

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 delle modalità di somministrazione:

a) topici

antisettici

disinfettanti

b) sistemici

chemioterapici

Classificazione dei farmaci antinfettivi

In funzione dell'agente infettivo:

antibatterici
antimicobatterici
antiprotozoari
antimalarici
antiamebici
antileismania
tripanocidi
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)
- Trasmissione:
 - insetti (per alcuni protozoi è indispensabile il cambiamento dell'ospite tra vertebrati e insetti)
 - uomo-uomo
 - acqua e cibi contaminati

Protozoi patogeni:

4 specie del genere Plasmodium

Malaria

Toxoplasma gondii

Toxoplasmosi

Trichomonas vaginalis

Tricomoniasi

Giardia lamblia

Giardiasi

4 specie del genere Trypanosoma

Tripanosomiasi

4 specie del genere Leishmania

Leishmaniosi

Entamoeba histolytica

Amebiasi

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



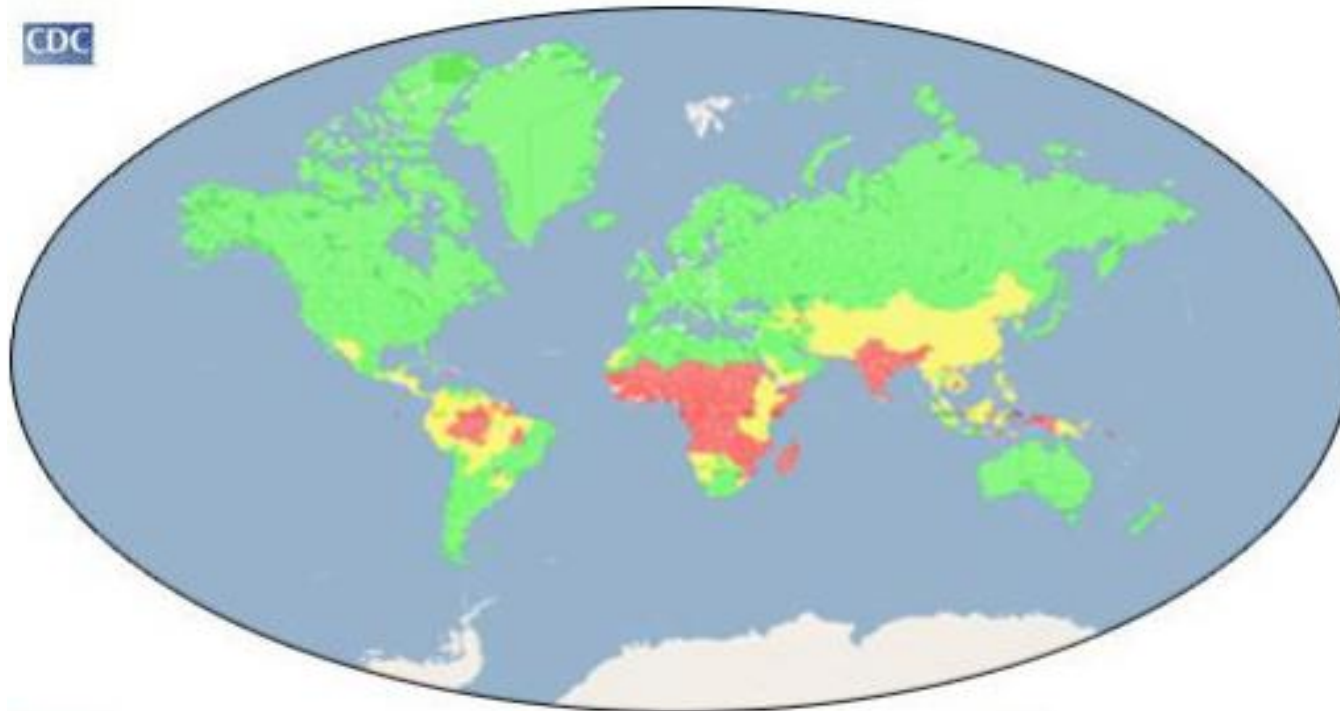
OMS - World Malaria Report 2021


Casi stimati di Malaria nel 2020 circa 241.000.000


Morti stimati per Malaria nel 2020 circa 627.000
(soprattutto bambini al di sotto dei 5 anni di età e gestanti)




CDC



 Malaria transmission occurs throughout

 Malaria transmission occurs in some parts

 Malaria transmission is not known to occur

Plasmodium responsabili

Plasmodium falciparum
(terzana maligna)

Plasmodium vivax

Plasmodium ovale
(terzana benigna)

Plasmodium malariae
(quartana benigna)

Incubazione

1-3 sett.

1-4 sett.

9-18 g

2-4 sett.

