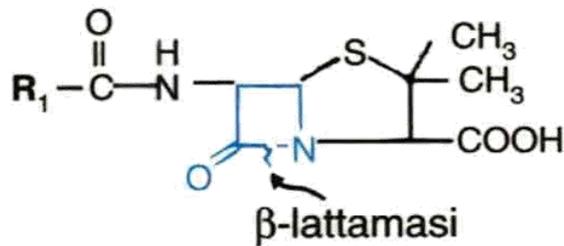


Antibiotici β -lattamici

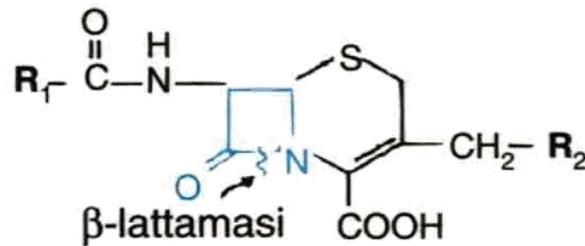
- Penicilline
 - Cefalosporine
 - Monobattami
 - Carbapenemi
-
- Inibitori delle β -lattamasi



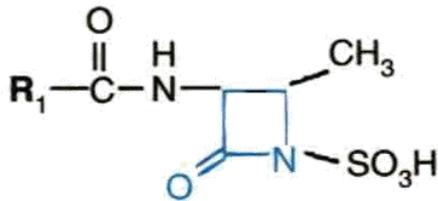
Struttura degli antibiotici β -lattamici



