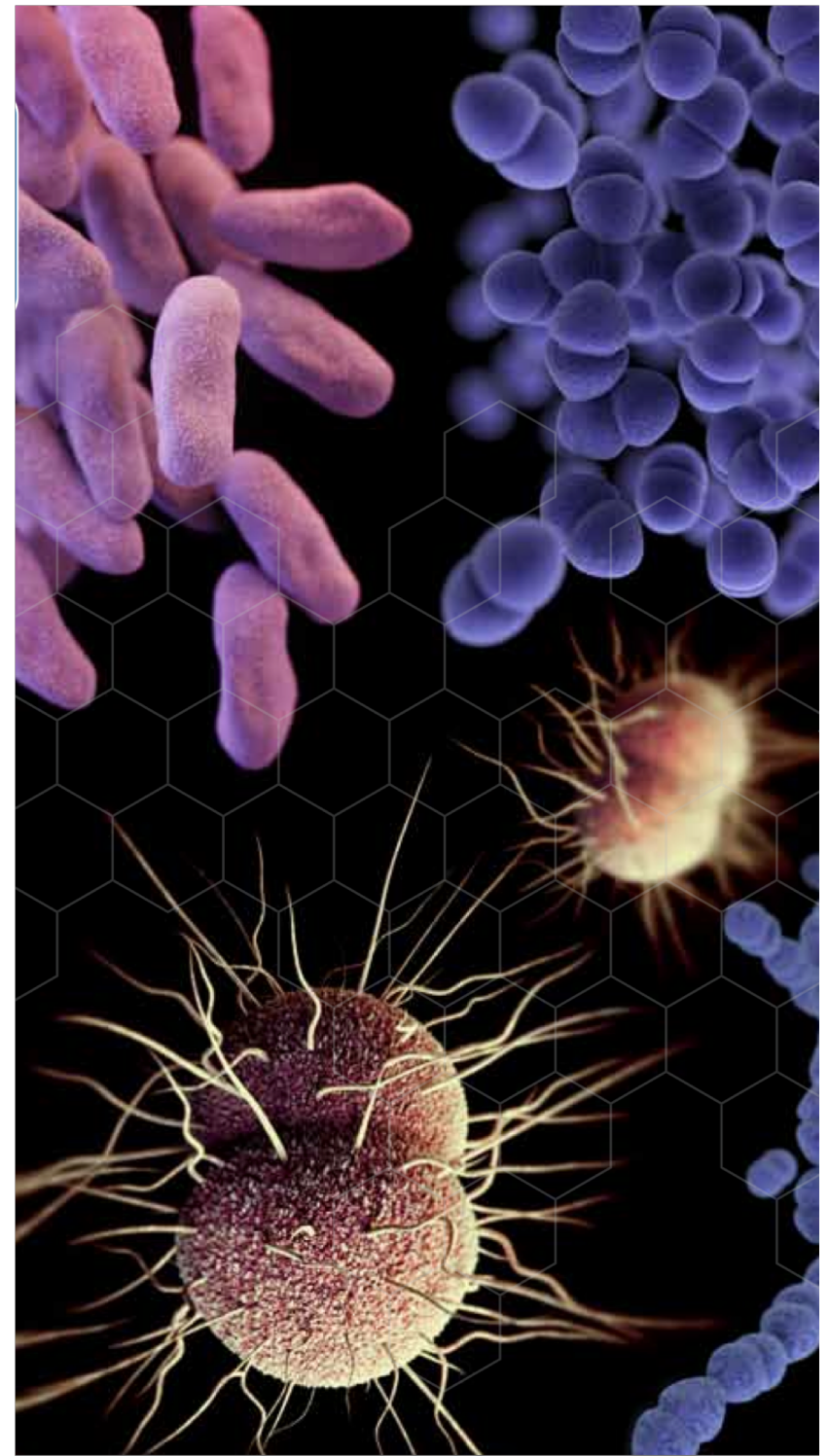


Antibiotici: le dimensioni del problema

- Gli antibiotici sono tra i farmaci più prescritti dai dentisti (Lewis MA et al. Br Dent J 2008)
- Circa il 10% delle prescrizioni di antibiotici non ospedaliere sono legate al trattamento di infezioni orali (Cleveland JI et al. Dent Abstr 1998, Lewis MA et al. Br Dent J 2008)
- Circa 1/3 delle prescrizioni antibiotici nel paziente non ospedalizzato non è giustificato (Swift JQ et al. Dent Clin N Am 2002).

- **Antibiotico:** sostanza prodotta da diverse specie di microorganismi (batteri, funghi, actinomiceti), che causa la soppressione della crescita di altri microorganismi.
- **Chemioterapico:** agente antimicrobico di sintesi.



Molte malattie che in era pre antibiotica non erano curabili non rappresentano più, nella maggioranza dei casi, un pericolo per la vita.



