8S, 9R

R = OCH₃: CHININA

R = H: CINCONIDINA



3R, 4S, 8R, 9S

R = OCH₃: CHINIDINA

R = H: CINCONINA

I loro epimeri al C9 (prodotti sintetici): 3R, 4S, 8S, 9S (EPICHININA, EPICINCONIDINA) e 3R, 4S, 8R, 9R (EPICHINIDINA, EPICINCONINA) sono inattivi come antimalarici

La CHINIDINA è usata come antiaritmico perchè prolunga il periodo refrattario del muscolo cardiaco

ESTRAZIONE CHININA DALLA CORTECCIA DI CHINA

Si impasta la corteccia polverizzata con latte di calce [sospensione di $\text{Ca}(\text{OH})_2$ in eccesso di acqua] e una piccola quantità di NaOH

Gli alcaloidi, liberati dai loro sali, sono estratti per dibattimento con solventi organici immiscibili con acqua

Il solvente organico, separato dal miscuglio, viene dibattuto con H_2SO_4 diluito. Gli alcaloidi passano in fase acquosa come solfati neutri ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$)

La fase acquosa acida viene neutralizzata con Na_2CO_3 Precipita il solfato basico di chinina ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$)₂ • H_2SO_4 • $8\text{H}_2\text{O}$, poco solubile in acqua

Chinina

- E' l'acaloide più abbondante nella corteccia di *Cincona calisaya* e *succirubra*, estratto come solfato basico ($(C_{20}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8H_2O$)
- **Schizonticida eritrocitario** ed anche **gameticida** nei confronti di *P. vivax* e *malariae*
- Inibisce la **conversione dell'eme in emozoina** (polimero insolubile derivato dalla degradazione dell'eme) nel vacuolo digestivo del plasmodio

Farmacocinetica:

- $t_{1/2}$ di 11-18 ore,
- Il 20% è escreto immodificato nelle urine, il restante 80% è prevalentemente metabolizzato nel fegato dal CYP3A4 a 2,2'-diidrossiderivato (scarsamente attivo e rapidamente eliminato)

Effetti collaterali:

- Cinconismo (disturbi g.i., uditivi e visivi)
- Ipotensione
- Ipoglicemia
- Può causare contrazioni premature negli stadi avanzati della gravidanza
- Per via endovenosa può provocare emolisi
- Rallenta la metabolizzazione di altri farmaci substrato del CYP3A4

ANTIMALARICI DI SINTESI:

- **Derivati della 4-aminochinolina:**

Clorochina

Idroxiclorochina

- **Derivati della 8-aminochinolina:**

Primachina

- **Derivati chinolinometanolic:**

Meflochina

- **Derivati fluorenilmetanolic:**

Lumafantrina

- **Derivati 1,4-naftochinonici:**

Atovaquone

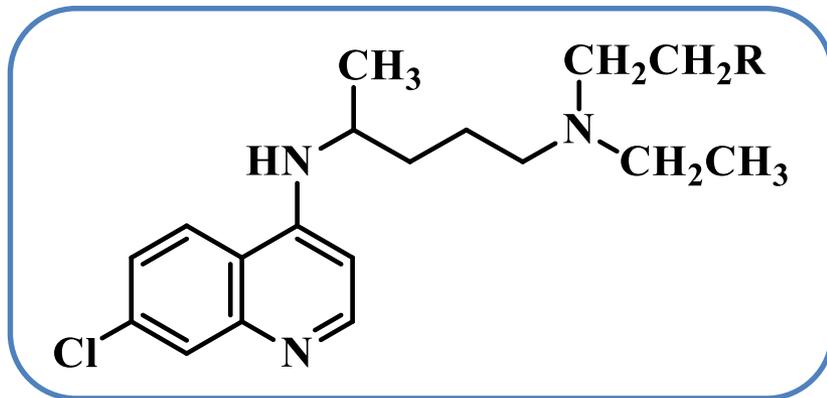
- **Antifolici**

Proguanil

Pirimetamina

ANTIMALARICI DI SINTESI:

Derivati della 4-aminochinolina



R = H: Cloroquina

Cloroquina, cpr (Cloroquina fosfato)

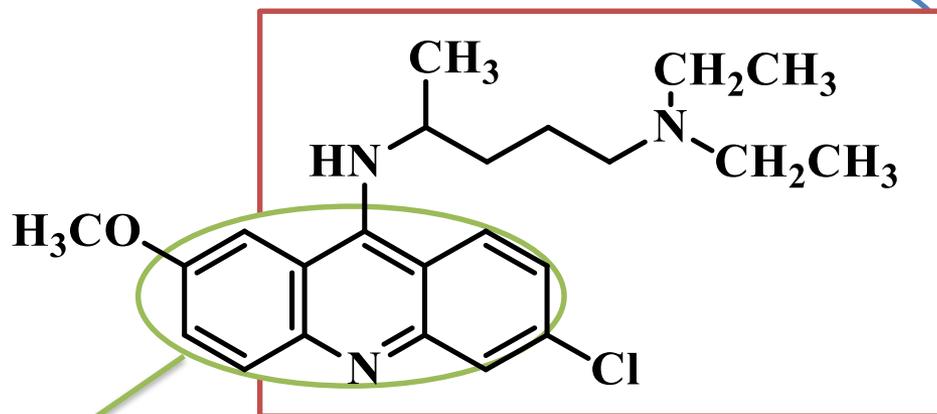
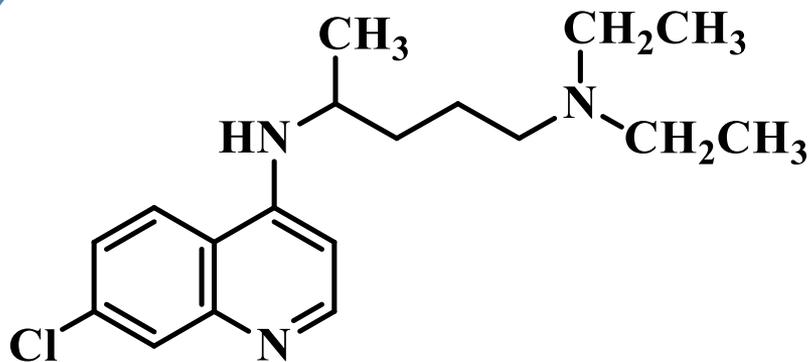
Cloroquina fosfato, gener.