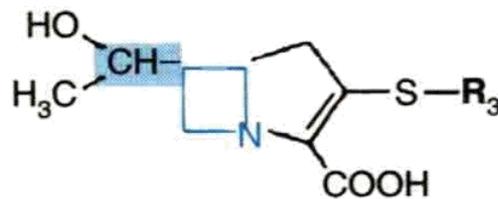
Nucleo delle penicilline



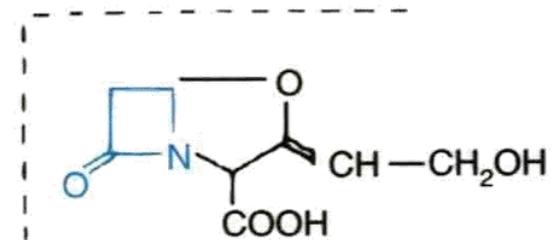
Nucleo delle cefalosporine



Nucleo monobattamico



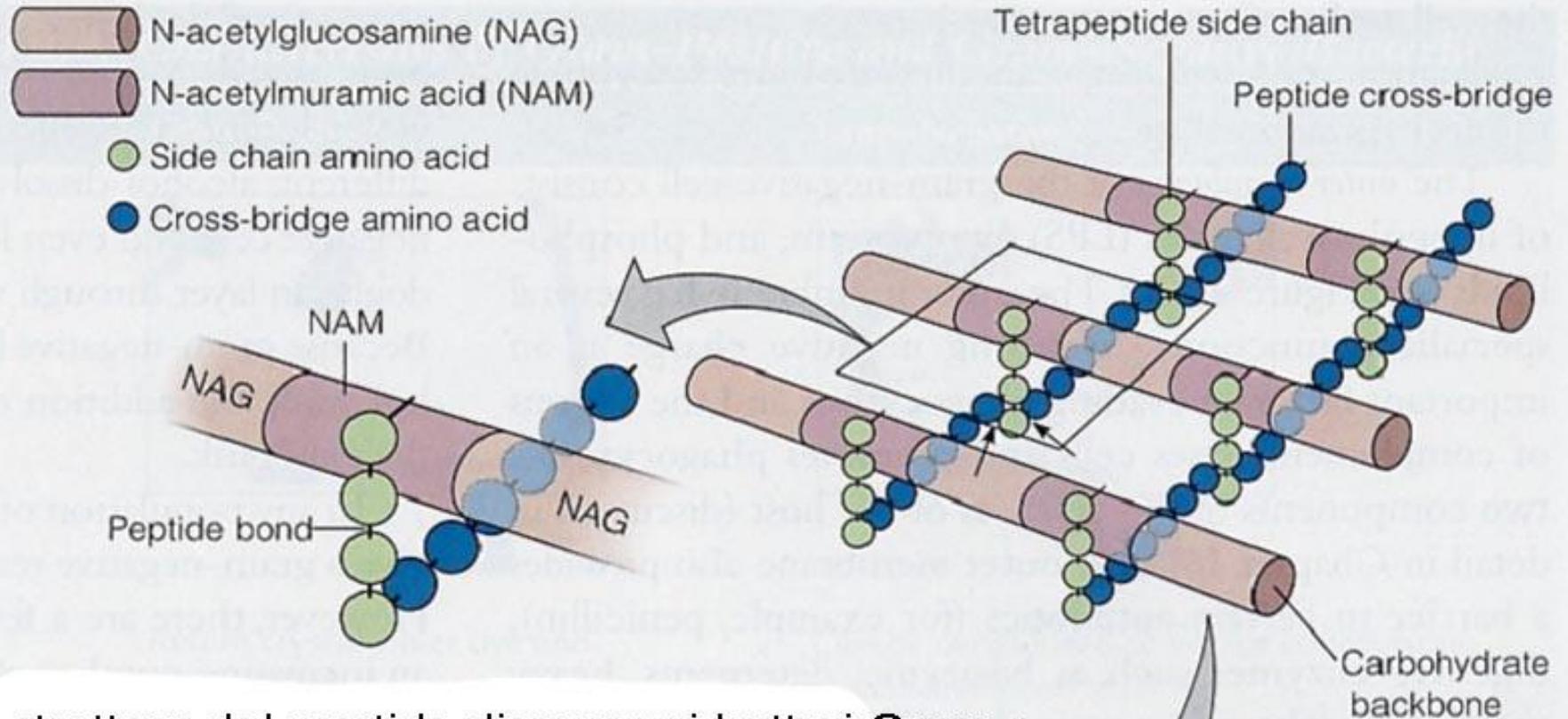
Nucleo carbapenemico



Acido clavulanico



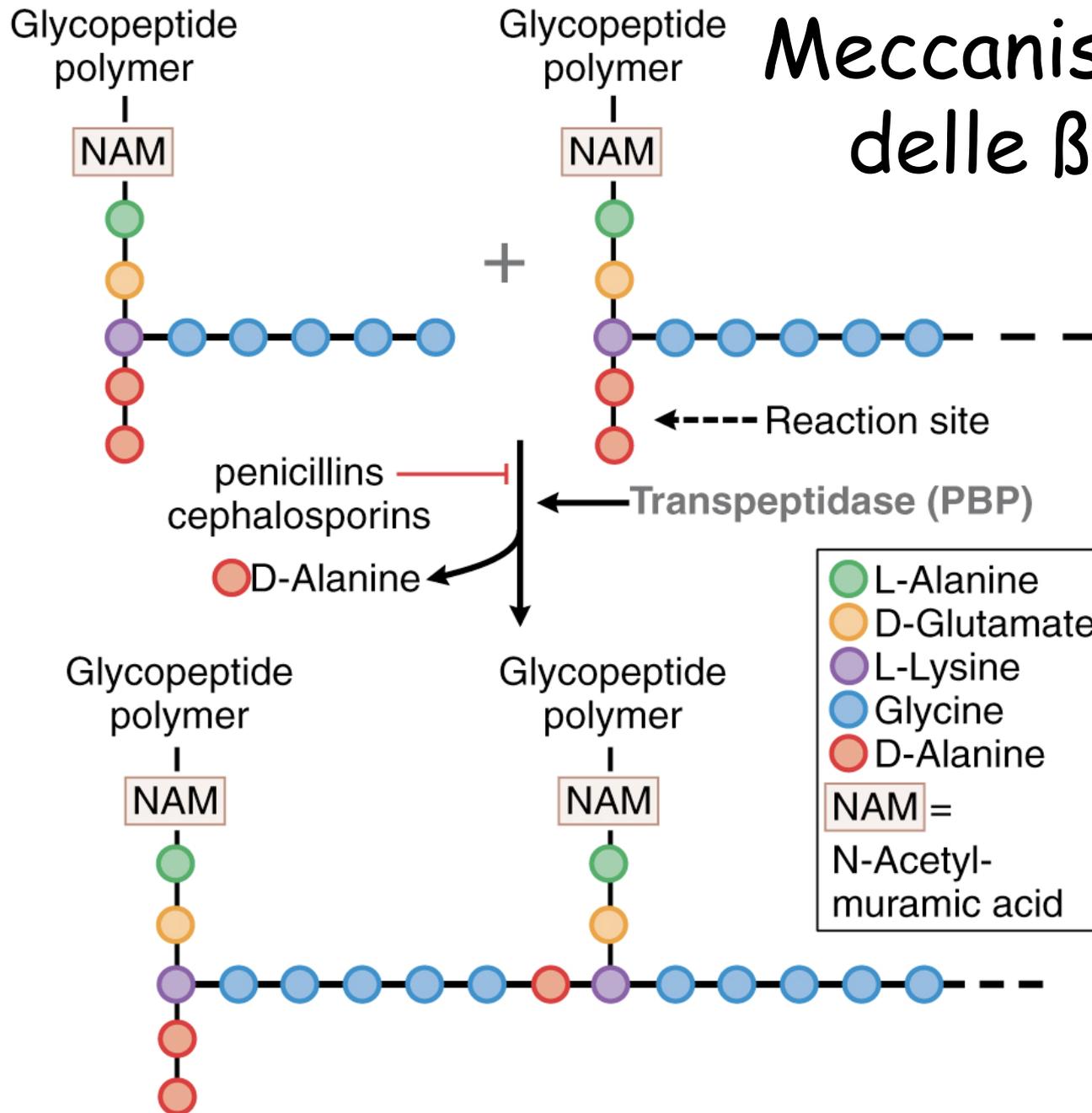
Meccanismo d'azione delle β -lattamine



struttura del peptidoglicano nei batteri Gram +

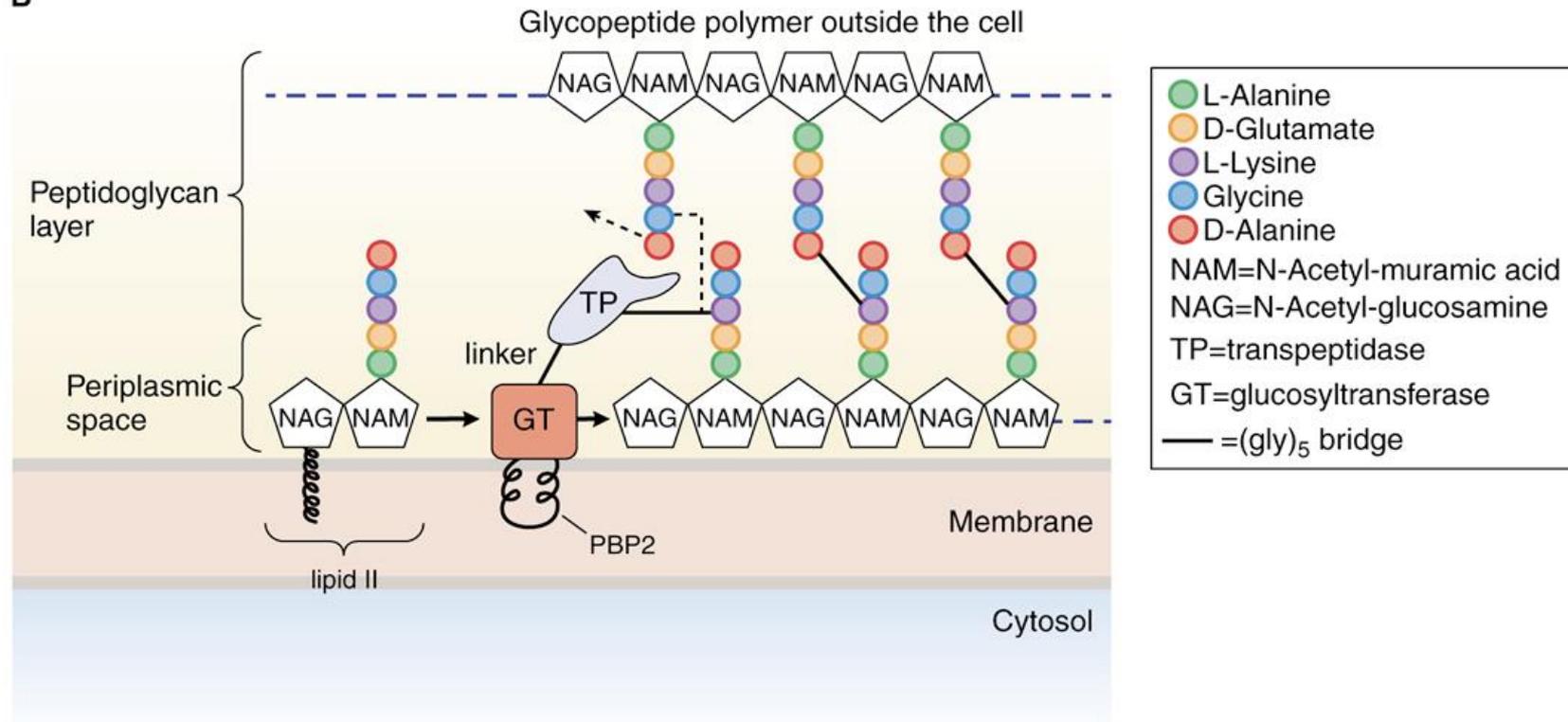


Meccanismo d'azione delle β -lattamine

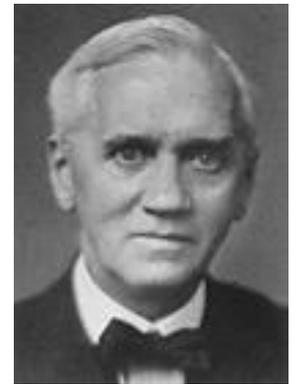