LA TRAVIATA
Libretto di Francesco Maria Piave
MUSICA DI
GIUSEPPE VERDI
Cavaliere della Legion d'onore
DALL'EDITORE **TITO DI GIO. RICORDI** DEDICATA
in segno di stima ed amicizia all'egregio signor Dottore
CESARE VIGNA

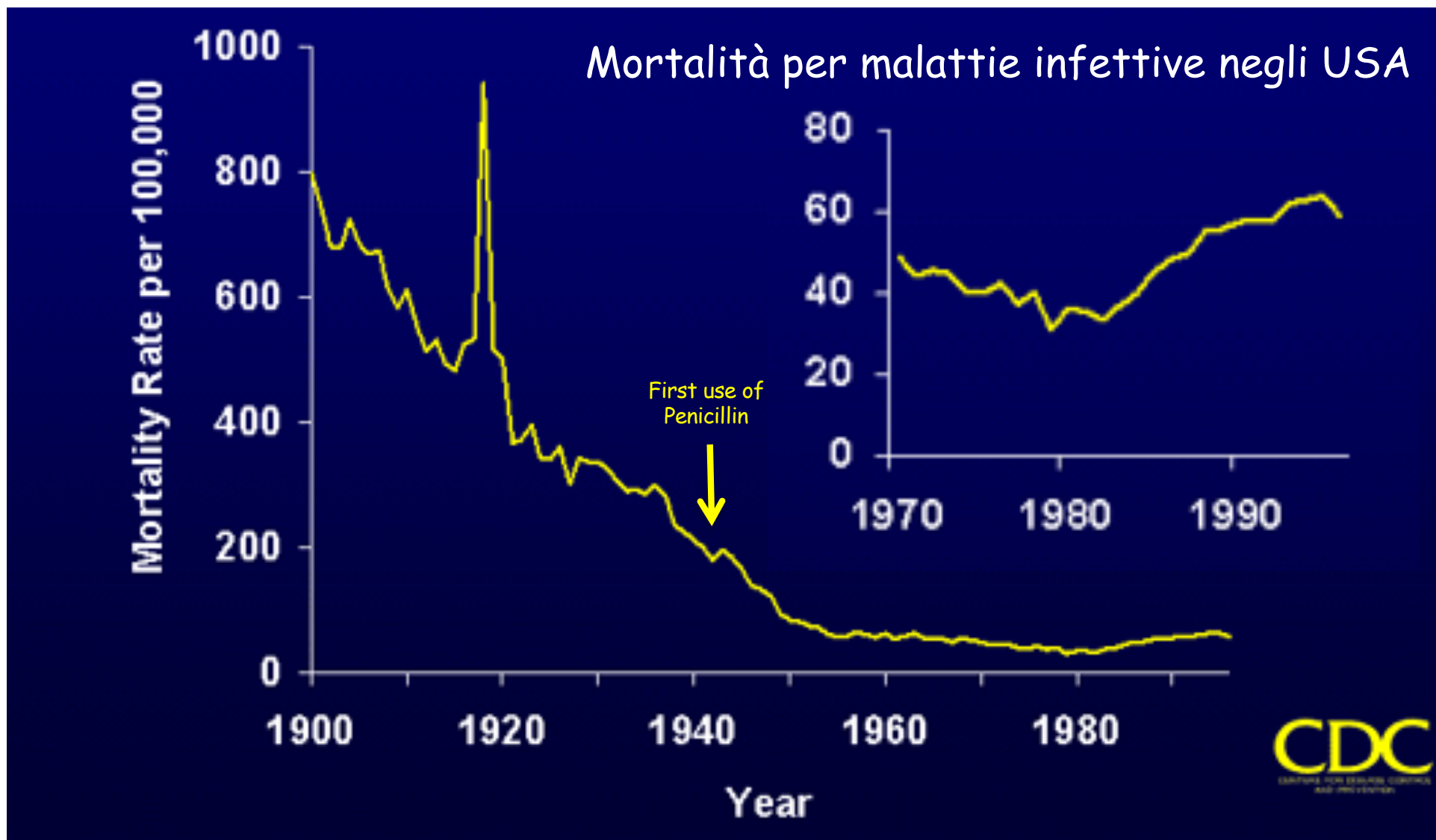
Edizione per CANTO e PIANOFORTE
di **LUIGI TRUZZI**

OPERA COMPLETA
D. N. 1720

Proprietà dell'Editore che si riserva il diritto della stampa di tutte le riduzioni, traduzioni e composizioni sopra quest'Opera. — Reg. all'Arch. dell'Unione.

MILANO
DALL' I. R. STABILIMENTO NAZIONALE PRIVILEGIATO DI
TITO DI GIO. RICORDI
Contrada degli Omenoni N. 1720 e sotto il portico a fianco dell'I. R. Teatro alla Scala.
VENEZIA, Ricordi e Joubert. — MENDRISIO, C. Pozzi, che ne ha fatto regular deposito al Consiglio di Stato. — PARIGI, Blanchet.

La scoperta e l'impiego degli antibiotici uniti a migliorate condizioni igienico- sanitarie hanno contribuito a ridurre enormemente la mortalità per malattie infettive....**ma**



Il problema delle resistenze è un'emergenza globale

La resistenza agli antibiotici causa 25 mila morti l'anno in Europa, per un costo di 1,5 miliardi di euro.