R = OH: Idroxicloroquina

Plaquenil, cpr riv. (per artrite reumatoide e lupus eritematoso)

CLOROCHINA

N^4 -(7-cloro-4-chinolinil)- N^1,N^1 -dietil-1,4-diaminopentano



Acridina

Chinacrina

CLOROCHINA

- Somministrata come miscela racemica
- **Schizonticida eritrocitario** (tutte le specie di Plasmodium) e **gameticida** (P. falciparum escluso)

Meccanismo d'azione:

- Come la chinina inibisce la conversione **dell'eme in emozoina**

Farmacocinetica:

- Ben assorbita dopo somministrazione orale
- Si distribuisce bene nei tessuti dove si lega fortemente
- Viene eliminata lentamente ($t_{1/2}$ 30-60 giorni)

Metabolismo:

- Viene N-dealchilata ad opera del CYP3A4 e CYP2D6

Effetti collaterali:

- Disturbi gastrointestinali, disturbi visivi, orticaria e mal di testa

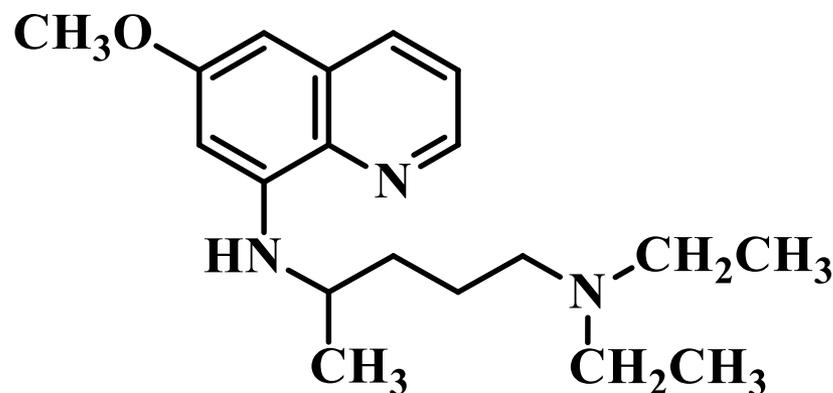
Altri utilizzi:

- **antiamebico sistemico**

Derivati della 8-aminochinolina

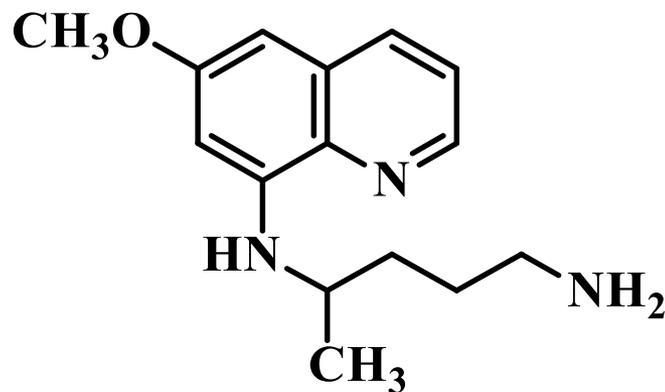
PRIMACHINA

N4-(6-metossichinolin-8-il)-1,4-diaminopentano
8-[(4-amino-1-metilbutil)amino]-6-metossichinolina



Pamachina

(introdotto in terapia nel 1926)



Primachina

PRIMACHINA

Attiva contro le forme latenti tissutali di *P. vivax* ed *ovale*

Possiede attività gametocida contro tutte le specie di plasmodio.

Non attiva contro gli stadi eritrocitici

Nella recrudescenza della malaria da *P. vivax* ed *ovale*, viene associata alla cloroquina per eliminare le forme eritrocitarie

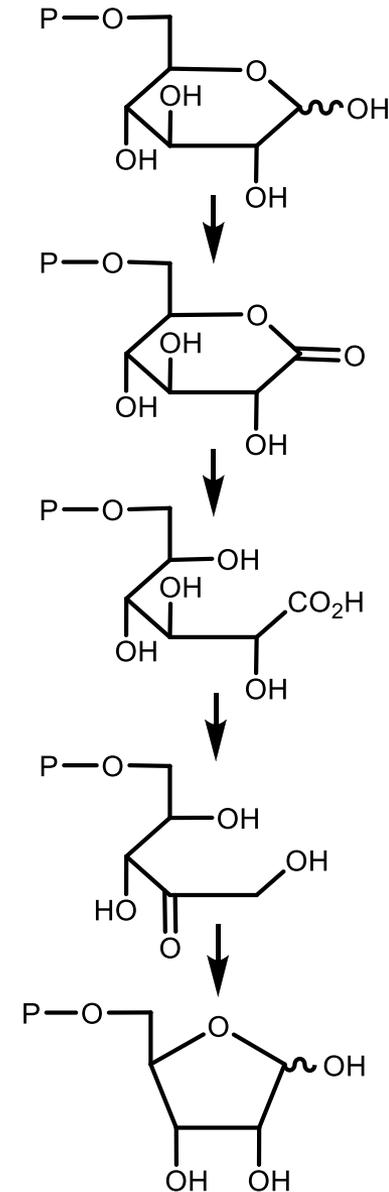
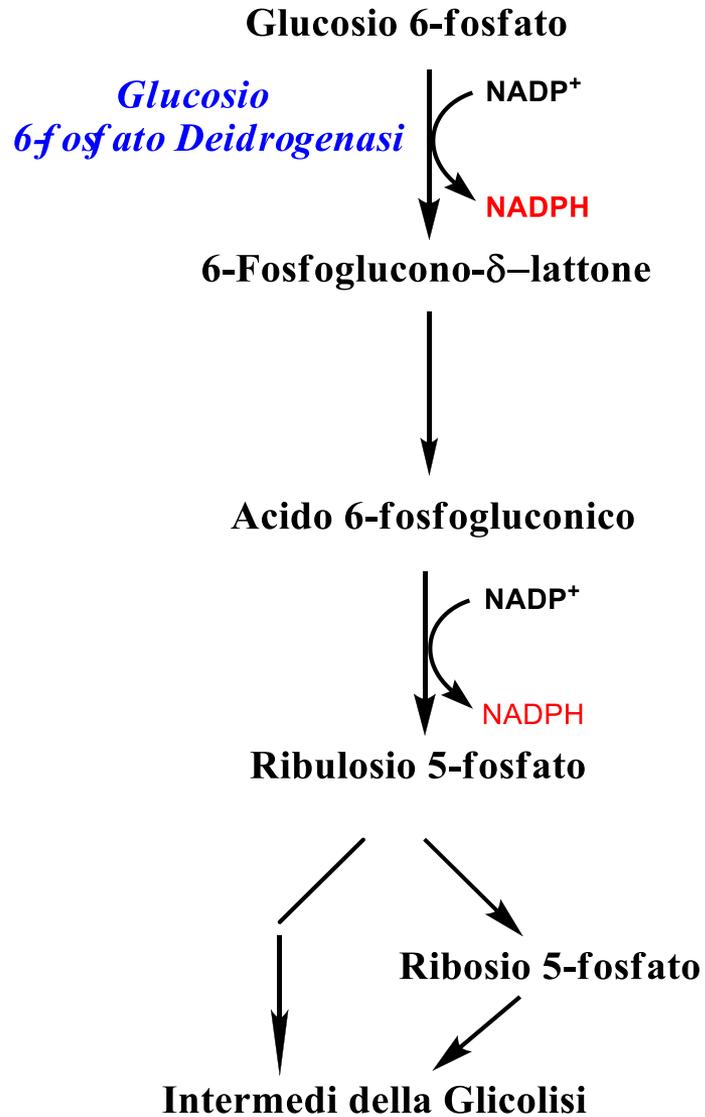
Farmacocinetica:

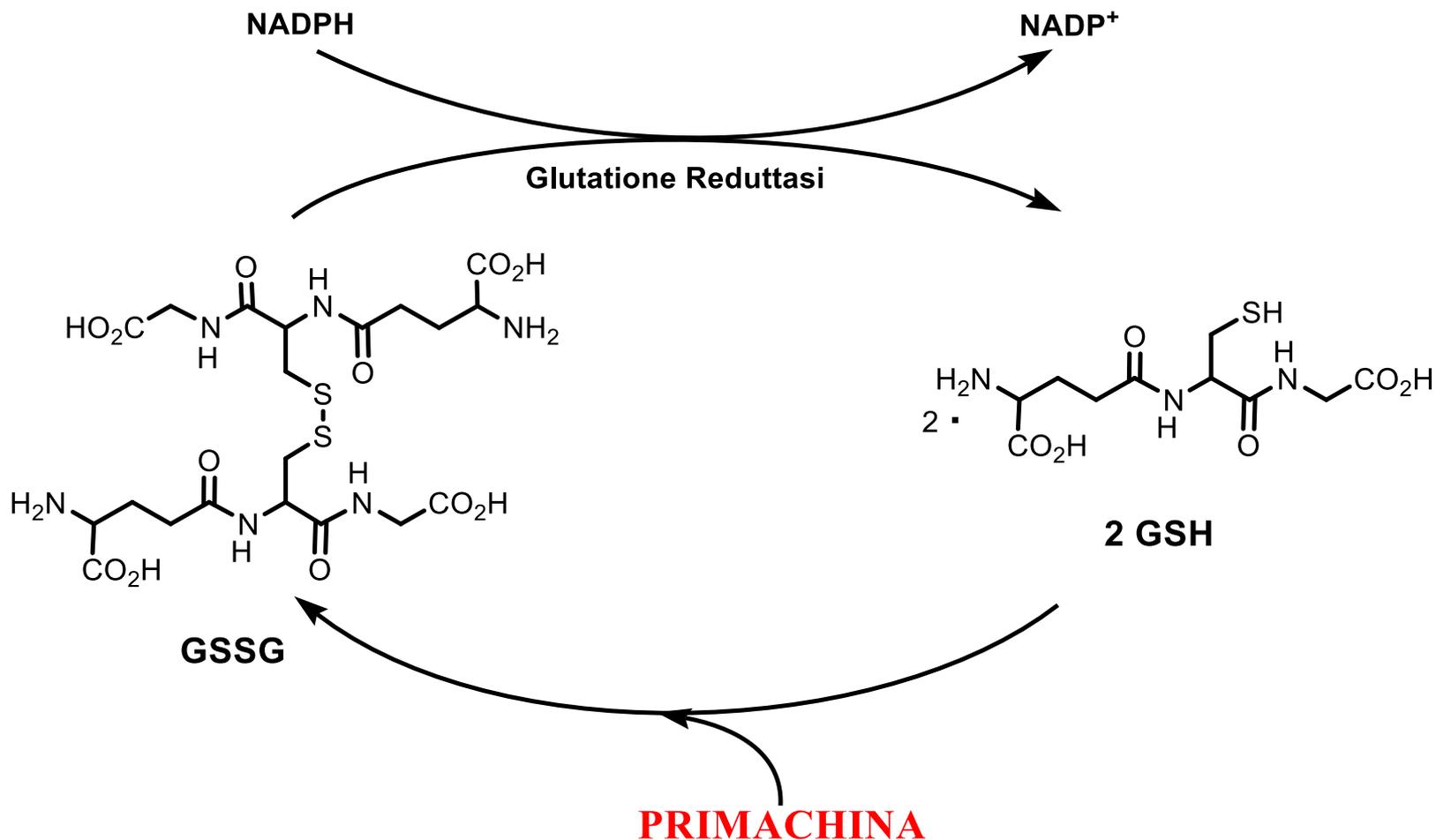
- $t_{1/2}$ è di 6 ore
- Ampiamente metabolizzata (99%) dal CYP3A4

Effetti collaterali:

- Ben tollerata nella maggior parte dei soggetti
- Causa anemia emolitica nei soggetti **carenti di glucosio-6-fosfato deidrogenasi**