Meccanismo d'azione delle β -lattamine

B



Penicilline: cenni storici

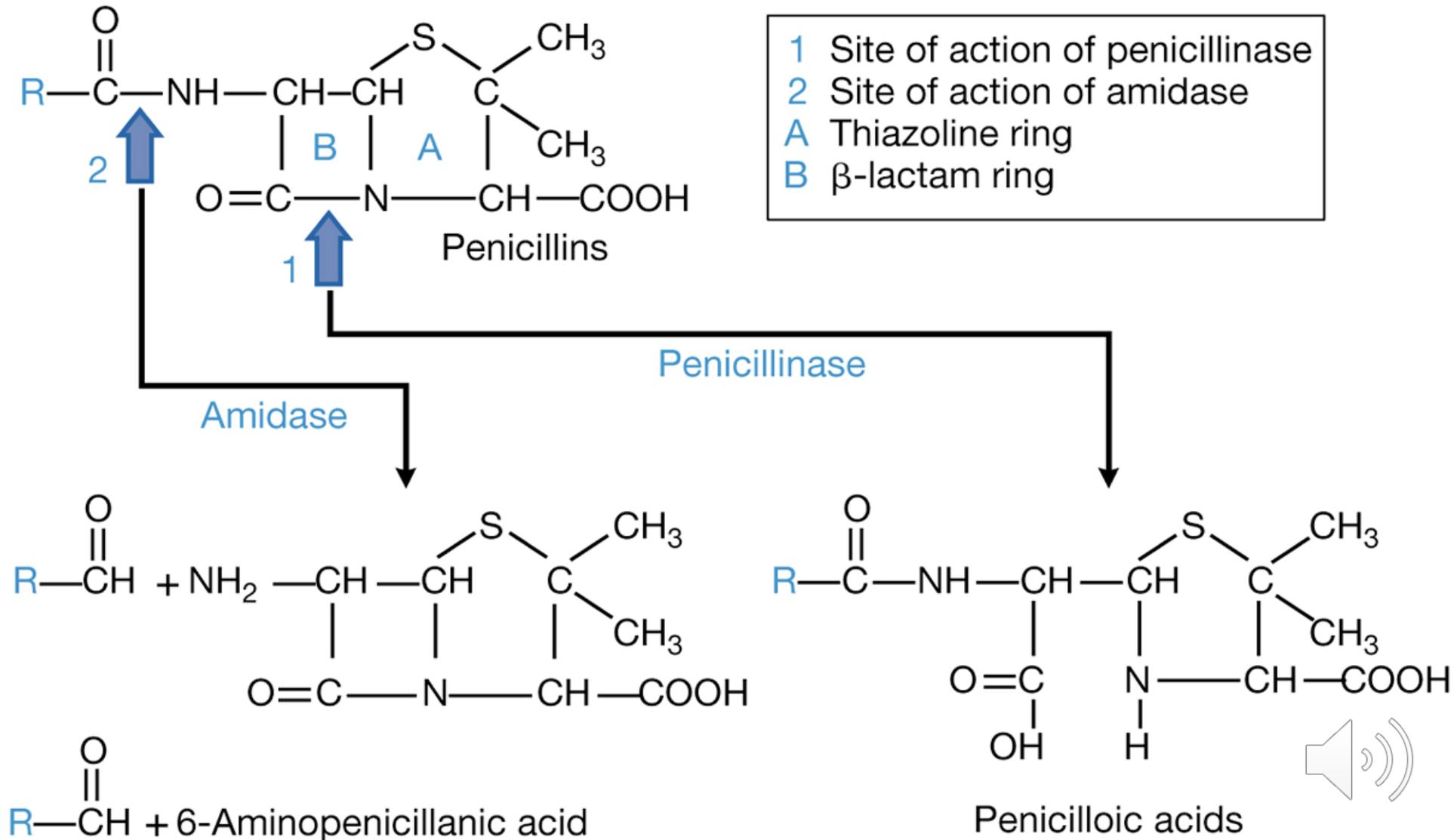


Sir Alexander Fleming,
premio Nobel 1945

- 1928: Fleming, studiando ceppi di stafilococco, osserva che una muffa del genere *Penicillium* che contamina le colture, causa la lisi dei batteri
- 1939: Florey, Chain e Abraham incominciano a lavorare all'isolamento e sintesi di grandi quantità di penicillina
- 1941: iniziano i primi trials nell'uomo
- 1944: la penicillina G viene utilizzata dalle forze armate USA