| Antimicrobial Resistance
Global Report on Surveillance 2014



World Health
Organization

[Home](#) / [Pianeta Farmaco](#) / Antibiotici, Ecdc: Italia al top per consumi e resistenze

nov
16
2015

Antibiotici, Ecdc: Italia al top per consumi e resistenze

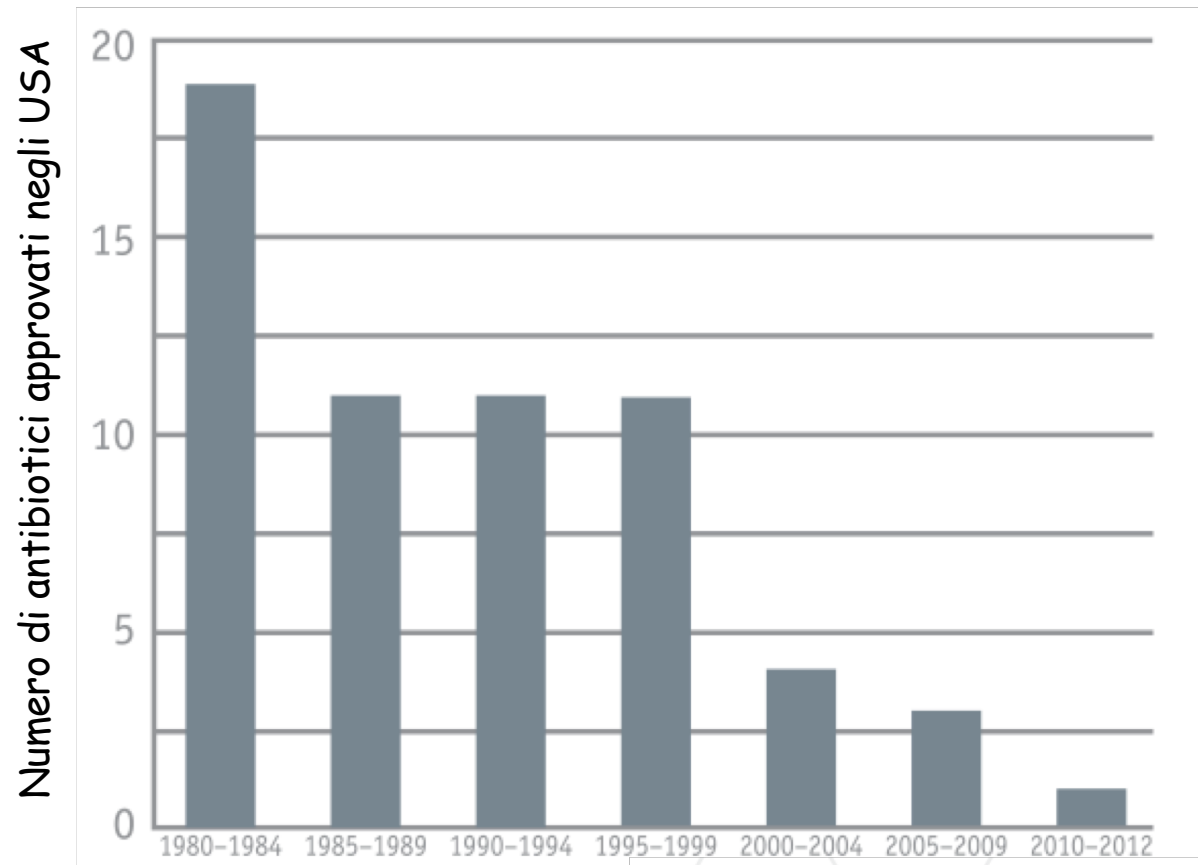


Alcune infezioni attualmente curabili
potrebbero nei prossimi anni non
esserlo più

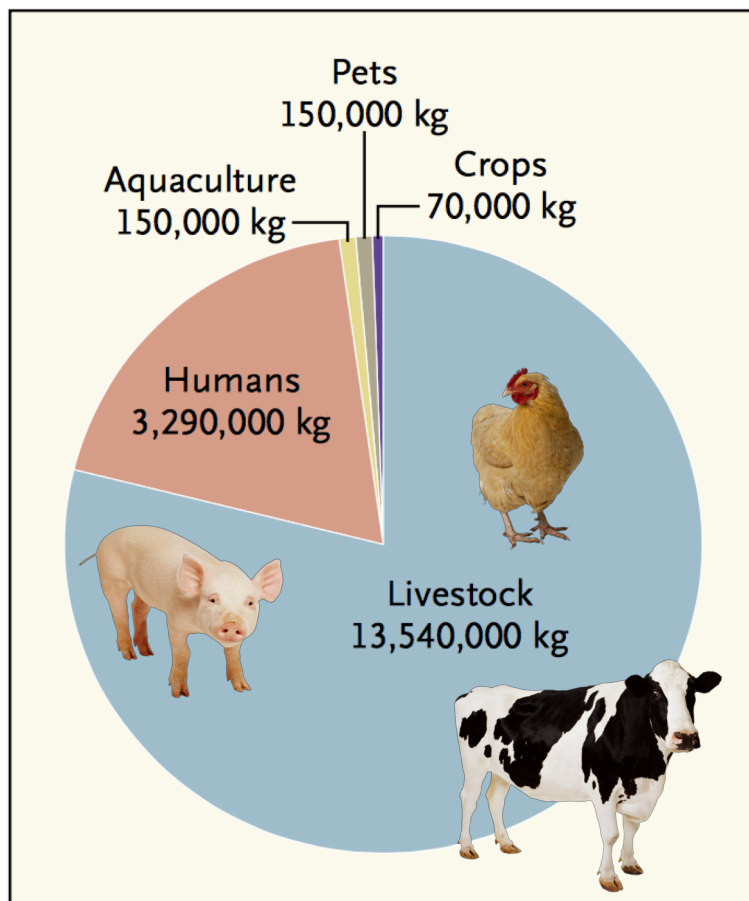
.... e alcune procedure potrebbero diventare molto difficili o impossibili....



Possiamo essere ottimisti?