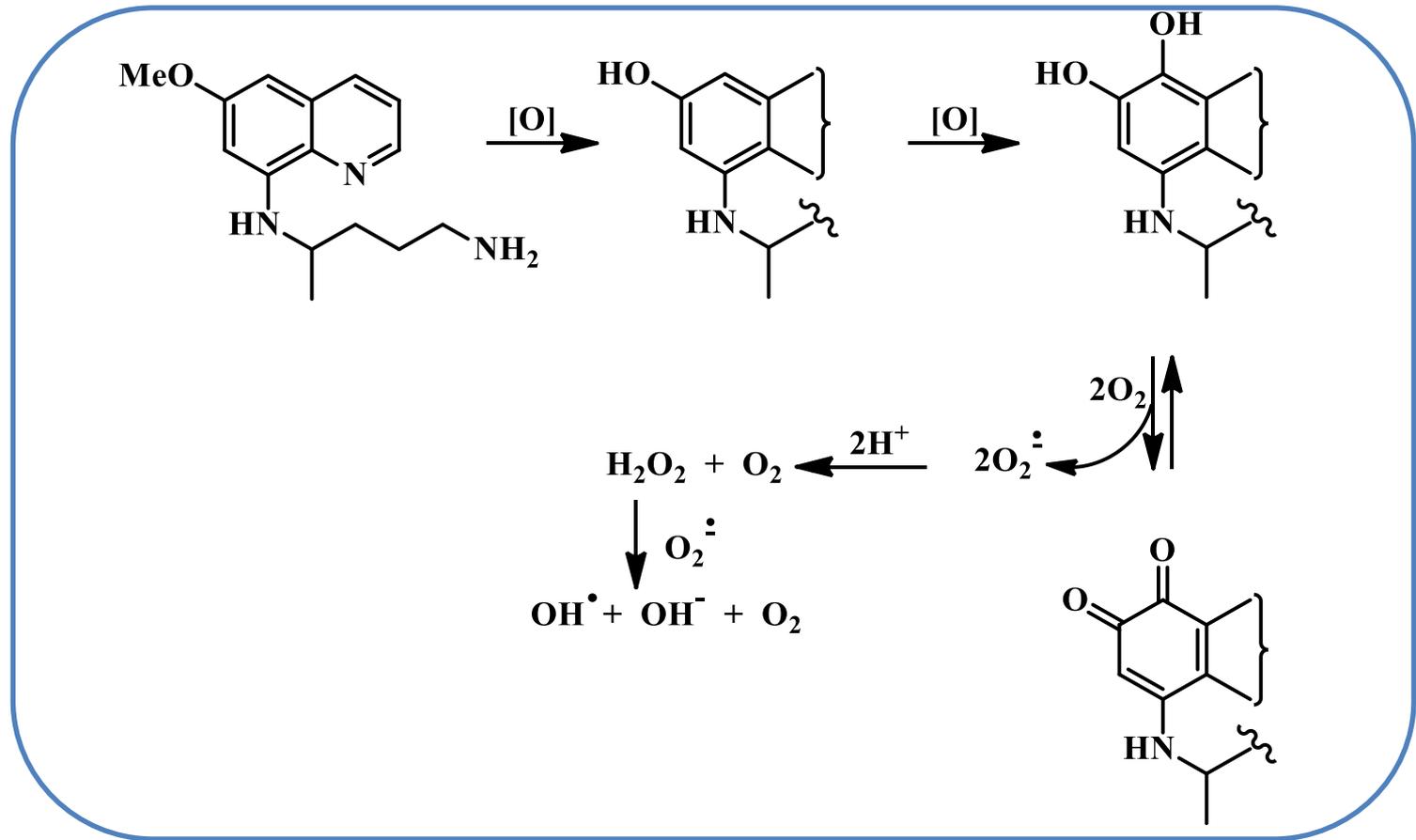
VIA DEI PENTOSOFOSFATI





Adeguati livelli di glutathione ridotto sono necessari per non provocare la lisi degli eritrociti

Meccanismo d'azione della primachina

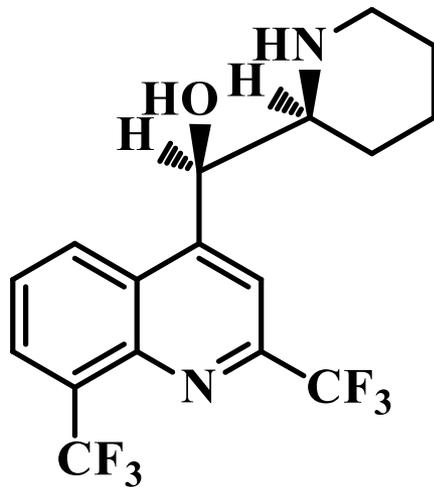


Verrebbe ossidata in vivo in specie elettrofile come l'o-chinone che interferiscono con il trasporto elettronico del parassita e generano specie reattive dell'ossigeno (H_2O_2 , ione superossido e radicale $\cdot\text{OH}$)

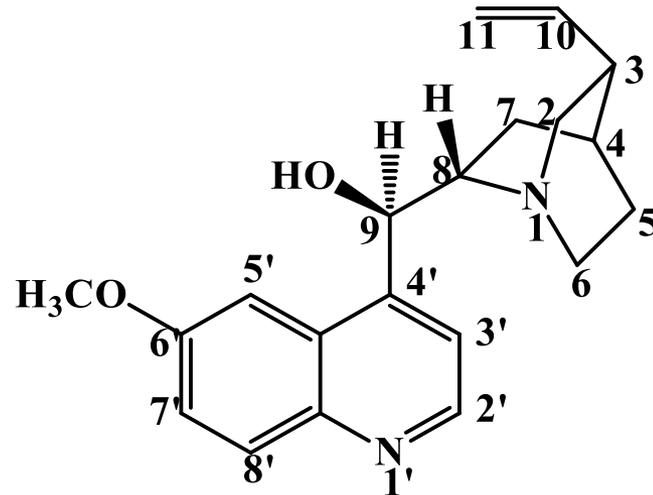
Derivati chinolinometanolici:

MEFLOCHINA

(±)-eritro-[2,8-bis(trifluorometil)-4-chinolinil](2-piperidinil)metanolo



Meflochina



Chinina

I 4 stereoisomeri sono tutti attivi

MEFLOCHINA

- **Schizonticida eritrocitario** raccomandato per il trattamento della malaria da *P. falciparum* resistente agli altri chemioterapici
- Non ha attività sulle forme preeritrocitiche, su quelle latenti e sulle forme sessuate