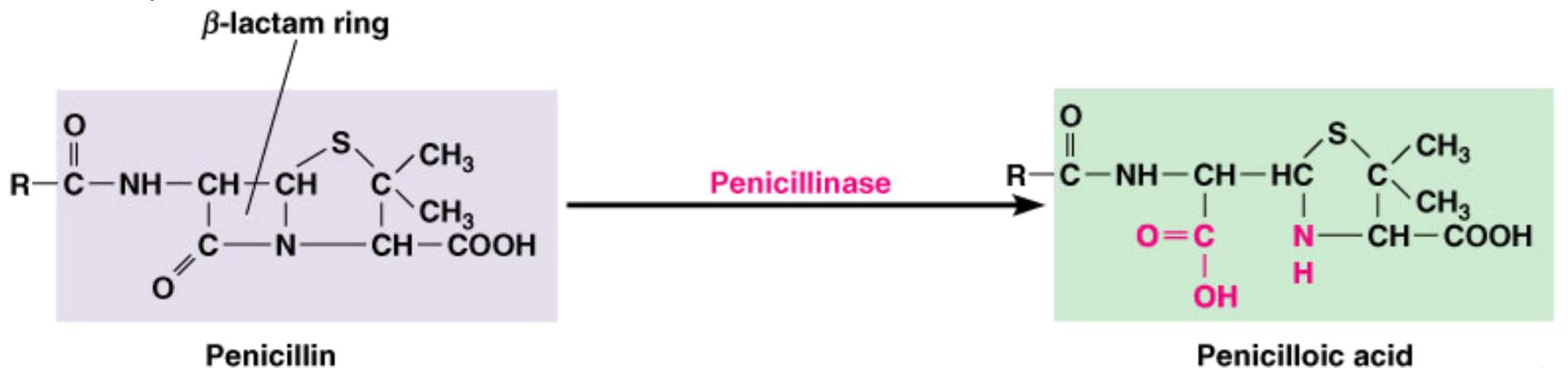


Penicilline



Meccanismi di resistenza alle penicilline

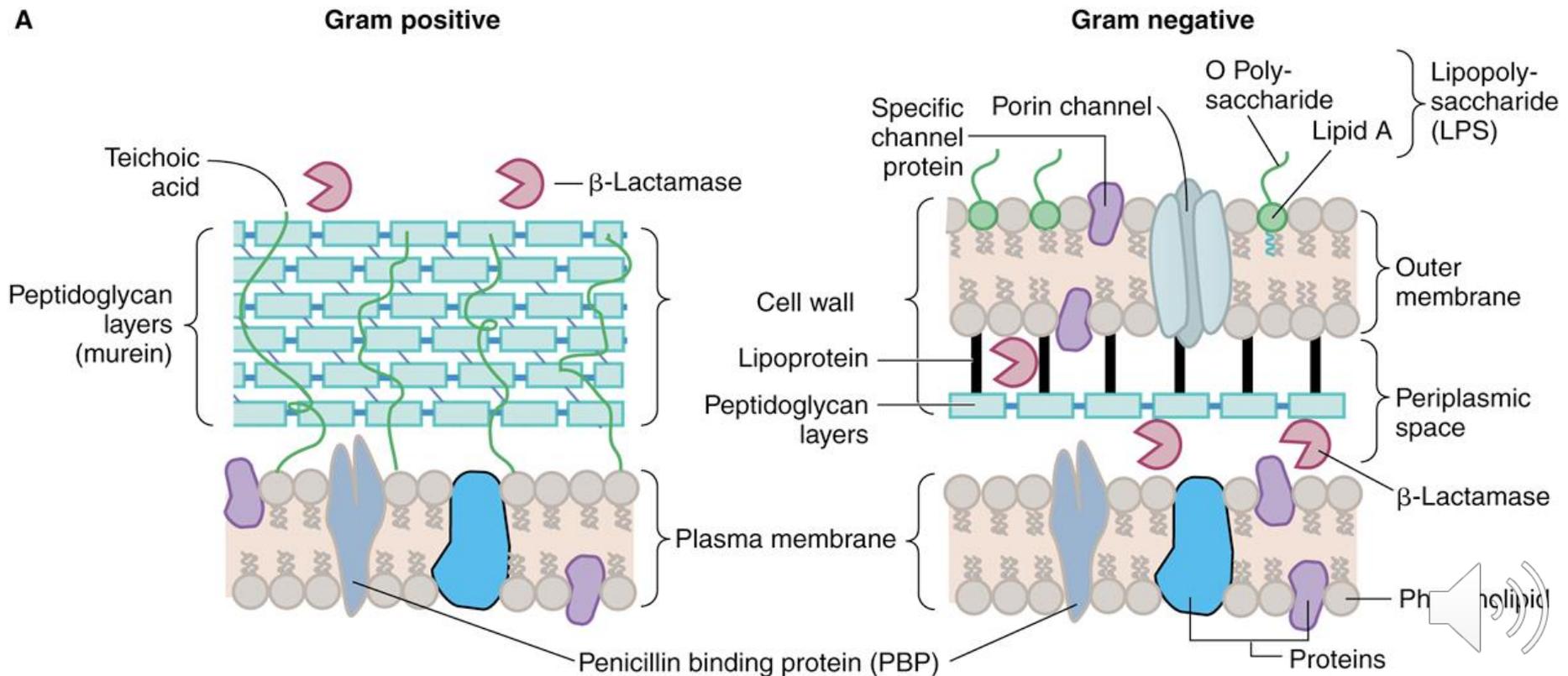
1. Produzione di enzimi in grado di distruggere il farmaco (β -lattamasi A-D)