Rilascio merozoiti

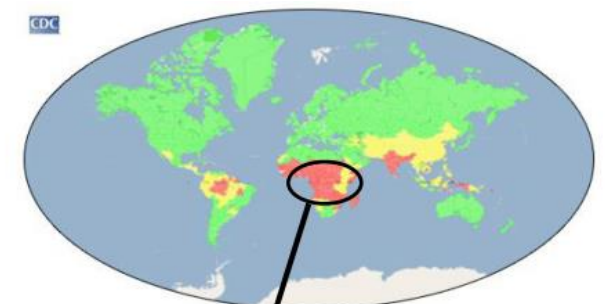
ogni 48 h


ogni 48 h


ogni 48 h


ogni 72 h

CDC



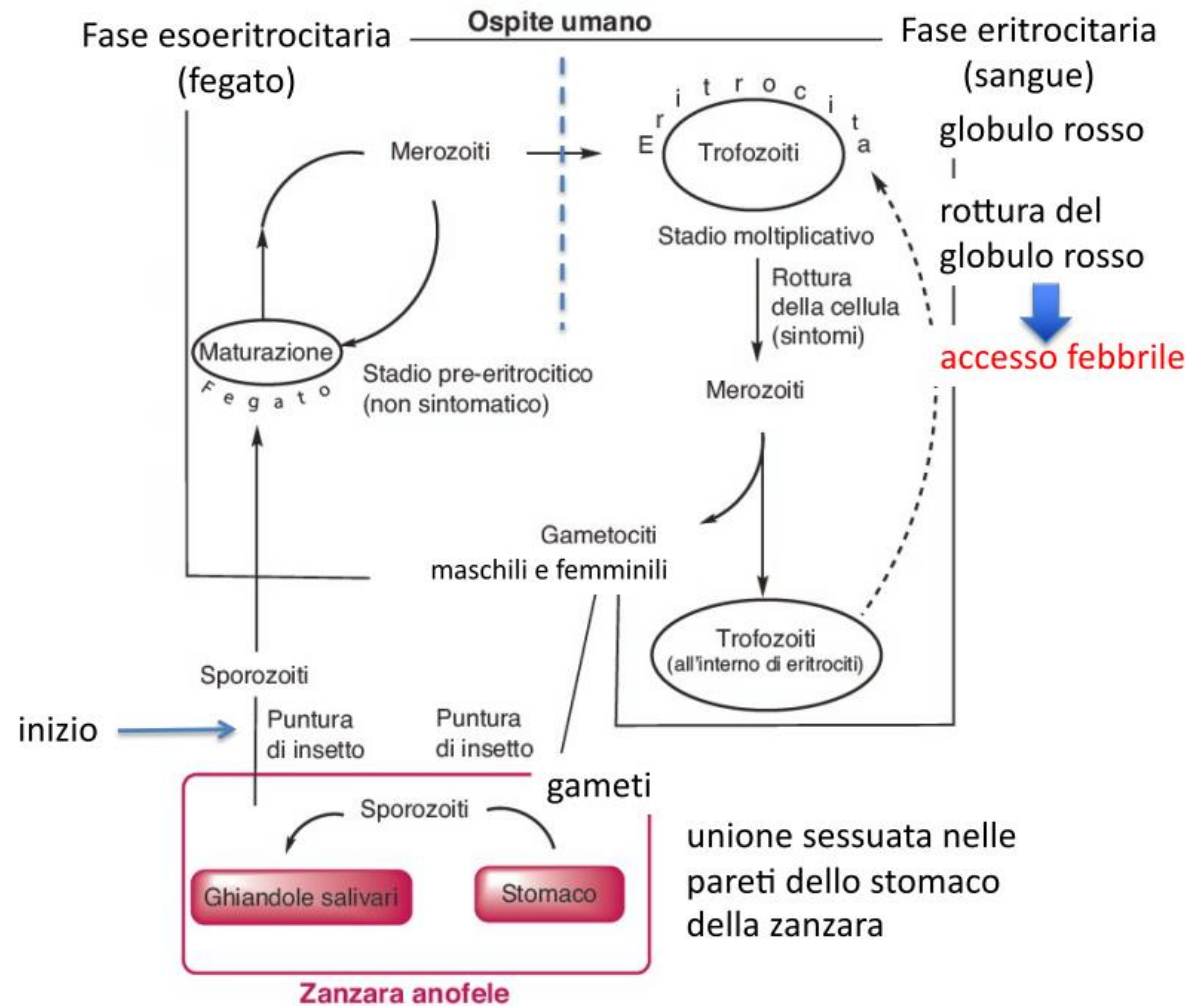
 Malaria transmission occurs throughout

 Malaria transmission occurs in some parts

 Malaria transmission is not known to occur

P. falciparum

Ciclo della zanzara anopheles

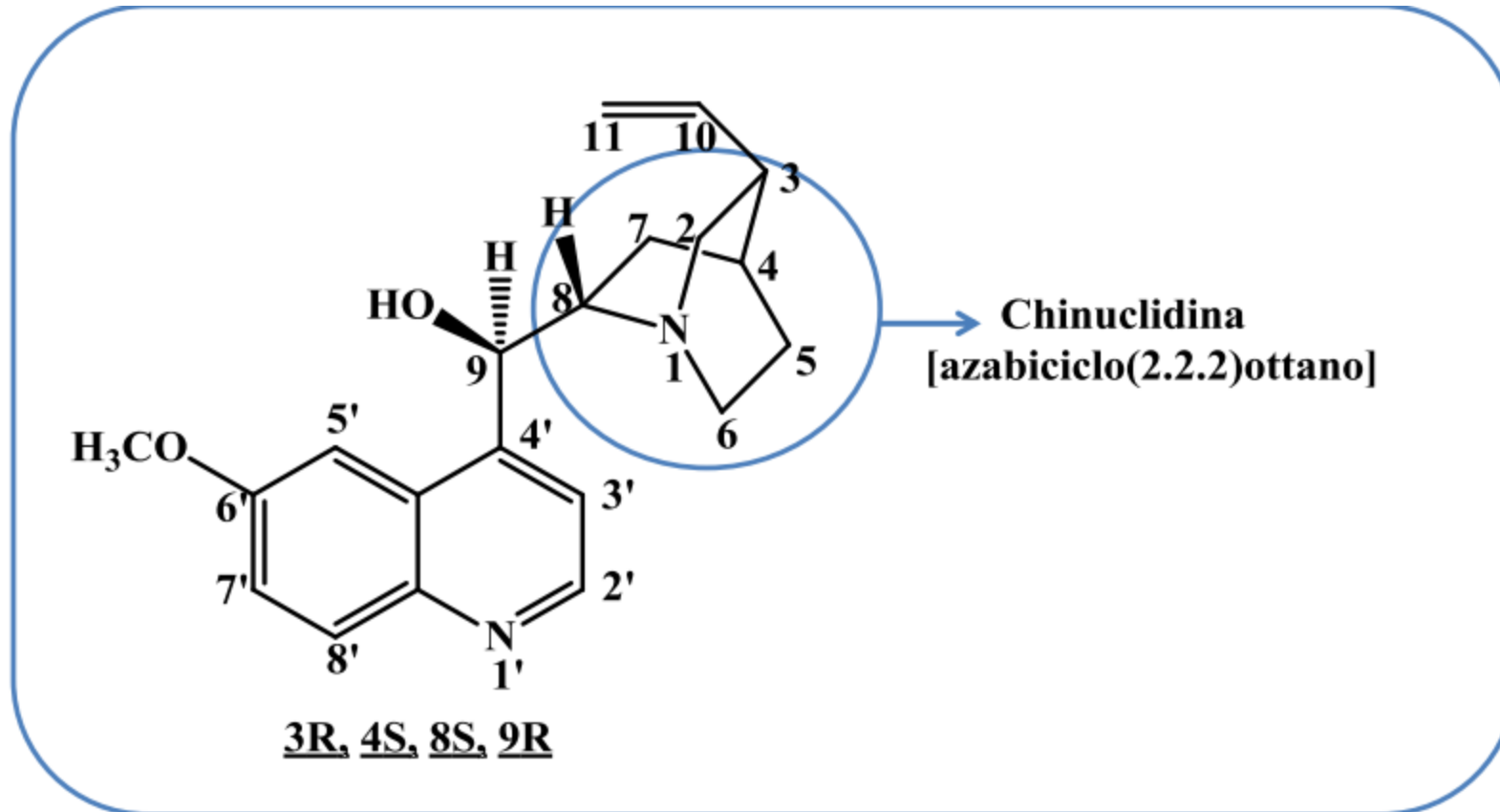


I sintomi clinici si presentano periodicamente e includono: febbre, brividi, sudorazione, cefalea, affaticamento, nausea, vomito e diarrea

Il plasmodio può provocare: anemia, itterizia, shock, malaria cerebrale e, se non trattata, può portare a morte