**U.S. Department of
Health and Human Services**
Centers for Disease
Control and Prevention



**Estimated Annual Antibiotic Use
in the United States.**

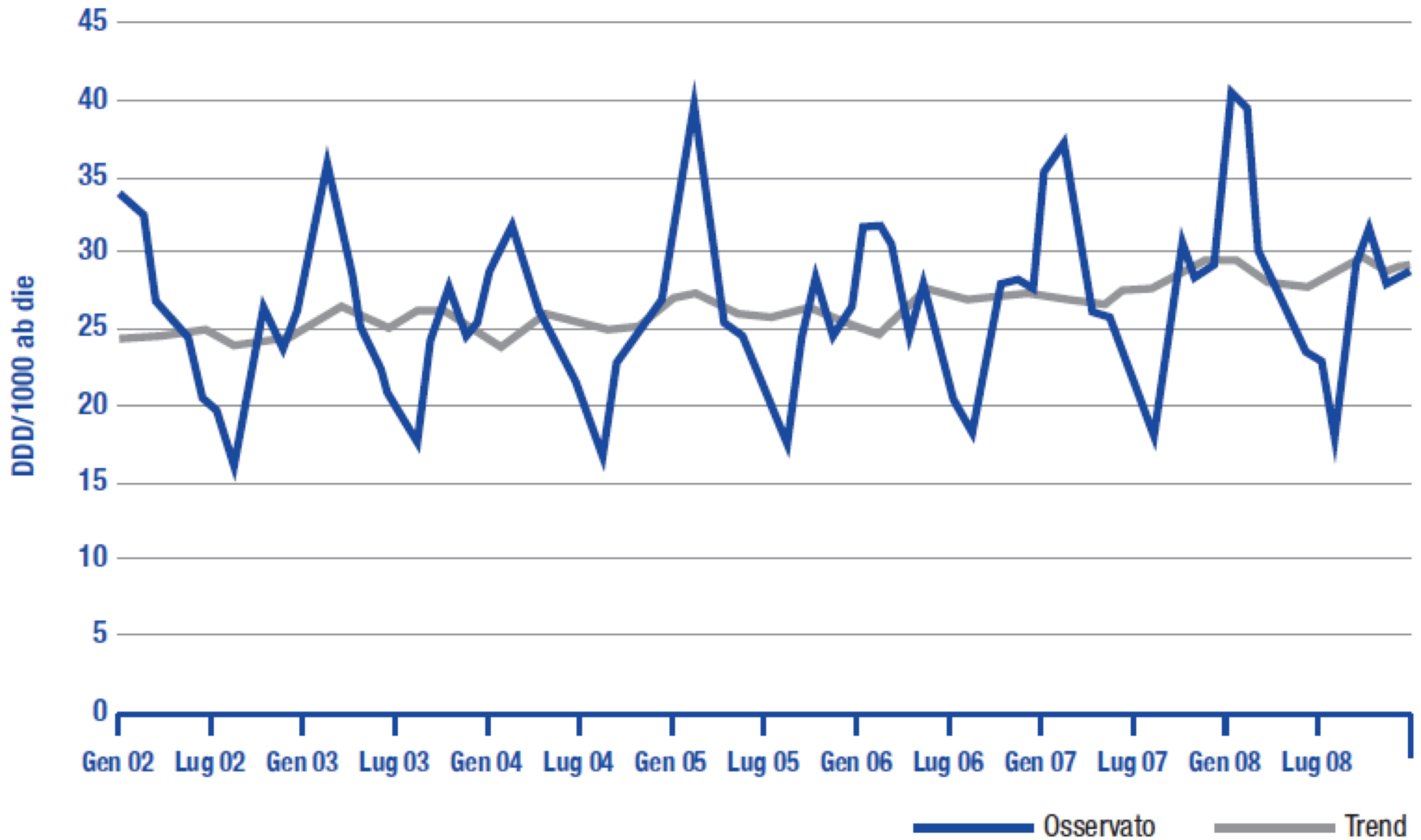
Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the
Council
of 22 September 2003
on additives for use in animal nutrition
(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION