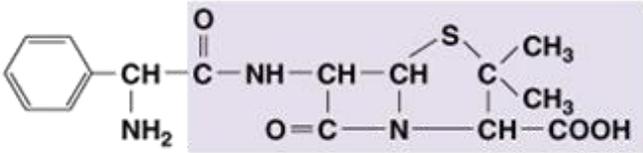
Meccanismi di resistenza alle penicilline

2. Alterata struttura delle proteine bersaglio
3. Incapacità di raggiungere il sito d'azione
 - Alterato passaggio attraverso le membrane cellulari
 - Efflusso del farmaco

A



Penicilline

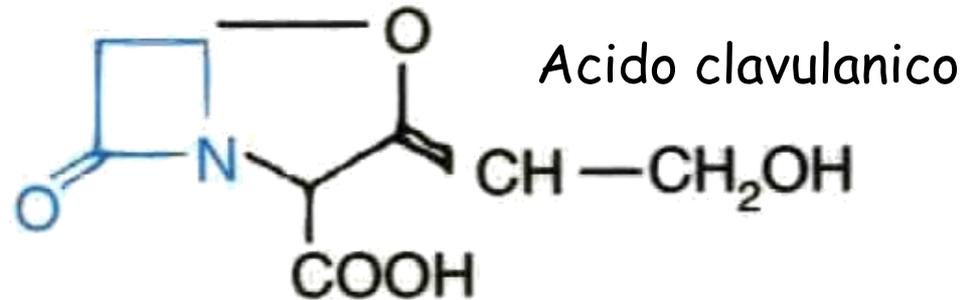
Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d'azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) Penicillina V (fenossimetilpenicillina) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	Meticillina Isossazolilpenicilline (oxacillina, cloxacillina, flucloxacillina)	Stafilococchi penicillinasi produttori
III	Ad ampio spettro	Ampicillina  Amoxicillina, Bacampicillina	Come il gruppo I + Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Proteus mirabilis
IV	A spettro allargato	Carbenicillina Piperacillina, Mezlocillina Ticarcillina	Come il gruppo III + Pseudomonas aeruginosa 

Parametri farmacocinetici delle penicilline

Farmaco	Assorbimento orale	T _½	Escrezione renale %	Na ⁺ mmol/g	Dosaggio
Penicillina G	No	0.5	90	2.8	1-2 x10 ⁶ UI ogni 2-3 h
<i>Penicillina V</i>	<i>Sì</i>	<i>0.5</i>	<i>40</i>	<i>2.8</i>	
Oxacillina	Sì	0.4	55-60	2.1	0.5-1 g ogni 6 h
Ampicillina	Sì	1	75	2.7	0.25-1 g ogni 6 h
Amoxicillina	Sì	1	75	2.6	0.5-1 g ogni 8-12 h
<i>Carbenicillina</i>	<i>No</i>	<i>1.1</i>	<i>95</i>	4.7	
Ticarcillina	No	1.2	80	4.7	50-60 mg/kg ogni 6-4 h
Piperacillina	No	0.9	70	1.9	2-6 g ogni 8 h
Mezlocillina	No	0.8	55	1.7	1-3 g ogni 4- 

Inibitori delle β -lattamasi

- Acido clavulanico
- Sulbactam
- Tazobactam



- Sono molecole prive di attività antibatterica che si legano in maniera irreversibile alle β -lattamasi (A e D), inattivandole. Devono essere sempre somministrate in associazione ad una penicillina.

Amoxicillina + ac. clavulanico (Augmentin [®] ...)	Os/Iv	0.875 g (A) + 0.125 g (C) ogni 12 h
Ampicillina + sulbactam (Bethacil [®] ...)	Im/Iv	1-2 g (A) + 0.5-1 g (S) ogni 6 h
Ticarcillina + ac. Clavulanico (Timentin [®])	Im/Iv	3 g (T) + 0.1 g (C) ogni 4-6 h
Piperacillina + tazobactam (Tazobac [®] ...)	Im/Iv	3 g (P) + 375 (T) ogni 6 h

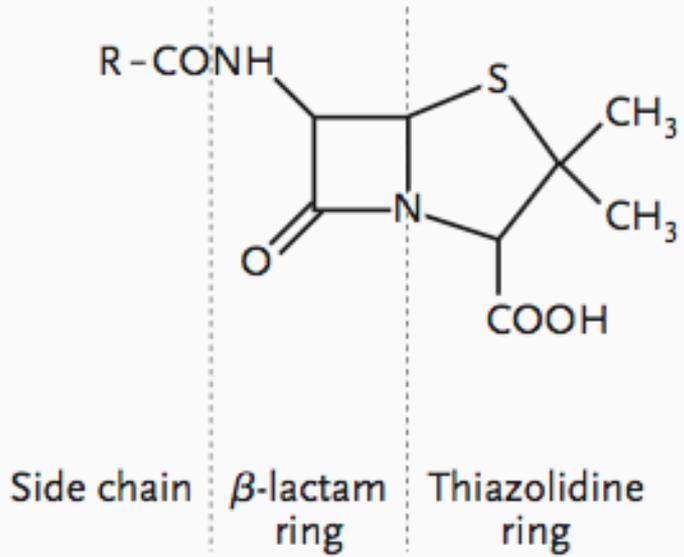
- Nelle infezioni da germi produttori di β -lattamasi.