ANTIMALARICI

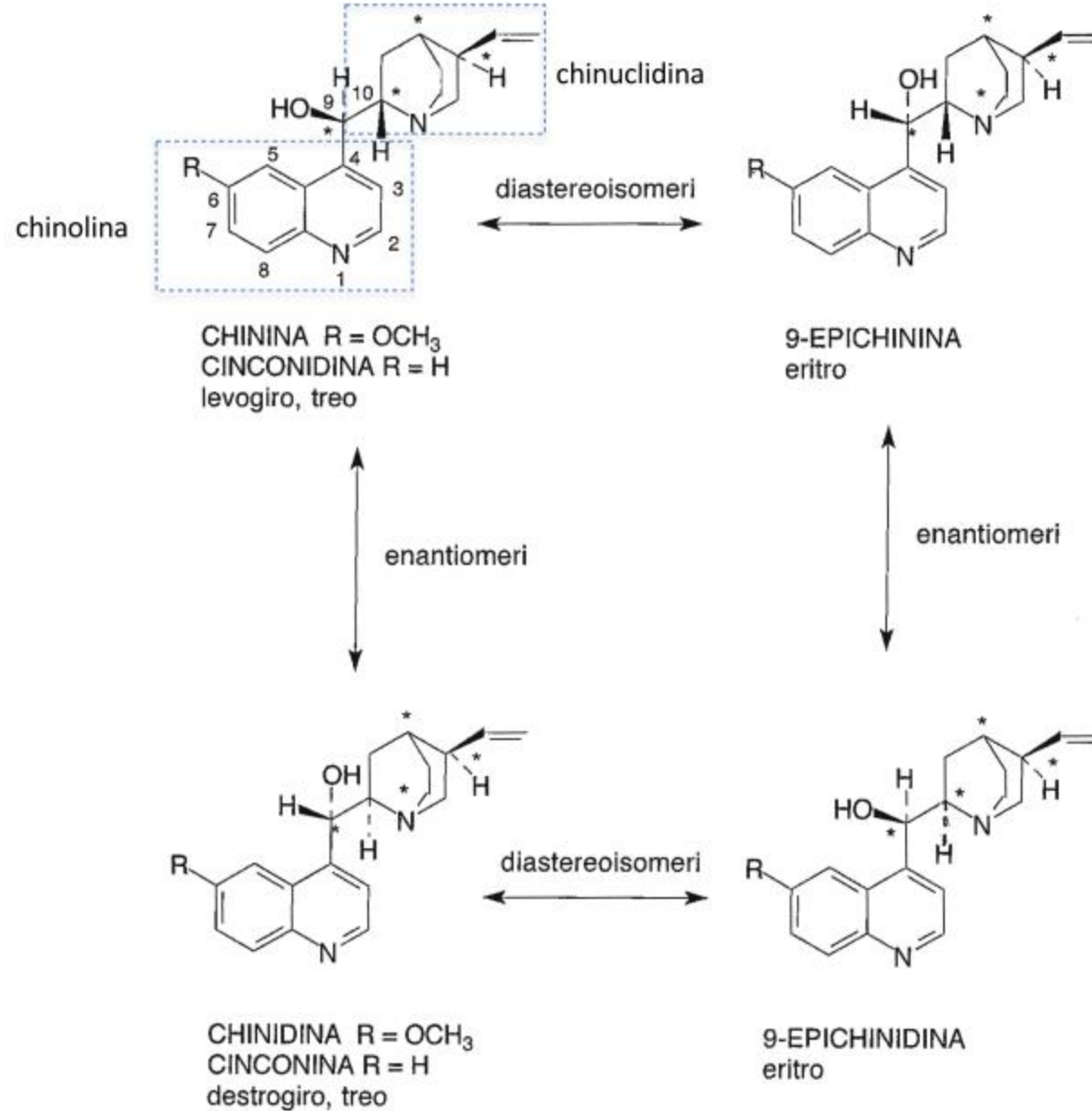
ALCALOIDI DELLA CHINA: CHININA



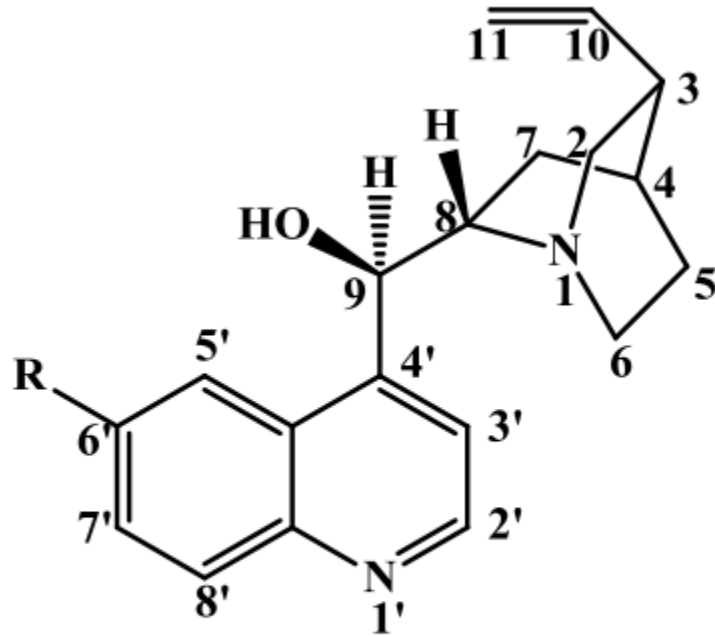
E' il principale degli alcaloidi presente nell'estratto della corteccia di tronco e rami di svariate specie di Cincona provenienti dal Sud America, come la *Cincona calisaya* (China gialla) e *succirubra* (China rossa)

Alcaloidi della china

Pianta: *Cinchona calisaya*, *succirubra*, *ledgeriana*. Droga: corteccia



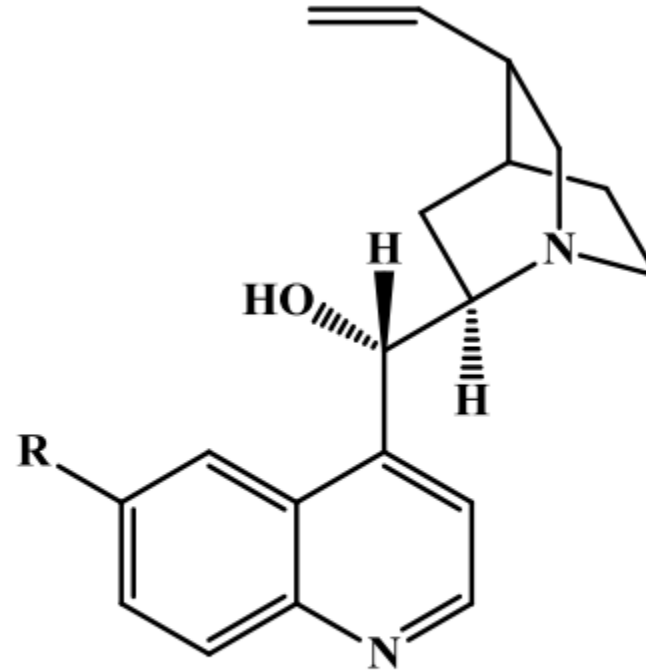
ALCALOIDI DELLA CHINA



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 ($(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$), poco solubile in acqua

Meccanismo d'azione

- 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:**

Cloroquina

Idroxicloroquina

- **Derivati della 8-aminochinolina:**

Primachina

- **Derivati chinolinometanolici:**

Meflochina

- **Derivati fluorenilmetanolici:**

Lumafantrina

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

Atovaquone

- **Antifolici:**

Proguanil

Pirimetamina

Trimetoprim

Schizonticidi tissutali: inibiscono la crescita del parassita nelle fasi pre-eritrocitarie del ciclo vitale, prevenendo la forma eritrocitaria e sintomatica dell'infezione. Sono efficaci nella profilassi (8-amminochinoline)

Schizonticidi ematici: distruggono gli stadi eritrocitici del parassita, possono curare la malaria da falciparum e prevenire le ricadute.

Gametocidi: uccidono le forme sessuate dei plasmodi, che vengono trasmessi attraverso la zanzara, impedendo la diffusione della malattia

Sporonticidi: uccidono gli sporozoiti al momento del loro ingresso nel sangue a seguito della puntura dell'insetto.

I farmaci possono agire nei confronti di una o più forme e che possono essere attivi o inattivi a seconda delle specie di Plasmodio.

ANTIMALARICI DI SINTESI:

Derivati della 4-aminochinolina

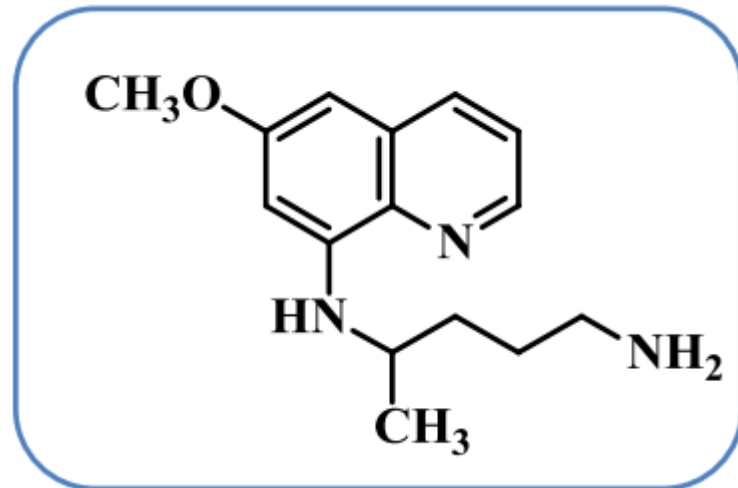
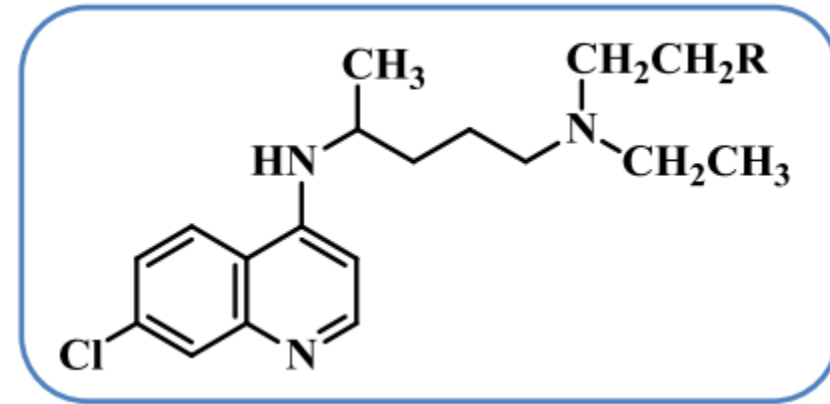
R = H: Cloroquina

Cloroquina, cpr (Cloroquina fosfato)

Cloroquina fosfato, gener.