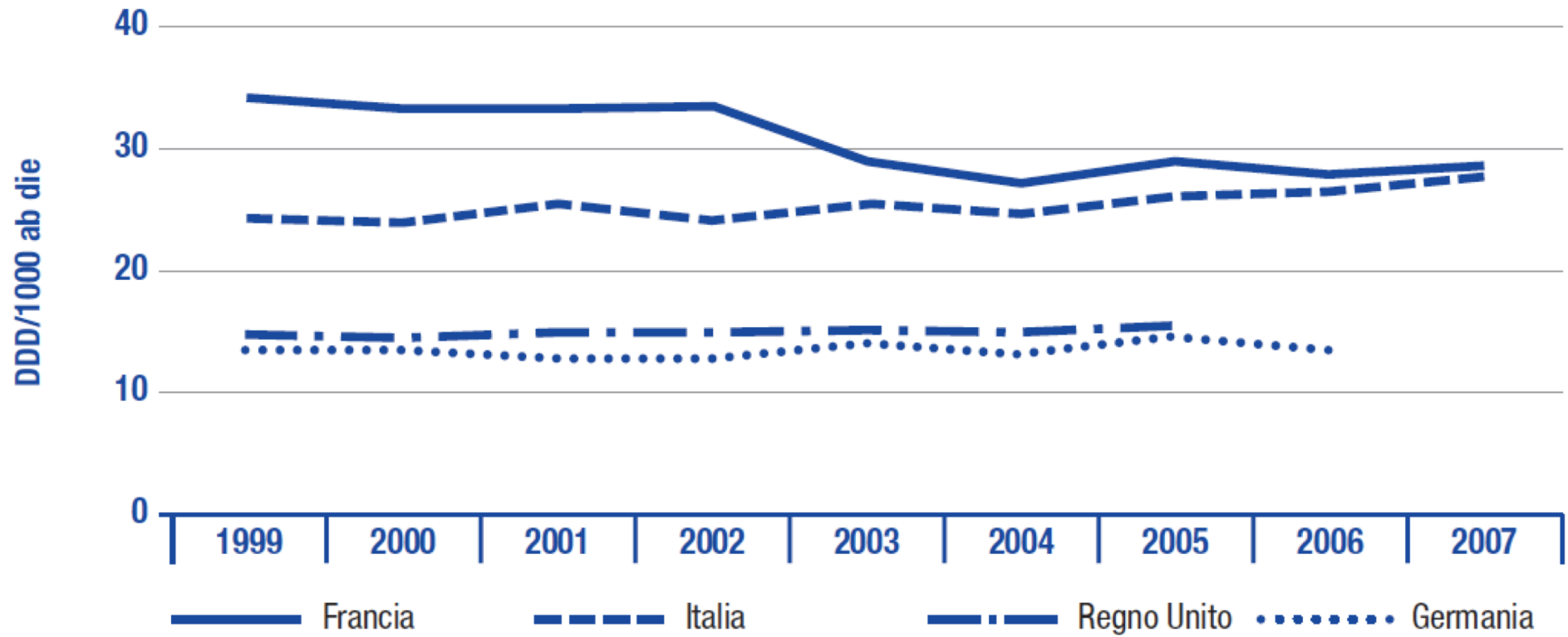
Impiego errato degli antibiotici

- Uso empirico e/o impiego in infezioni virali
- Utilizzo di farmaci a largo spettro
- Profilassi prolungata
- Mancato completamento del regime terapeutico
- Fiducia inappropriata nella sola chemioterapia
- Posologia e modalità di somministrazione inadeguate

Variazioni mensili del consumo di antibiotici (2002-2008)

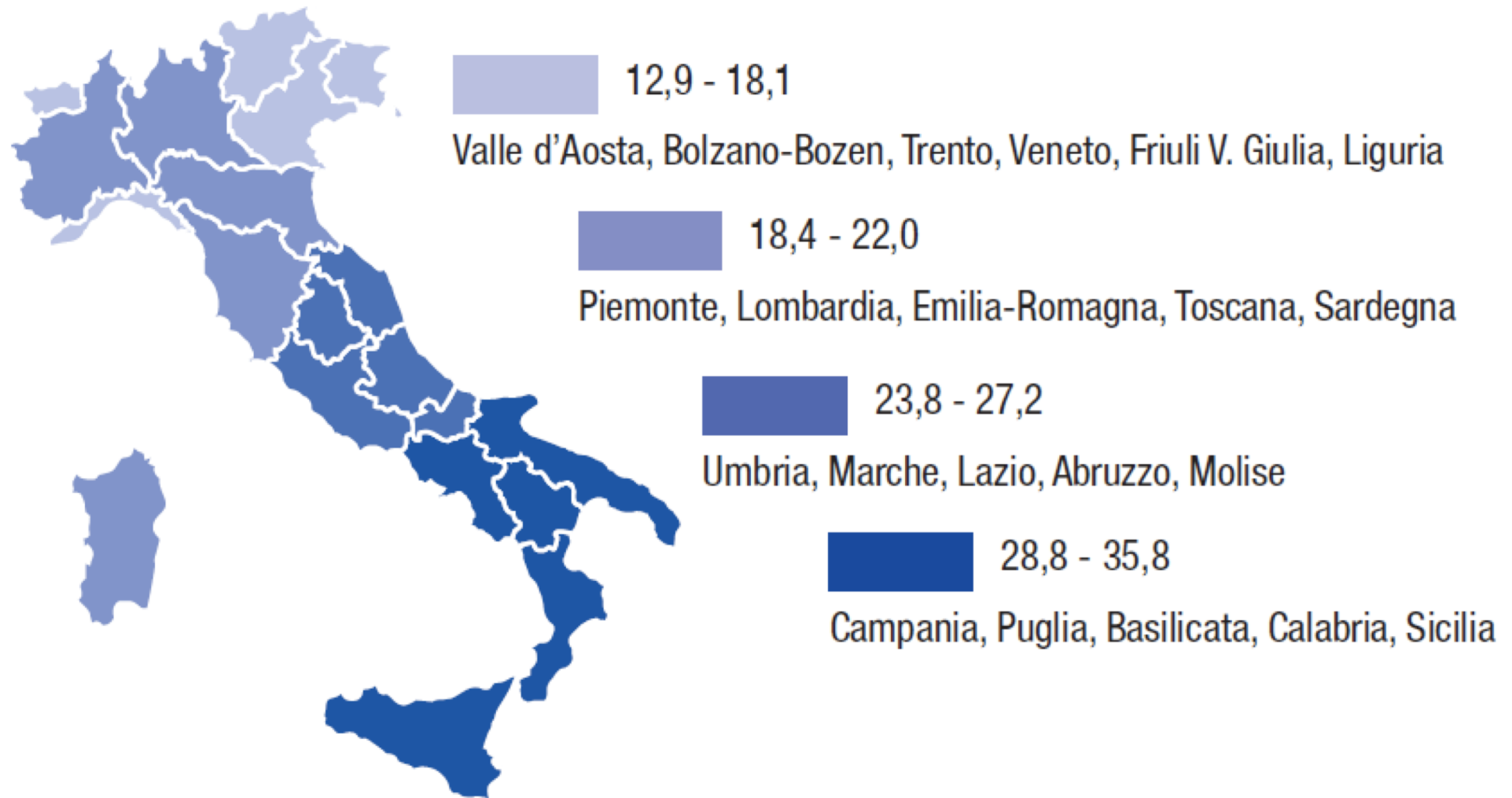


L'uso (pubblico e privato) di antibiotici in Francia, Italia, Regno Unito e Germania.
Anni 1999-2007