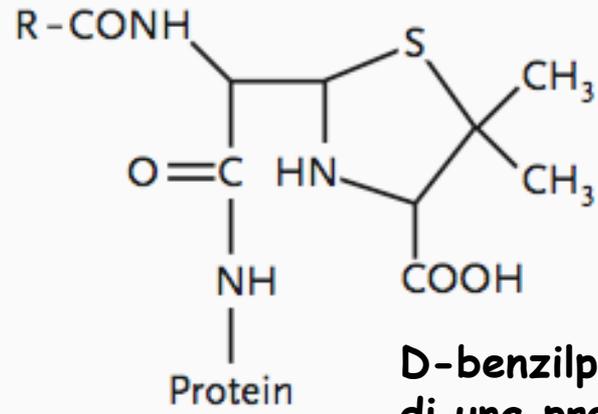
Effetti collaterali delle penicilline

- Dolore in sede d' iniezione
- Alterazioni dell' emostasi (carbenicillina)
- Aracnoiditi e encefaliti (concentrazioni liquorali $> 10 \mu\text{g/ml}$)
- Iperpotassiemia
- Ipernatriemia
- Alterazioni comportamentali (procaina)
- Reazioni allergiche (0,7-10%)



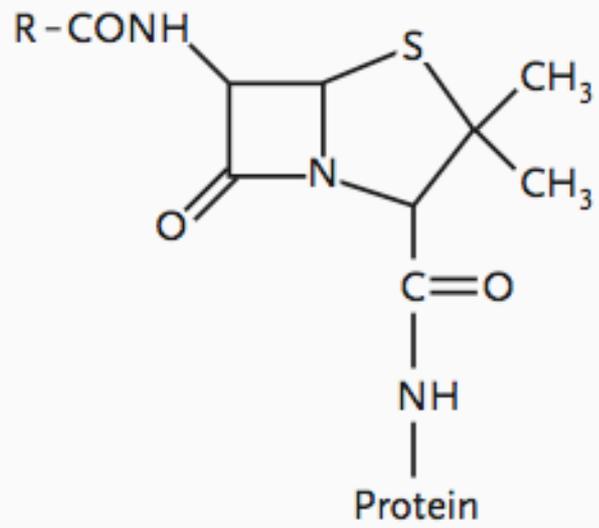


Penicillin

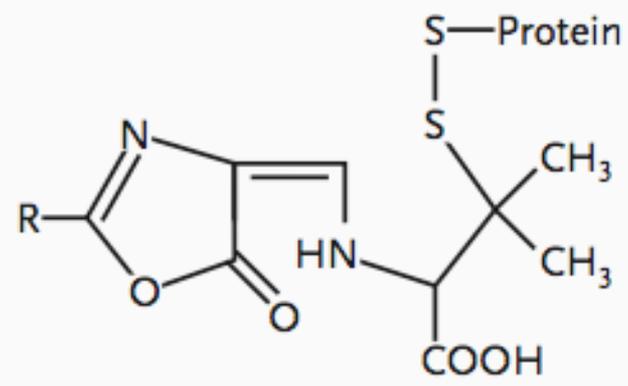


D-benzilpenicilloil derivato di una proteina tissutale: *antigene completo*

Penicilloyl Major Determinant



Penicillanyl Minor Determinant



Penicillenate Minor Determinant



Reazioni allergiche

- Eruzioni maculopapulari
 - Possono insorgere fino a tre settimane dopo la somministrazione
 - Distribuzione variabile - coinvolgimento simmetrico del tronco e delle estremità, spesso interessa i palmi delle mani e le piante dei piedi
 - Si accompagnano spesso a febbre, prurito e eosinofilia
 - Penicillina 2% dei pazienti
 - Amoxicillina 5-10% dei pazienti, rischio aumentato nei pazienti con infezioni da EBV, CMV e nella LLC
- Orticaria
- Febbre
- Broncospasmo
- Vasculite
- Malattia da siero
- Dermatite esfoliativa
- Sindrome di Steven-Johnson
- Shock anafilattico