R = OH: Idroxicloroquina

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



Derivati della 8-aminochinolina

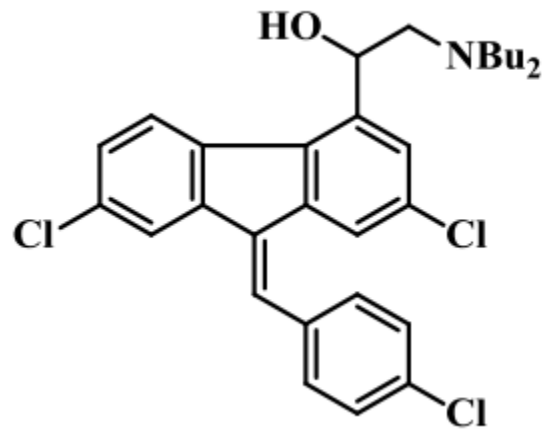
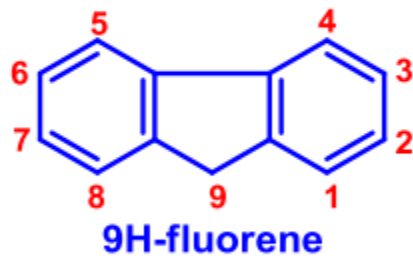
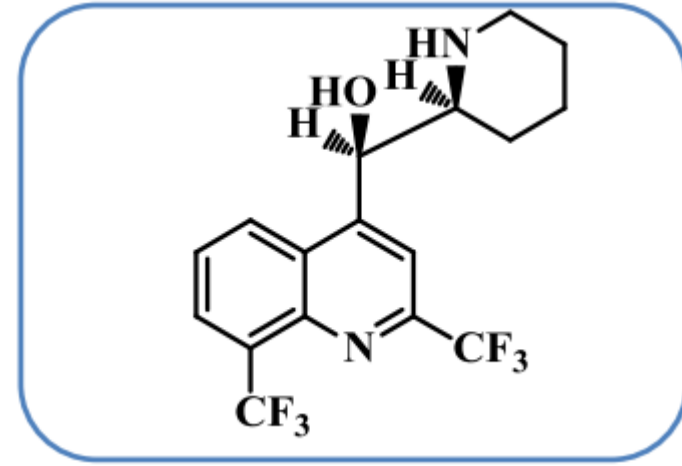
Primachina

(non in vendita in Italia)

Derivati chinolinometanolici:

Meflochina

Lariam, cpr



Derivati fluorenilmolanolici:

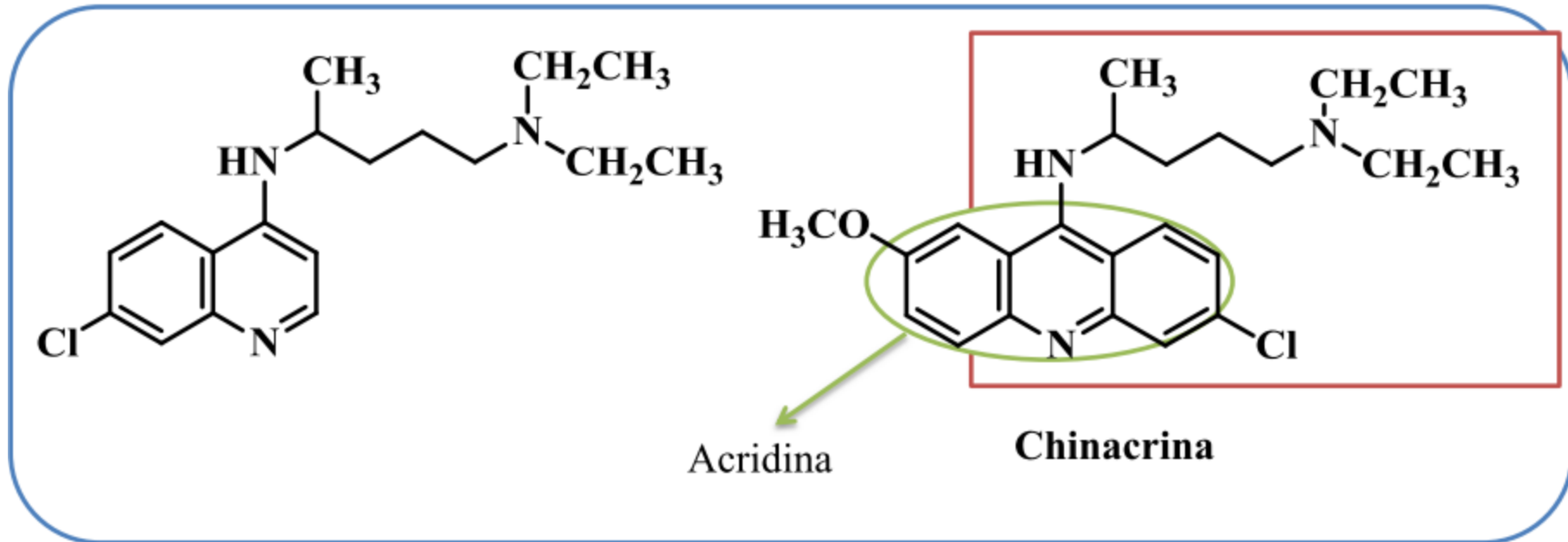
Lumefantrina

Coartem, cpr (+ Artemetere)

(non in vendita in Italia)

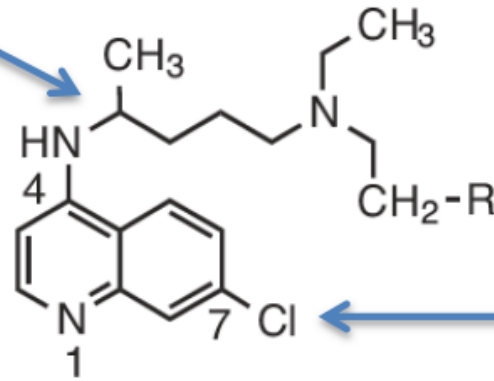
CLOROCHINA

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



Derivati della 4-aminochinolina

stereochimica non cruciale



potenzia l'attività

Clorochina
(R = H)

Idrossiclorochina
(R = OH)

metabolita attivo

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

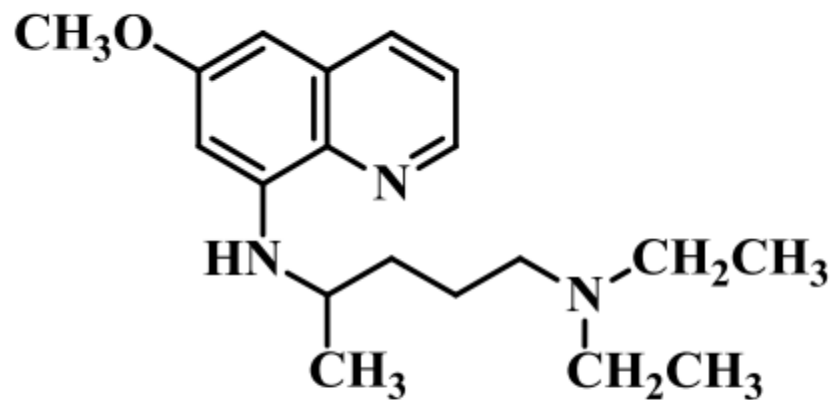
IDROSSICLOROCHINA

Attiva su Malaria da P. Falciparum

Usata come antiaritmico e antiinfiammatorio (Lupus Eritromatoso)