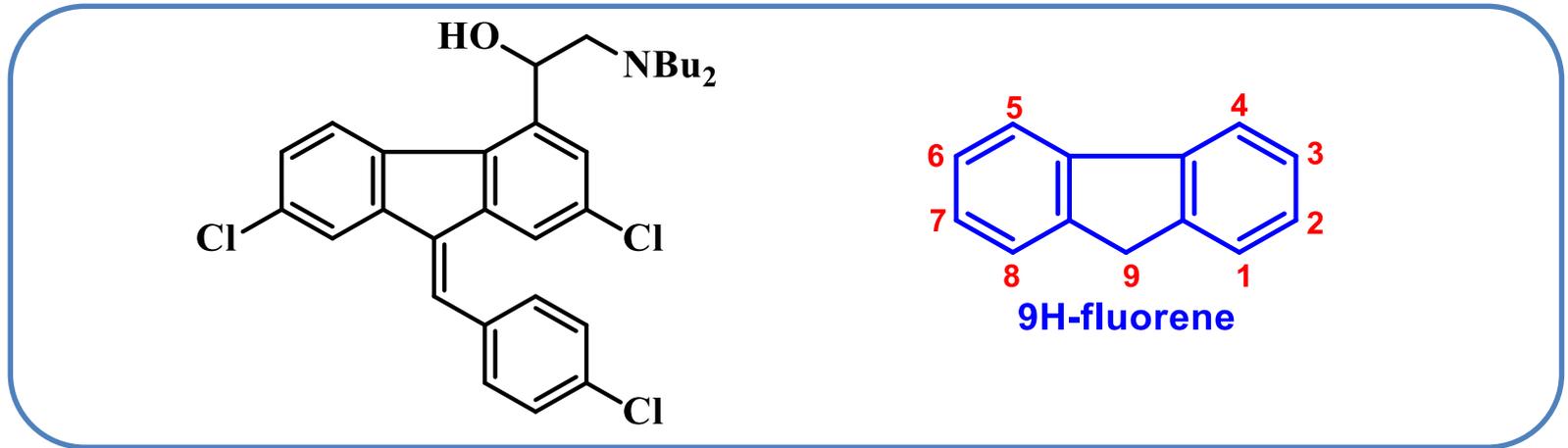
Farmacocinetica:

- Somministrata solo per via orale
- Ben assorbita soprattutto in presenza di cibo
- Estesamente legata alle proteine plasmatiche (~98%)
- $t_{1/2}$ di circa 20 giorni
- Escreta invariata nelle urine o per via fecale dopo metabolizzazione

Effetti collaterali:

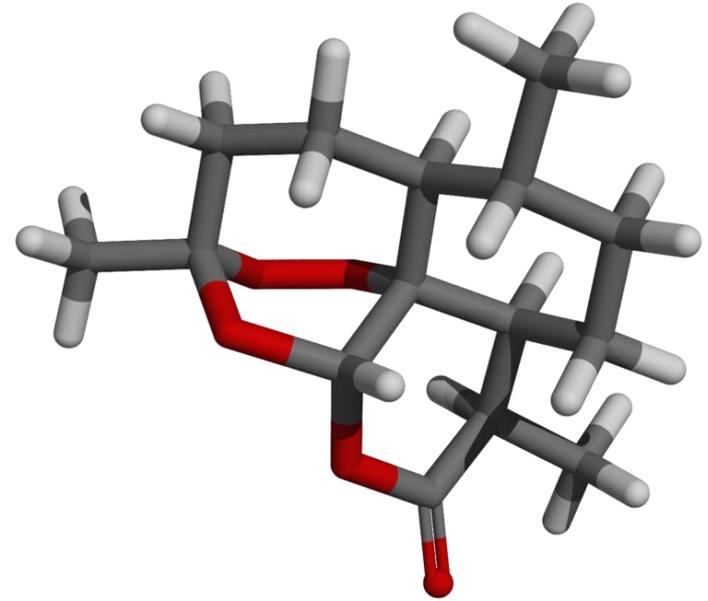
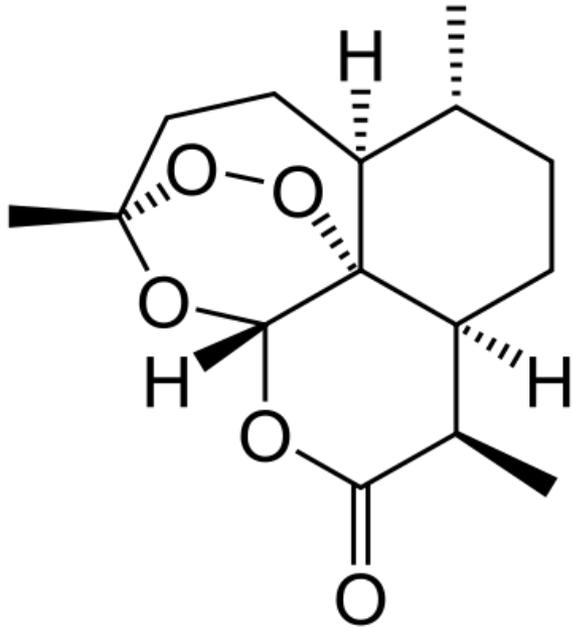
gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali, diarrea),
neuropsichiatrici (mal di testa, vertigini, convulsioni e tendenza al suicidio),
cardiovascolari (aritmia, extrasistole), dermatologici (rash cutaneo, prurito,
orticaria)

Derivati fluorenilmetanolici: LUMEFANTRINA



- Il suo meccanismo d'azione è simile a quello di chinina
- Utilizzata in combinazione con l'artemetere
- **Schizonticida eritrocitario** utilizzata nella malaria da *P. falciparum* non complicata resistente a più farmaci.
- La biodisponibilità è alta ed aumenta se somministrata durante i pasti
- E' estesamente legata alle proteine plasmatiche (95-99%)
- Il suo $t_{1/2}$ è 3-6 giorni
- E' metabolizzata a N-desbutil derivato
- Effetti collaterali: nausea, cefalea, dolori addominali, vertigini.