Fonte dei dati: ESAC Yearbook 2007

L'uso SSN di antibiotici nelle Regioni italiane in DDD/1000 ab die.
Anno 2008

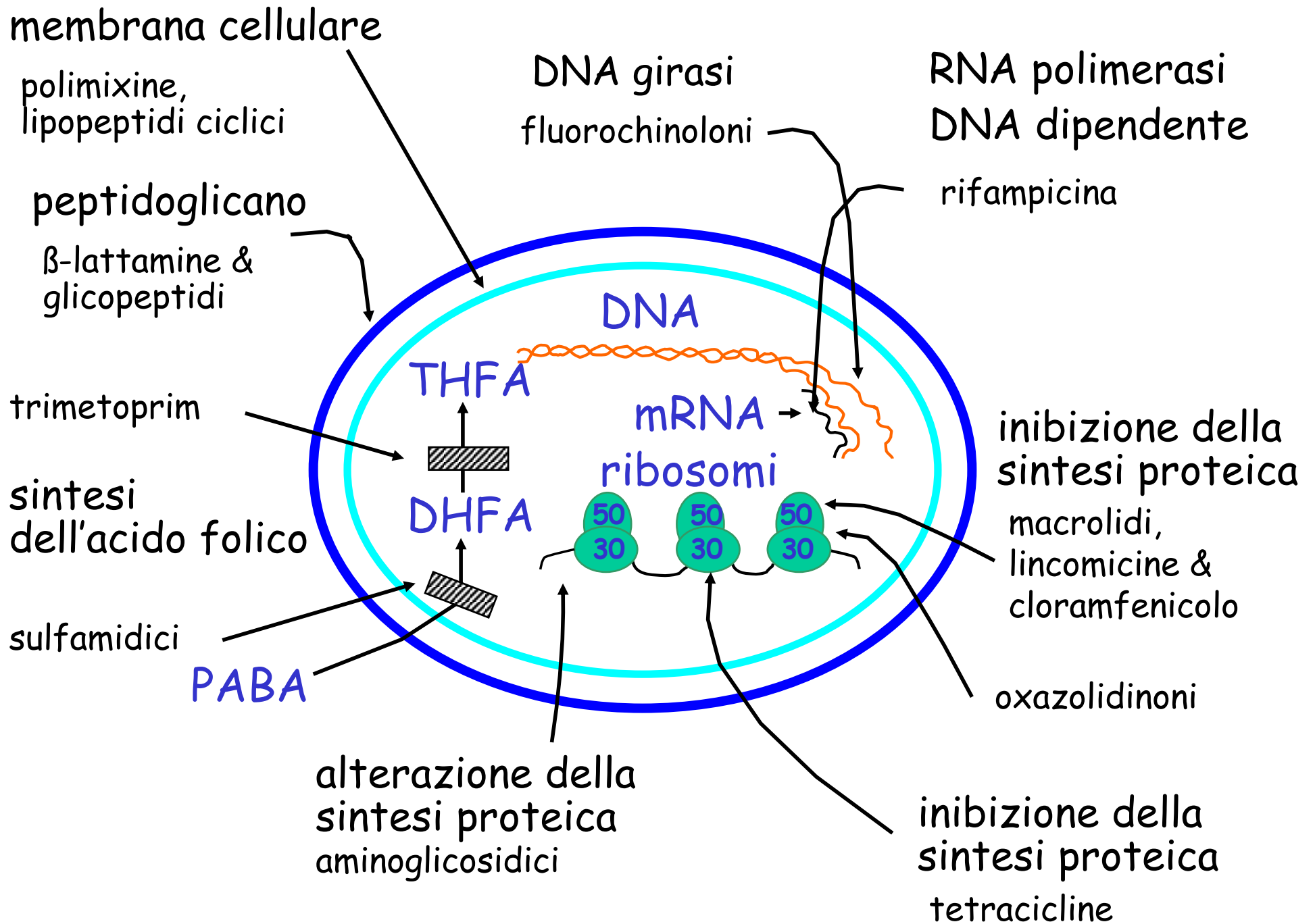


Interventi per prevenire o diminuire la resistenza batterica (CDC)