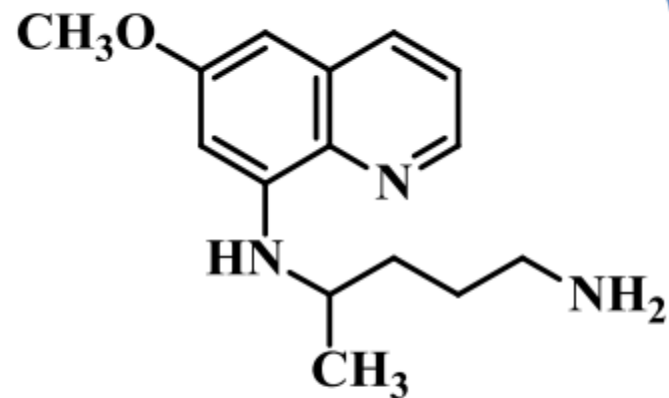
PRIMACHINA

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

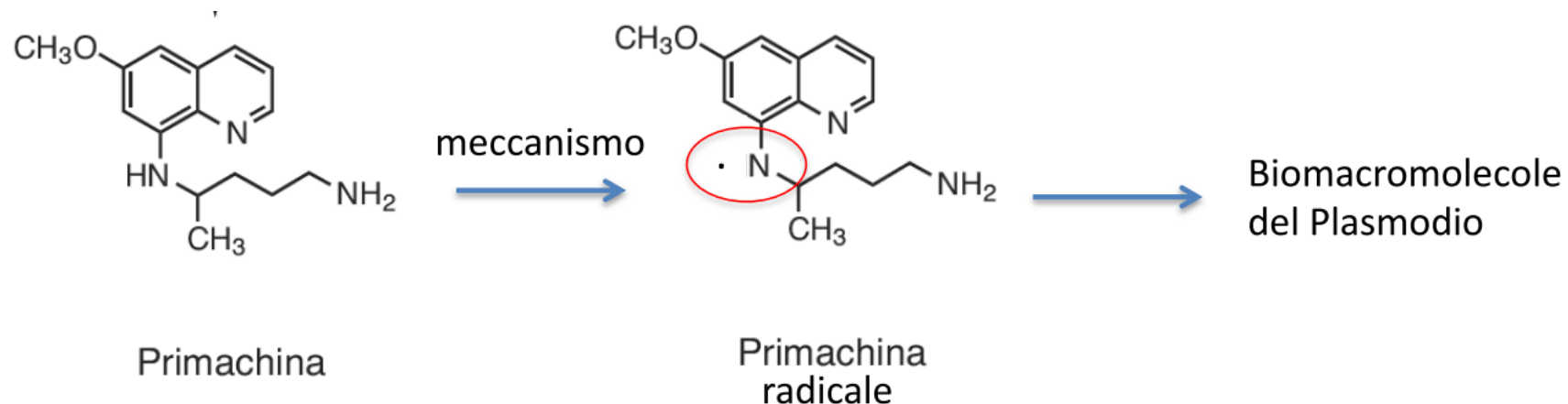
Nella recrudescenza della malaria da *P. vivax* ed ovale, viene associata alla cloroquina per eliminare le forme eritrocitarie

Farmacocinetica:

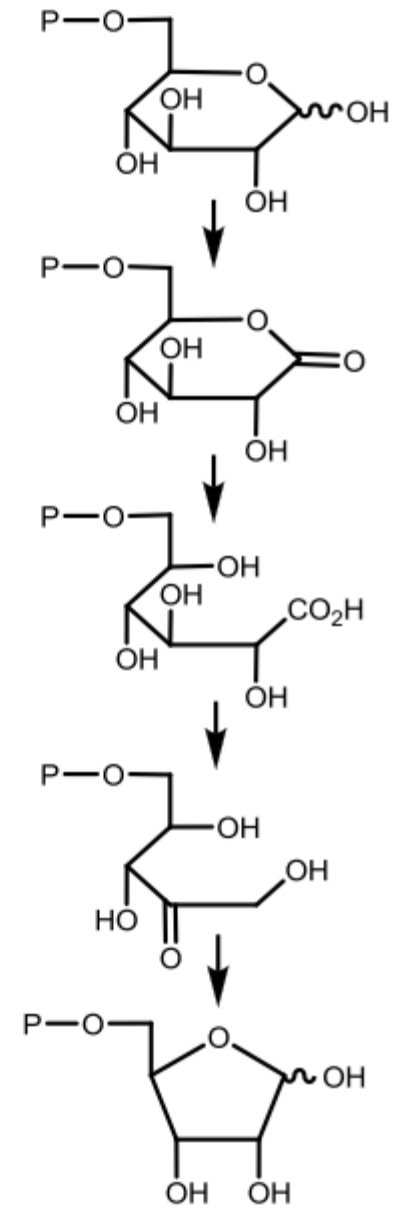
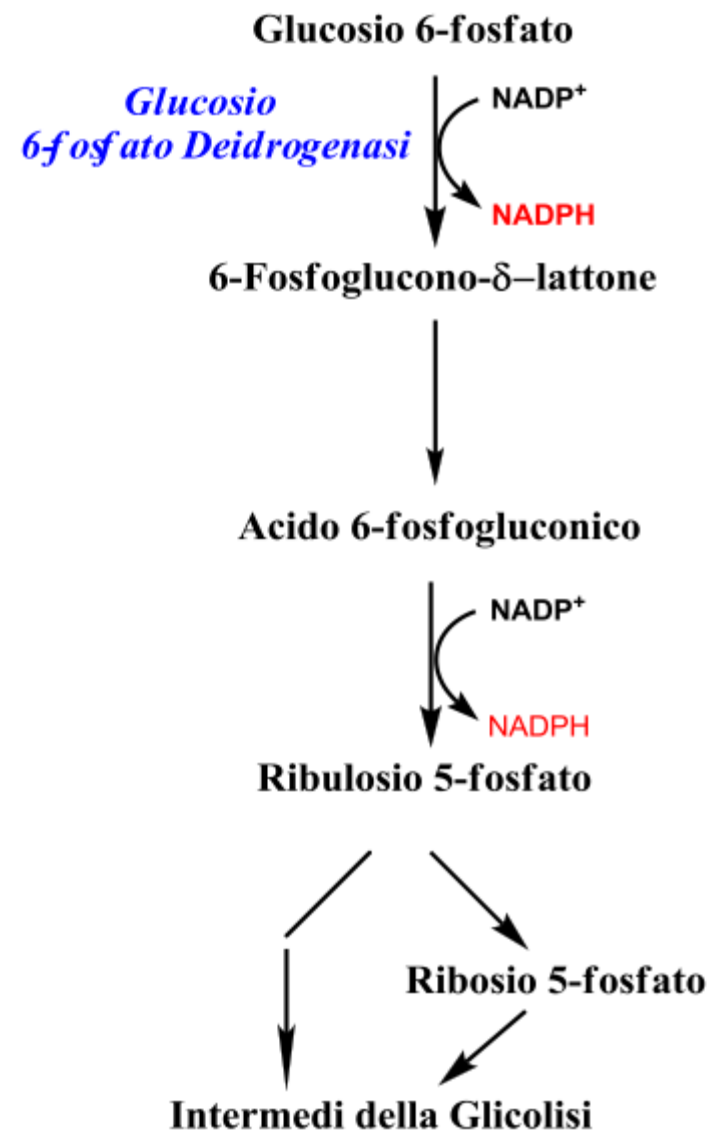
- $t_{1/2}$ è di 6 ore
- Ampiamente metabolizzata (99%) dal CYP3A4