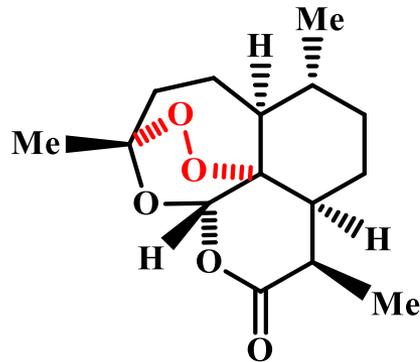
Artemisinina



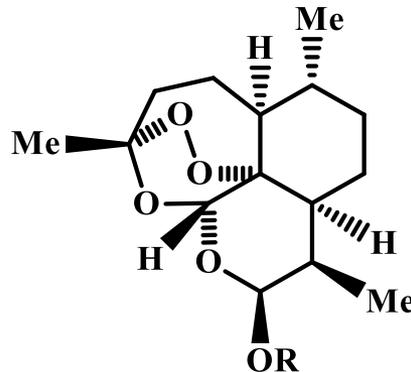
- L'artemisinina, un lattone sesquiterpenico contenente un gruppo endoperossidico incluso in un anello triossanico, e 7 centri di asimmetria
- Isolata dalla *Artemisia annua* (assenzio dolce)



Artemisinina e derivati semisintetici



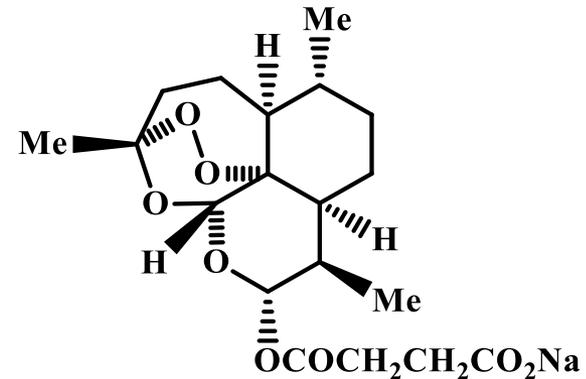
Artemisinina



R = H; Diidroartemisinina

R = Me; Artemetere

R = Et; Arteetere (Artemotil)



Artesunato Sodico

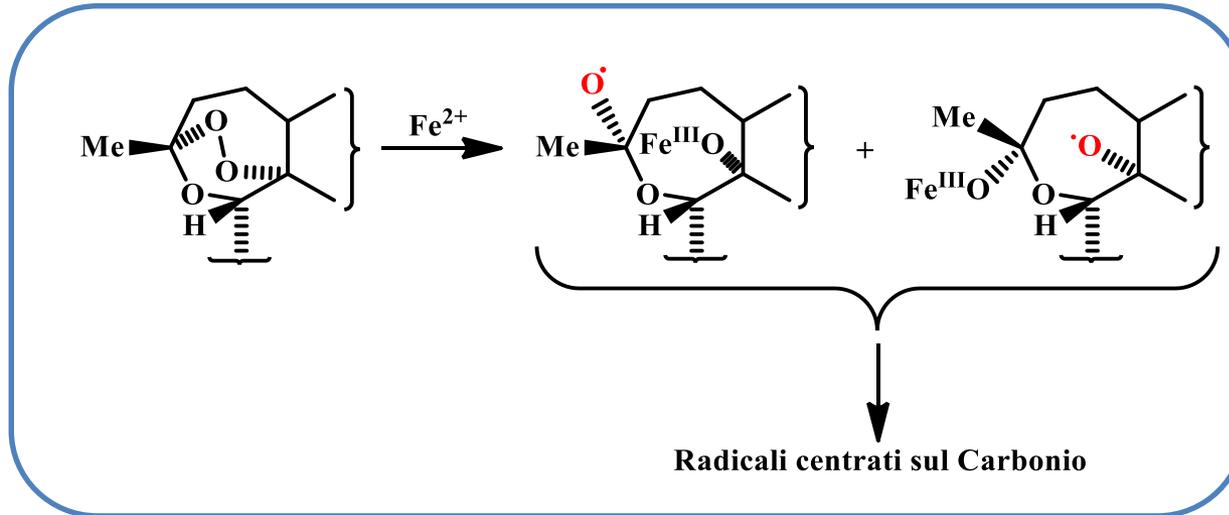
- Farmaci di più recente introduzione nella terapia antimalarica anche se i prodotti naturali erano usati dagli cinesi già nel 168 a.C.
- Nel 2015 la cinese Youyou Tu è stata premiata con il Nobel per la Medicina per le sue ricerche sull'artemisinina.

- **Schizonticidi eritrocitari** utilizzati per il trattamento della malaria non complicata da *P. falciparum*
 - Trasformati in vivo in **diidroartemisinina** che costituisce il metabolita attivo
 - Hanno struttura idrofobica e si accumulano nella membrana del plasmodio
 - Scarsa resistenza crociata
 - Spesso utilizzate in combinazione
 - L'**artemisinina** e la **diidroartemisinina** sono somministrabili per via orale e rettale
- l'**artemetere** per via orale e im, l'**arteetere** solo per im
- l'**artesunato sodico** per via orale, im, ev e rettale

Meccanismo d'azione

sono attivi per la presenza nella struttura molecolare di un endoperossido che genera radicali liberi e non forme reattive dell'O₂

L'endoperossido è attivato con un meccanismo Fe-dipendente
Il radicale produce un danno ossidativo alla membrana del parassita



Protozoi patogeni:

- ✓ *4 specie del genere Plasmodium*
- ✓ *Toxoplasma gondii*
- ✓ *Trichomonas vaginalis*
- ✓ *Giardia lamblia*
- ✓ *4 specie del genere Trypanosoma*
- ✓ *4 specie del genere Leishmania*
- ✓ *Entamoeba histolytica*