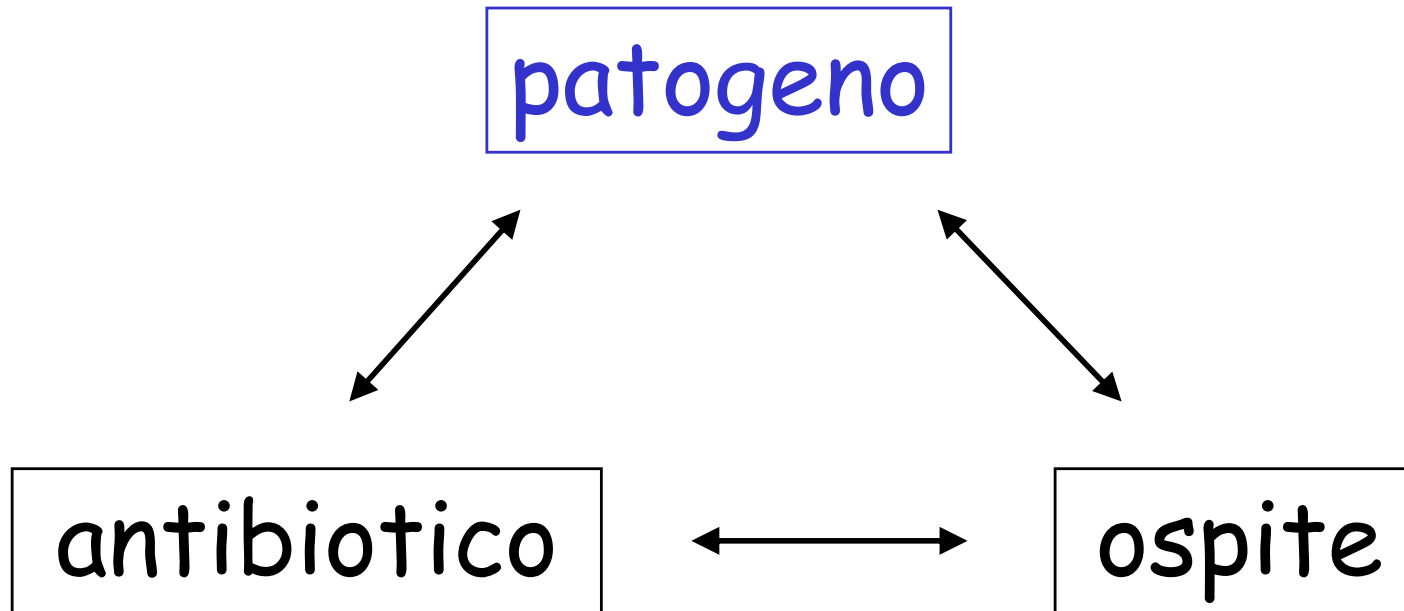
- Utilizzo appropriato delle vaccinazioni
- Impiego giudizioso e attento di cateteri fissi
- Coinvolgimento precoce di esperti di malattie infettive
- Scelta della terapia sulla base della sensibilità locale dei diversi farmaci
- Impiego di opportune tecniche antisettiche
- Uso appropriato della profilassi negli interventi chirurgici
- Procedure di controllo dell'infezione e isolamento
- **Attenzione costante all'igiene delle mani**

Requisiti necessari al successo della terapia antibiotica

- La concentrazione di antibiotico nella sede di infezione deve essere sufficiente a
 - inibire la crescita (**batteriostatico**)
 - o uccidere (**battericida**) i batteri
- ma inferiore ai livelli tossici per le cellule umane
- Quindi l'antibiotico dovrebbe essere:
 - selettivo per i batteri
 - poco tossico per l'uomo
 - molto diffusibile in tutti i tessuti, e con una emivita relativamente lunga



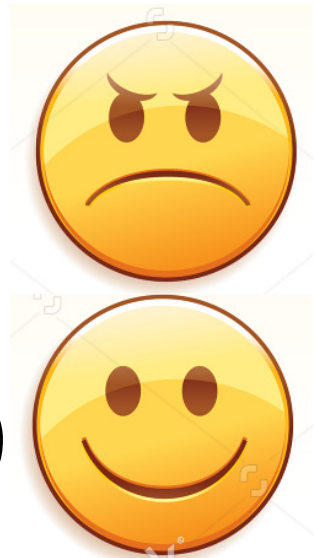
Scelta dell' antibiotico



- Identificazione del patogeno e test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell' ospite

Ma i batteri sono sempre dannosi?

- Non esisterebbe alcuna forma di vita vegetale o animale se non ci fossero i batteri
- Patogeni - cattivi (una minoranza)
- Saprofiti - buoni (la maggior parte)



-e sono utili per la produzione...

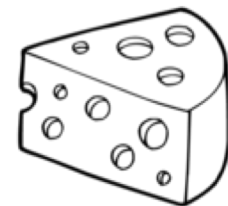
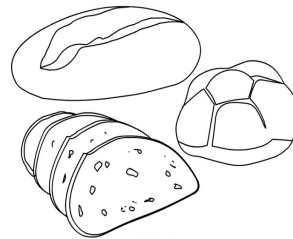
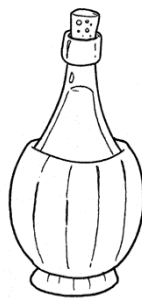
- di alimenti

- di farmaci

- di mangimi

- di combustibili

- di fertilizzanti ecc...



Quanti batteri sono presenti nel nostro corpo?

Diecimila miliardi di cellule compongono il nostro corpo
centomila miliardi di cellule microbiche!!!!!!