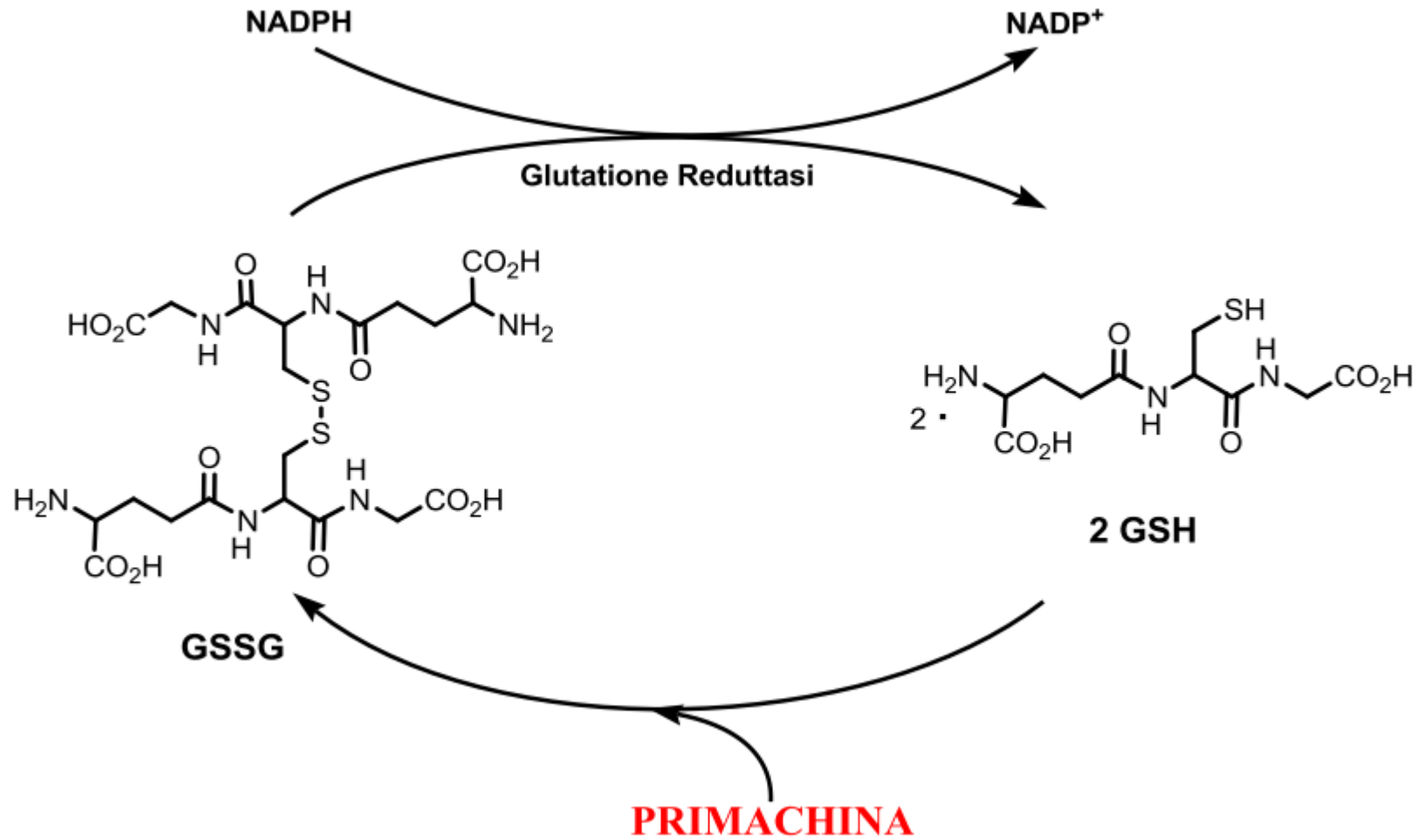
Effetti collaterali:

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



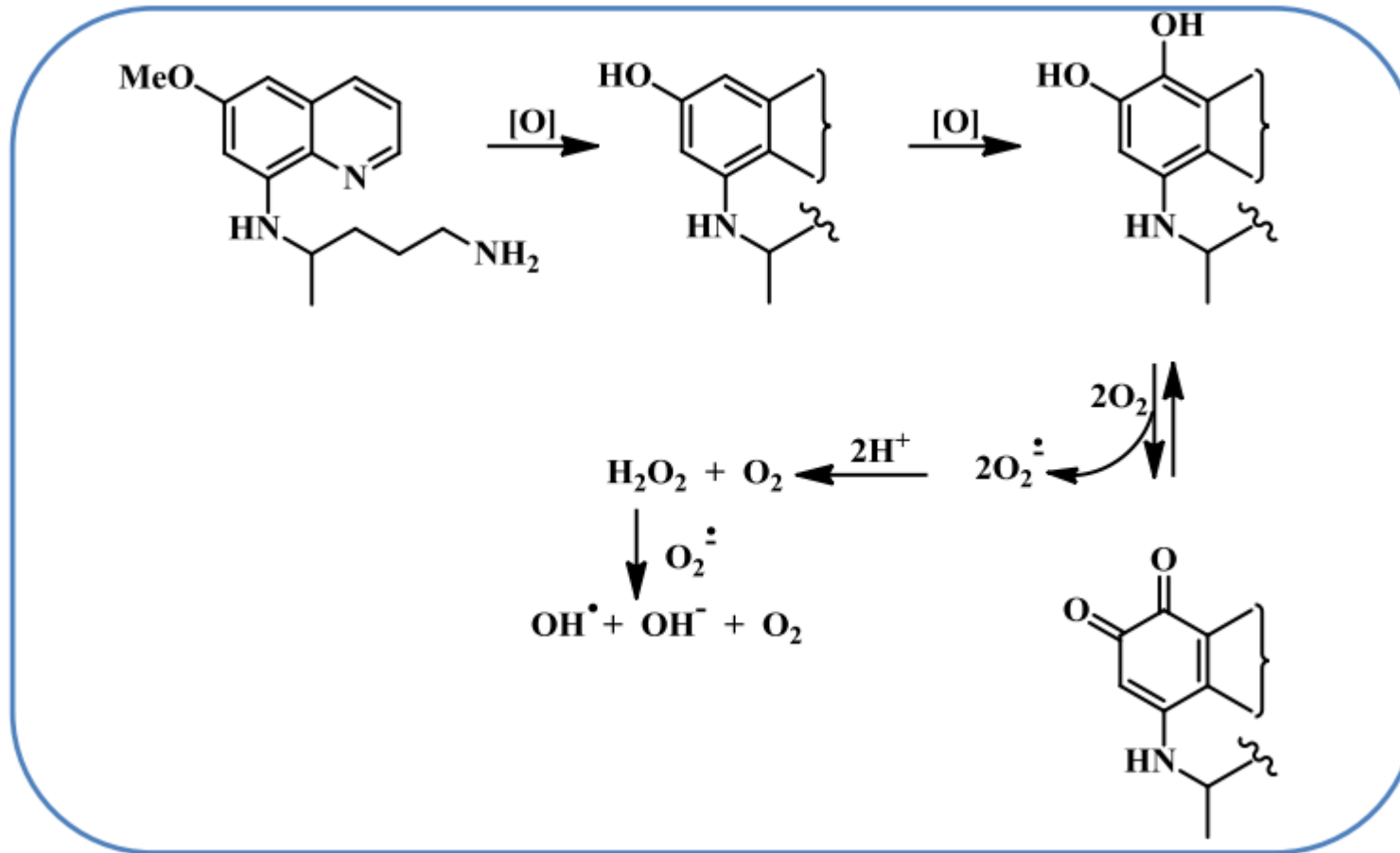
VIA DEI PENTOSOFOSFATI





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

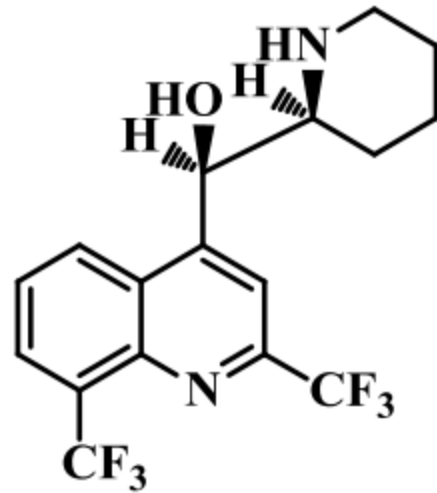
Meccanismo d'azione della primachina



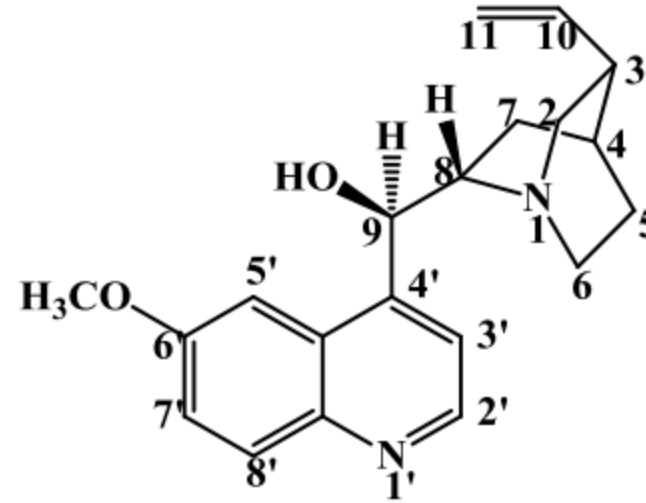
Verrebbe ossidata in vivo in specie elettrofile come l'o-chinone che interferiscono con il trasporto elettronico del parassita e generano specie reattive dell'ossigeno (H₂O₂, ione superossido e radicale •OH)

MEFLOCHINA

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



Meflochina



Chinina

I 4 stereoisomeri sono tutti attivi

Meccanismo d'azione:

- 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

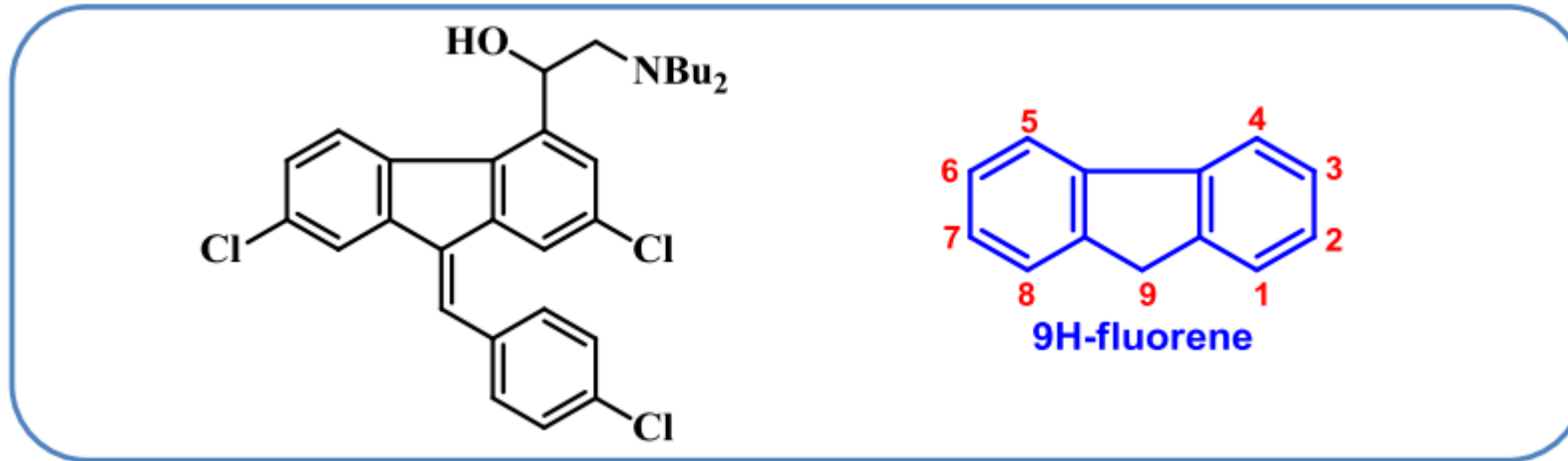
Farmacocinetica:

- 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:

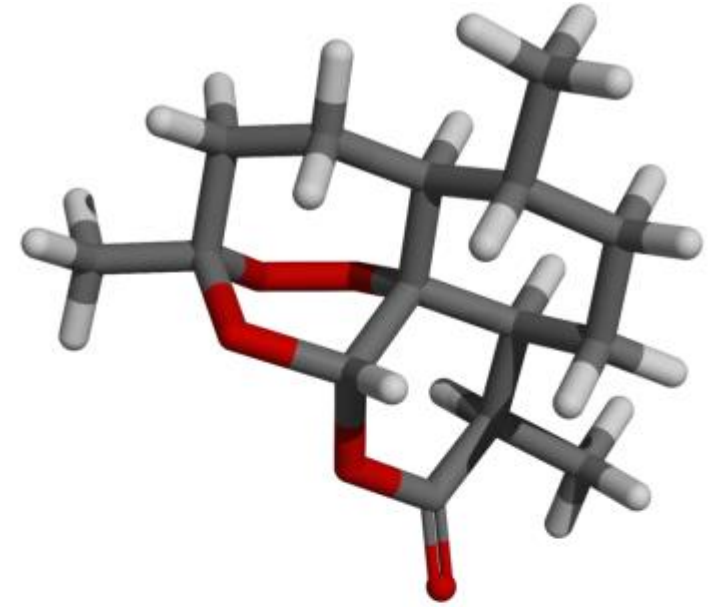
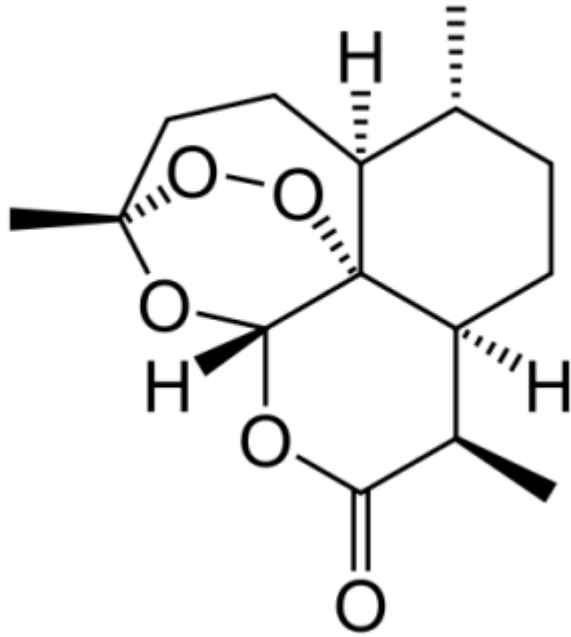
gastrointestinali (nausea, vomito, dolori addominali, diarrea),
neuropsichiatrici (mal di testa, vertigini, convulsioni e tendenza al suicidio) e cardiovascolari (aritmia, extrasistole), dermatologici (rash cutaneo, prurito, orticaria)

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.