Malaria

Toxoplasmosi

Tricomoniasi

Giardiasi

Tripanosomiasi

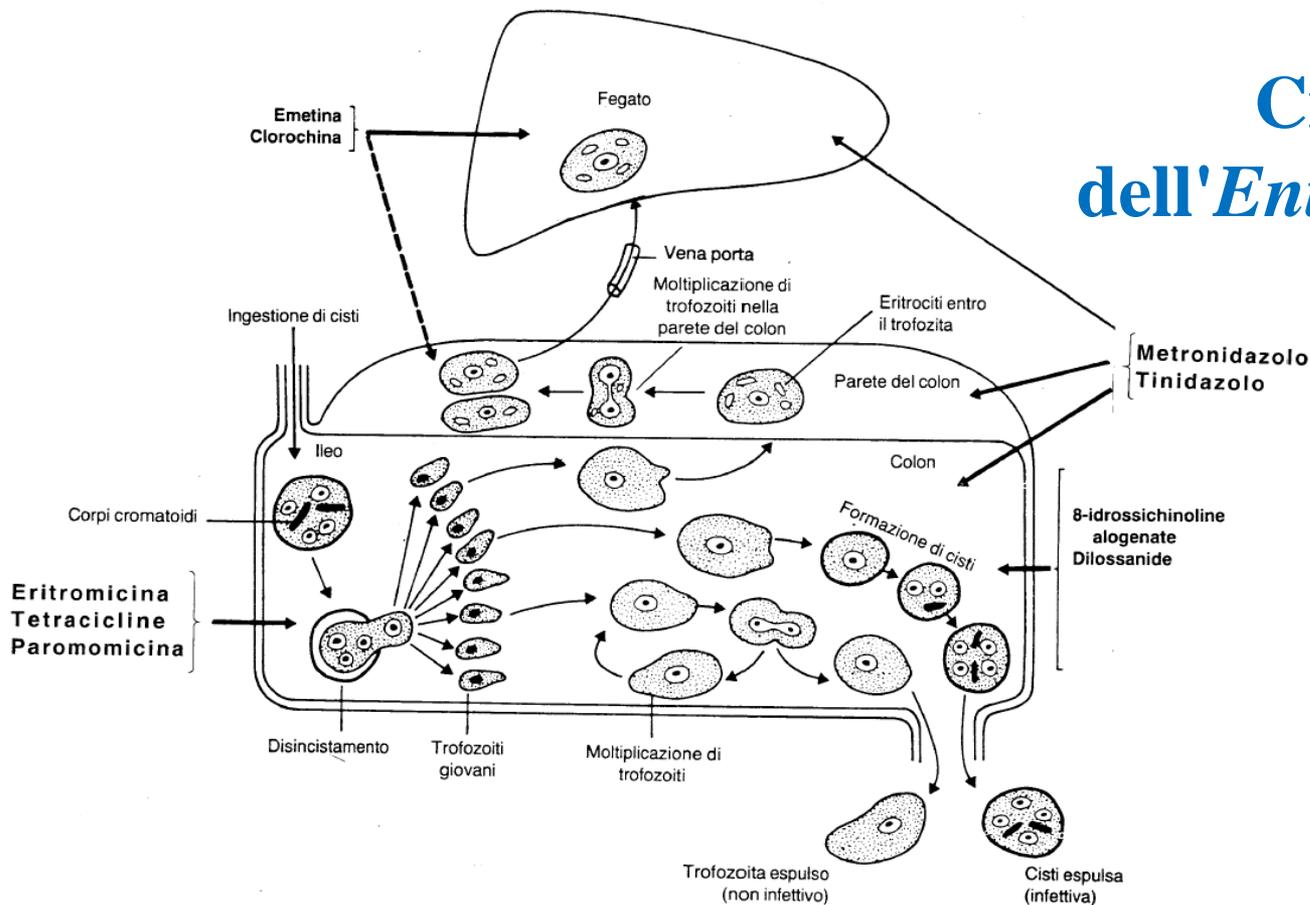
Leishmaniosi

Amebiasi

AMEBIASI

- L'amebiasi è causata da ceppi patogeni del protozoo *Entamoeba histolytica*, comune nei paesi tropicali
- L'uomo è l'unico ospite di tali protozoi
- La trasmissione avviene per via diretta (uomo-uomo) o indiretta (ingestione di cibi o acque contaminate da cisti)
- L'infezione può essere latente (il parassita rimane come ospite dell'intestino) o provocare grave dissenteria
- Dall'intestino può diffondere a fegato, cuore, polmoni e SNC

Ciclo biologico dell'*Entamoeba histolytica*



- Ingestione della cisti con pellicola di rivestimento resistente al pH acido dello stomaco**
- Disintegrazione della parete cistica dell'ameba nell'intestino, liberazione del protoplasma che si suddivide dando origine ai trofozoiti metacistici che maturano e si moltiplicano**
- Penetrazione del trofozita nelle cellule della parete del colon (ulcere, emorragie...)**
- Possono raggiungere il torrente circolatorio ed invadere altri organi (fegato, polmoni, SNC)**

FARMACI ANTIAMEBICI

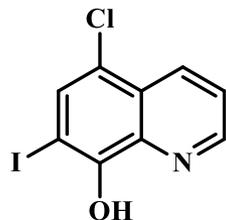
Antiamebici luminali: [dilossanide furoato, derivati della 8-idrossichinolina (cliochinolo, diiodoidrossichinolina, clorchinaldolo), paromomicina] attivi verso le **forme intestinali**

Antiamebici sistemici: (emetina e deidroemetina, cloroquina) efficaci contro le **forme invasive**

Antiamebici misti: (metronidazolo e tinidazolo) efficaci contro le **entrambe le forme**

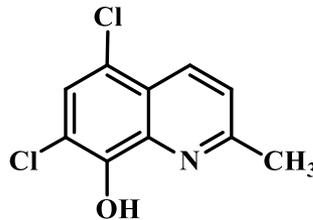
Antiamebici luminali:

Derivati della 8-idrossichinolina (le specialità in commercio sono indicate per uso esterno come antisettici della pelle e delle mucose)



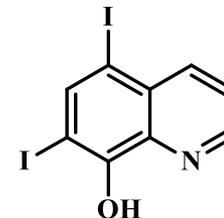
Clioquinolo

Diproform, cr., ung. (+Betametasona)
Locorten, gtt, cr. (+Flumetasone)



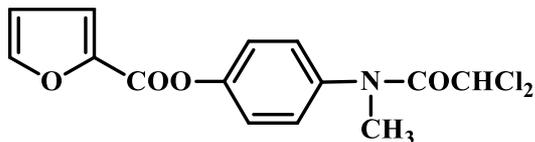
Clorchinaldolo

Impetex, cr. (+Diflucortolone)
Nerisona C, cr. (+Diflucortolone)