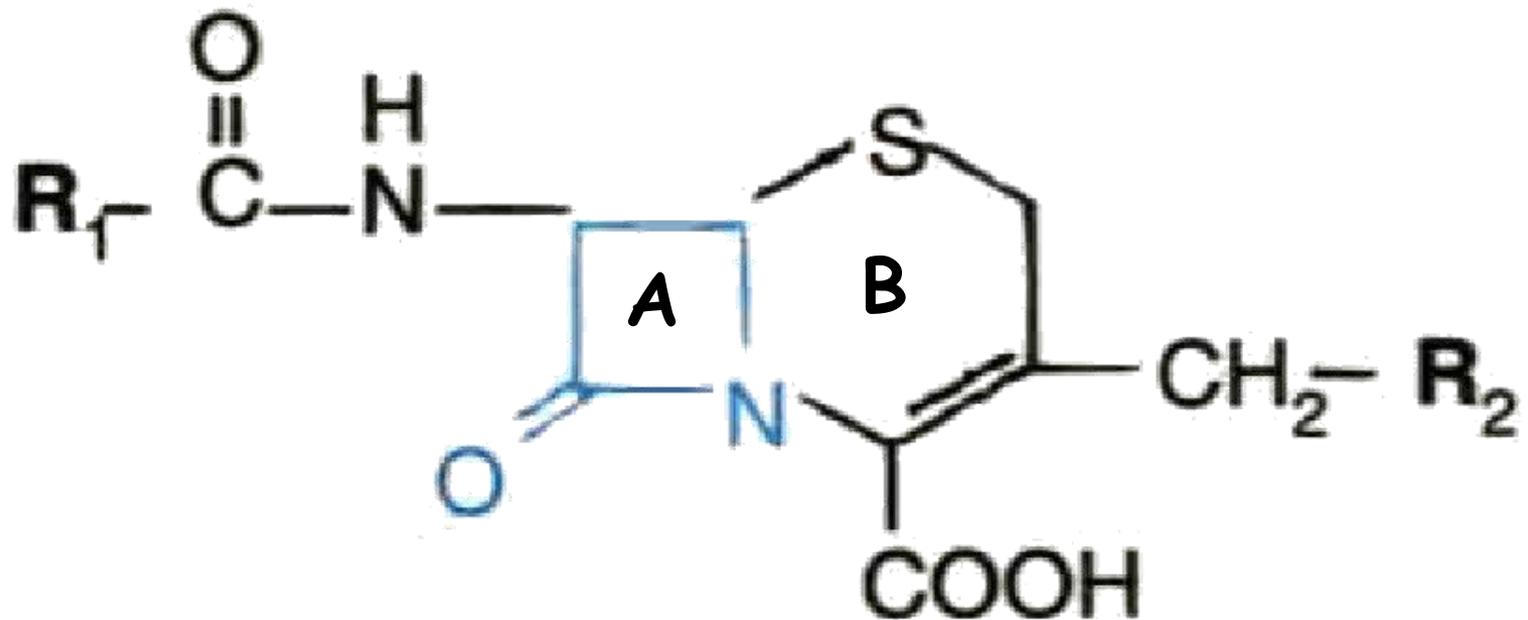


Cefalosporine: cenni storici

- Giuseppe Brotzu isola il *Cephalosporium acremonium* in Sardegna.
- 1948: lo invia a Sir Howard Florey
- Viene isolata la cefalosporina C



Cefalosporine

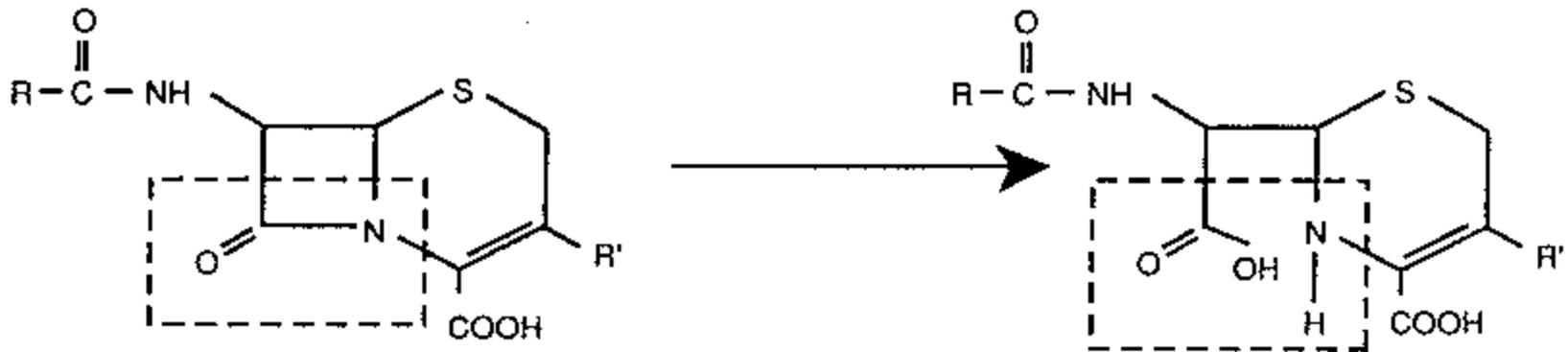


A. Anello β -lattamico

B. Anello diidrotiazinico



β -lactamasi



Cefalosporine

Prima generazione	Cefazolina Cefalexina Cefalotina Cefadroxil Cefradina	Attive contro i cocchi Gram +, <i>E. coli</i> , Klebsielle, Proteus Nella profilassi chirurgica e nella terapia delle infezioni da Gram + in pazienti allergici alla penicillina
Seconda generazione	Cefacloro Cefoxitina Cefuroxima Cefamandolo Cefmetazolo Cefprozil Cefotetan Cefonicid	Come la prima generazione ma più attive contro molti Gram - compresi gli <i>H. influenzae</i> resistenti alle penicilline