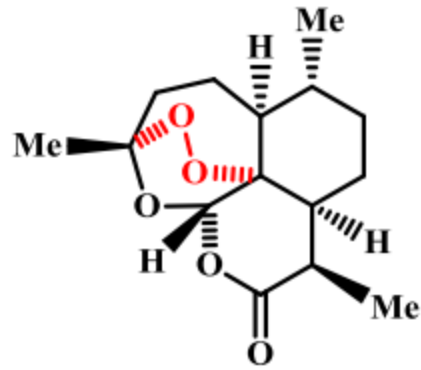
ARTESIMINA



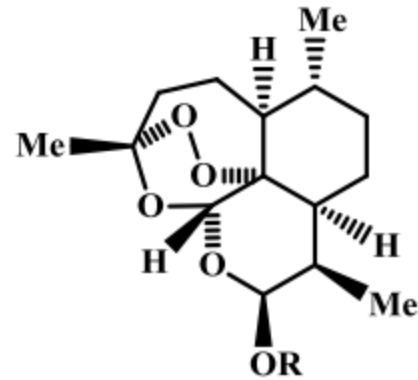
- L'artemisinina, un lattone sesquiterpenico contenente un gruppo endoperossidico incluso in un anello triossanico, e 7 centri di asimmetria
- Isolata dalla *Artemisia annua* (assenzio dolce)



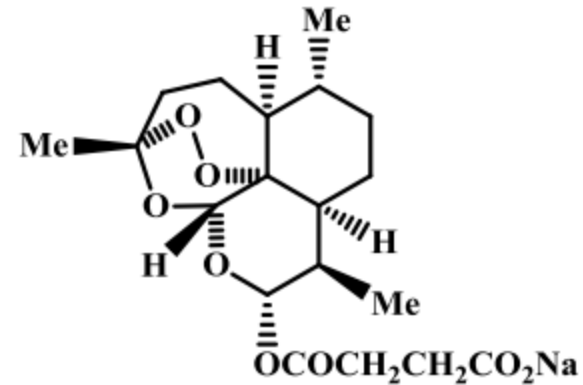
Artemisinina e derivati semisintetici



Artemisinina



R = H; Diidroartemisinina
R = Me; Artemetere
R = Et; Arteetere (Artemotil)

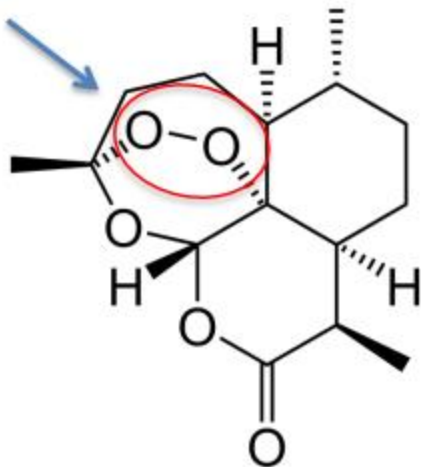


Artesunato Sodico

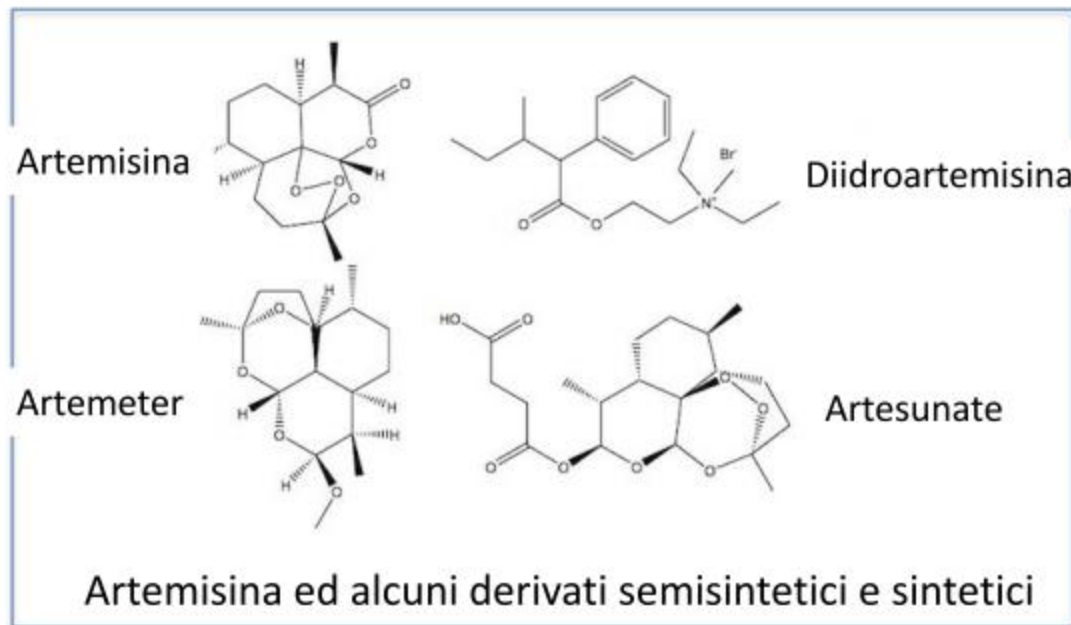
- Farmaci di più recente introduzione nella terapia antimalarica anche se i prodotti naturali erano usati dagli cinesi già nel 168 a.C.
- Nel 2015 la cinese Youyou Tu è stata premiata con il Nobel per la Medicina per le sue ricerche sull'artemisinina.

Artemisine

Ponte perossidico
essenziale



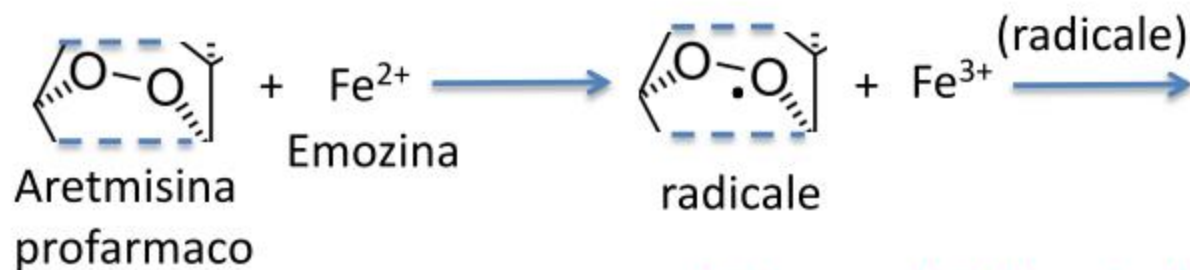
Artemisina



Prodotto naturale conosciuto nella fitomedicina cinese

Isolato da *Artemisia annua*

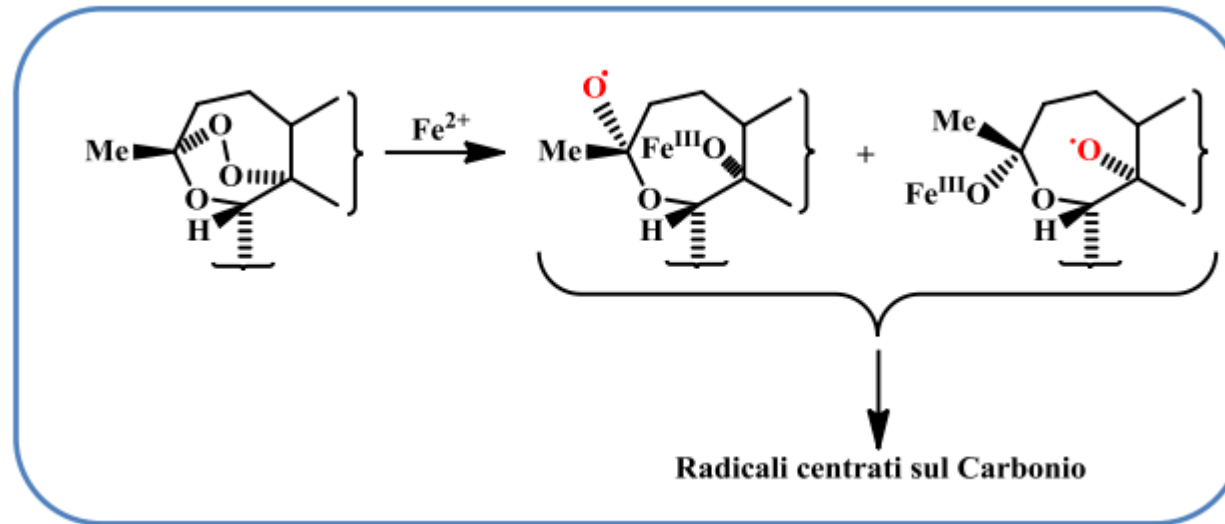
Ipotesi di meccanismo:



- 1) Biomacromolecole del Plasmodio del vacuolo digestivo dei trofozoi
- 2) Ca^{2+} -ATPasi del reticolo sarco/endo plasmatico del Plasmodio

Azione probabilmente dovuta ad entrambi i meccanismi

- 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

Metabolismo delle artemisine