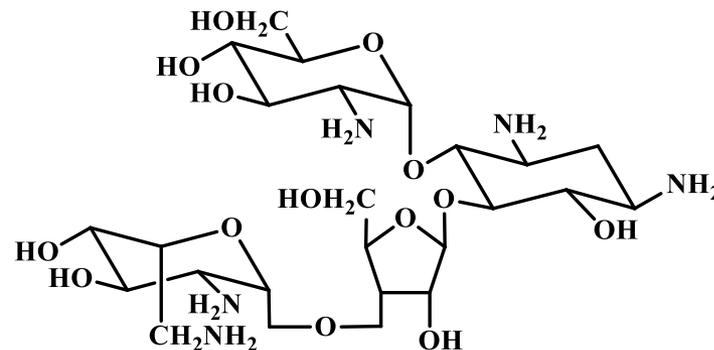
Diiodoidrossichinolina

(non in vendita in Italia)



Dilossanide Furoato

(non in vendita in Italia)

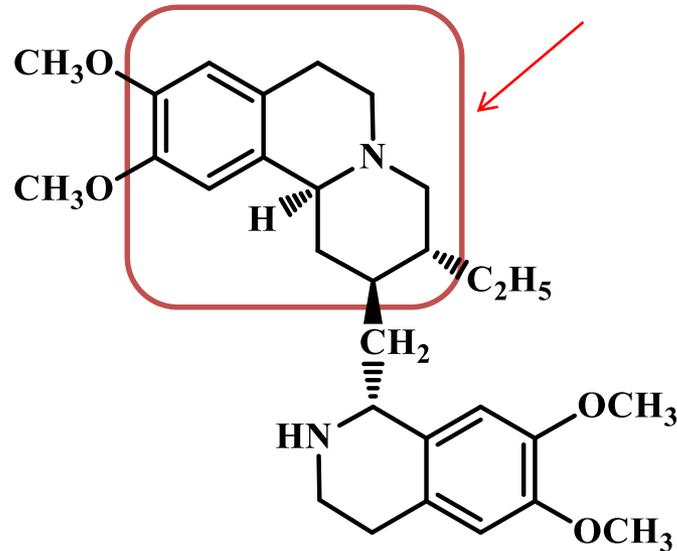


Paromomicina

Gabbroral, scir, cpr; Humatin, scir., cps; Kaman, cps

Antiamebici sistemici:

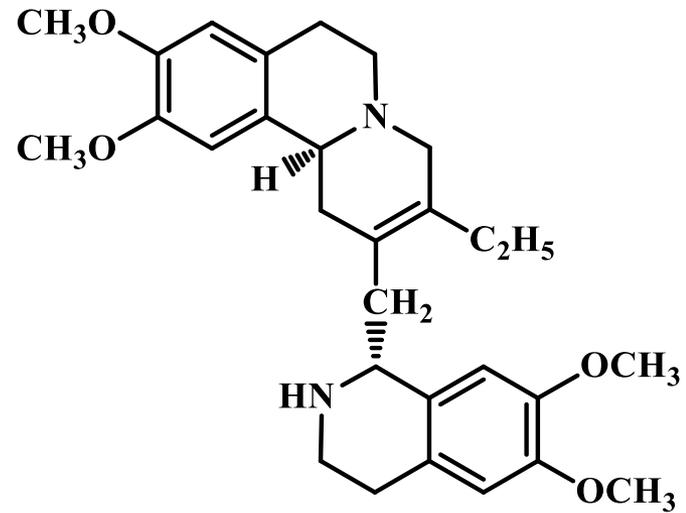
esaidro-1H-pirido[2,1-a]isochinolina



Emetina

Emetina cloridrato, im, sc

Alcaloide estratto dalla radice
di Ipecacuana (Rubiacee)



Deidroemetina

(non in vendita in Italia)

Semisintetico

Emetina

- Emetico dopo somministrazione orale
- Somministrato per via im o sottocutanea
- Si distribuisce nei tessuti
- Lentamente escreto attraverso le urine (dopo 40 giorni si può ancora rivelare)

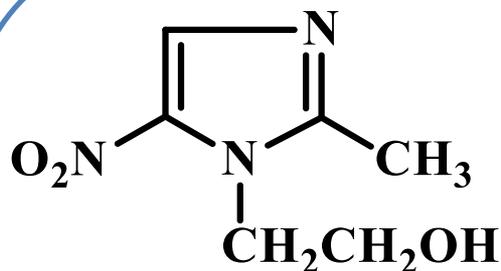
Effetti collaterali:

Aritmia cardiaca e tachicardia, dolore nel punto d'iniezione, vomito e diarrea

Deidroemetina

- Meglio tollerata
- Escreta più rapidamente
- Minore cardiotoxicità

Antiamebici misti:

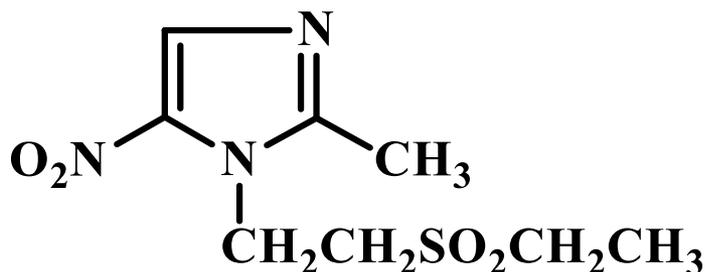


Metronidazolo

2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etanolo

Deflamon, Deflamon Flebo, ev
Flagyl, cpr, ov. vag.
Meclon, cr. vag., ov. vag., sol.
vag. (+ Clotrimazolo)
Metronidazolo, generici, ev,
cpr, gel

Rosiced, cr
Rozex, gel, cr, emuls.
Vagilen, cps, ov. vag.
Zidoval, gel vag.



Tinidazolo

1-(2-(etilsulfonil)etil)-2-metil-5-nitro-1*H*-imidazolo

Fasigin-N 14, ov. vag. (+Nistatina)
Trimonase, cpr