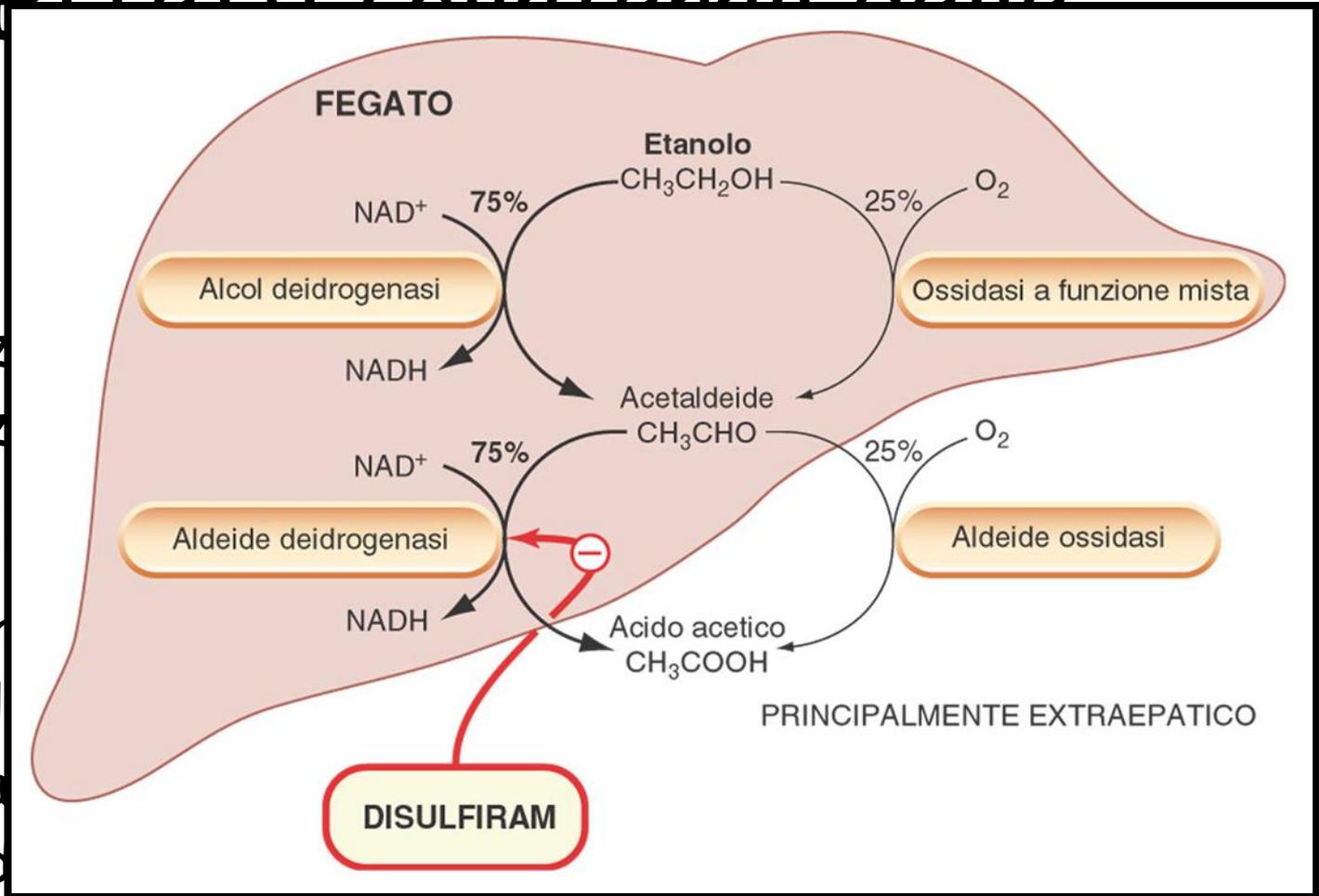


Cefalosporine

<p>Terza generazione</p>	<p>Cefotaxima (Zariviz[®]...) Ceftriaxone (Rocefin[®]...) Ceftizoxima (Eposerin[®]) Cefodizima (Diezime[®]...)</p>	<p>Molto attive contro i Gram - multiresistenti. Buona penetrazione nel liquor.</p>
	<p>Ceftazidima (Glazidim[®]...) Cefoperazone (Cefoper[®]...)</p>	<p>Attive anche contro <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
	<p>Cefixima (Cefixoral[®]...) Cefpodoxima (Cefodox[®]...) Ceftibuten (Cedax[®]...)</p>	<p>Spettro simile a quello delle C di II^o generazione, moderatamente + efficaci contro alcuni Gram -</p>
<p>Quarta generazione</p>	<p>Cefepime (Maxipime[®]...)</p>	<p>Spettro simile a quello delle cefalosporine di terza generazione, ma più resistente ad alcune β-lattamasi</p>



Effetti collaterali della



- Dolore
- Disfunz
- Alteraz
- coagula
- Effetti
- cefoper
- Pseudol
- Diarrea
- Colite d

- Reazioni allergiche (anche crociate con penicilline particolarmente frequenti con il cefaclor, orticaria, angioedema, shock anafilattico)
- Anemia emolitica (cefotetan)

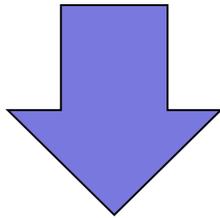


Effetti collaterali delle cefalosporine

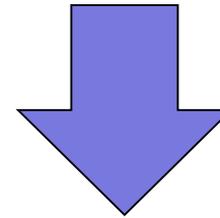
- Dolore in sede d' iniezione e flebiti
- Disfunzioni renali (cefaloridina)
- Alterazioni dell' aggregazione piastrinica e della coagulazione (cefoperazione)
- Effetti "disulfiram like" (cefamandolo, cefotetan, cefoperazione)
- Pseudolitiasi biliare (ceftriaxone)
- Diarrea da antibiotici (cefoperazione)
- Colite da antibiotici
- **Reazioni allergiche (anche crociate con penicilline, particolarmente frequenti con il cefaclor, orticaria, angioedema, shock anafilattico)**
- Anemia emolitica (cefotetan)



Antibiotici in odontoiatria



A scopo terapeutico
Nelle infezioni del cavo orale



A scopo profilattico
Per prevenire una batteriemia nel corso di interventi sul cavo orale



Profilassi antibiotica

- Per la maggior parte delle procedure chirurgiche odontoiatriche in pazienti non immunocompromessi, l'antibiotico profilassi non è indicata (Lavier et al. Aust Dent J 2005)
- Profilassi dell'endocardite



Profilassi dell' endocardite

Esclusivamente nei pazienti con patologie cardiache a rischio elevato di sviluppare endocardite:

- protesi valvolari cardiache,
- antecedente endocardite batterica,
- Portatori di cardiopatie congenite (cardiopatie cianogene non corrette, cardiopatie corrette completamente ma con impianto di materiale protesico per i primi 6 mesi dopo l'intervento, cardiopatie non corrette completamente dove la permanenza del difetto è contigua a materiale protesico)
- Portatori di trapianto cardiaco che sviluppino una valvulopatia.

Che si sottopongono a procedure odontoiatriche che prevedono manipolazione del tessuto gengivale o della regione periapicale dei denti, o perforazione della mucosa

Non richiedono profilassi: iniezioni anestetiche attraverso tessuti non infetti, radiografie dentali, applicazione di apparecchi ortodontici rimuovibili, estrazione di denti decidui, sanguinamento traumatico delle labbra o della mucosa orale.

La profilassi.....

- Deve essere diretta contro **uno specifico microorganismo**
- Il farmaco ideale dovrebbe essere:
 - Poco tossico
 - Poco costoso
 - Non dovrebbe indurre selezione di organismi resistenti
 - Non dovrebbe essere un farmaco essenziale dell'arsenale terapeutico



Profilassi dell' endocardite

Farmaco	Dosaggio
Procedure dentarie e sulle vie aeree superiori	
Amoxicillina	2 g 30-60 min prima della procedura
Nei pazienti allergici alle penicilline	
Azitromicina o claritromicina	500 mg 30-60 min prima della procedura