...e anche nel nostro
organismo hanno
importanti funzioni

zagglecartoons.com
@HARTER_GUYART

CONDIZIONI NECESSARIE PER LO SVILUPPO BATTERICO

- Presenza di sostanze nutritive
- Temperatura adeguata
- Umidita'
- Tempo

I siti di maggior colonizzazione batterica nel nostro corpo sono:

- Intestino
- Cavo orale
- Cute
- Vagina

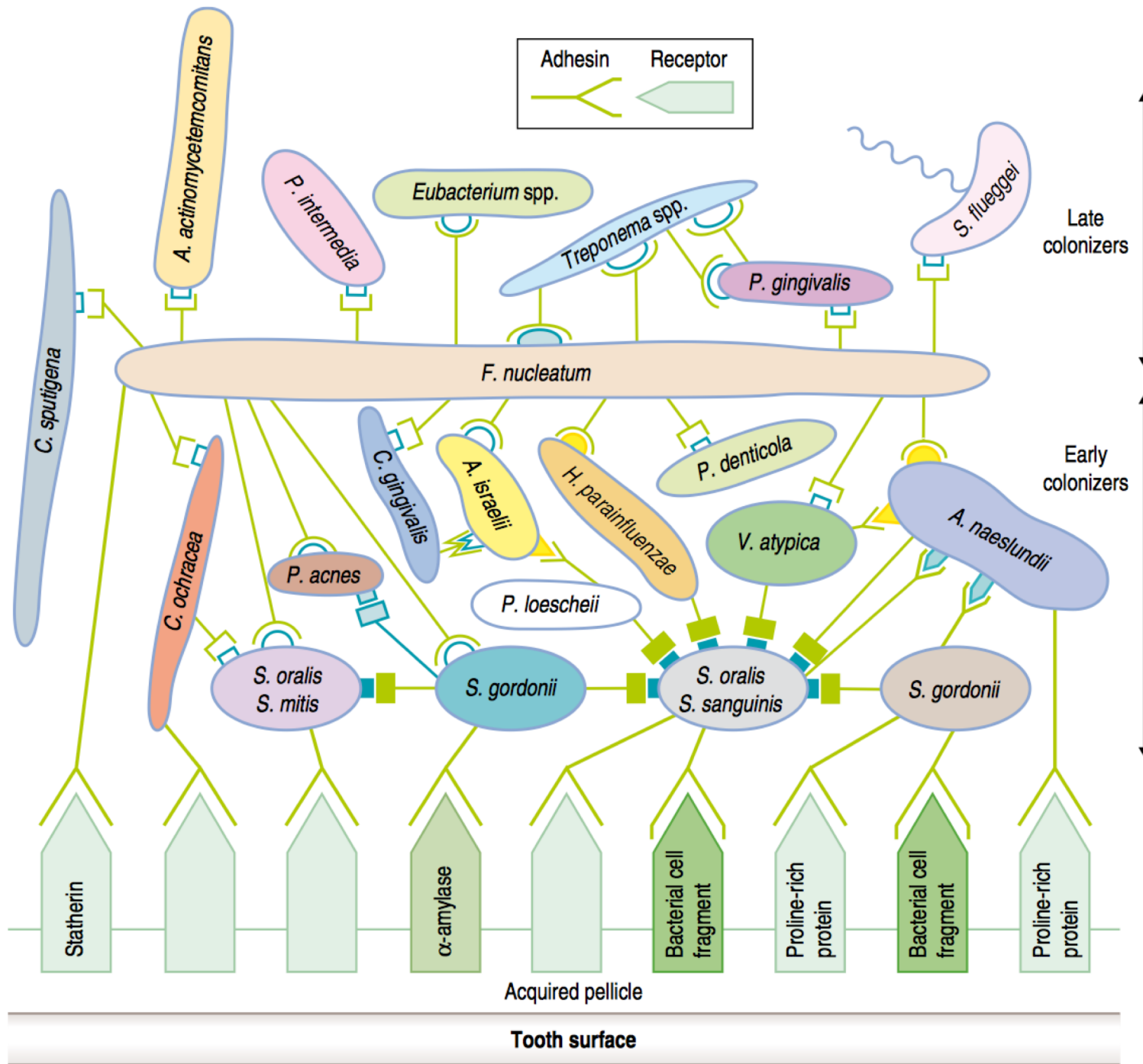
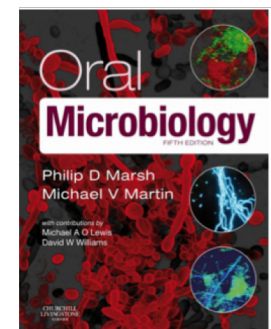


Table 4.6 The predominant cultivable microflora of the tongue from pre-school children.

Bacterium	Mean proportion (%)	Isolation frequency (%)
<i>Streptococcus anginosus</i>	4.7	42
<i>Streptococcus oralis</i>	3.8	30
<i>Streptococcus mitis</i>	11.8	75
<i>Streptococcus mutans</i>	1.0	8
<i>Streptococcus sobrinus</i>	0.5	2
<i>Streptococcus salivarius</i>	22.3	94
<i>Streptococcus sanguinis</i>	7.6	58
Total streptococci	51.7	
<i>Actinomyces naeslundii</i>	4.2	46
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1.1	17
<i>Rothia dentocariosa</i>	0.9	21
<i>Rothia mucilaginosa</i>	5.5	46
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	0.1	4
<i>Lactobacillus</i> spp.	0.3	6
Total Gram positive rods	12.1	
<i>Neisseria</i> spp.	20.2	>90
<i>Veillonella</i> spp.	6.3	73
Total Gram negative cocci	26.5	
<i>Prevotella</i> spp.	0.4	15
<i>Fusobacterium</i> spp.	0.6	25
<i>Leptotrichia</i> spp.	0.2	13
<i>Haemophilus</i> spp.	0.6	19
<i>Aggregatibacter</i> spp.	0.1	4
<i>Capnocytophaga</i> spp.	0.1	6
Aerobic Gram negative rods	2.3	40
Anaerobic Gram negative rods	1.8	40
Yeasts	1.0	4

Data are from 9 children, aged 8 –13 months.



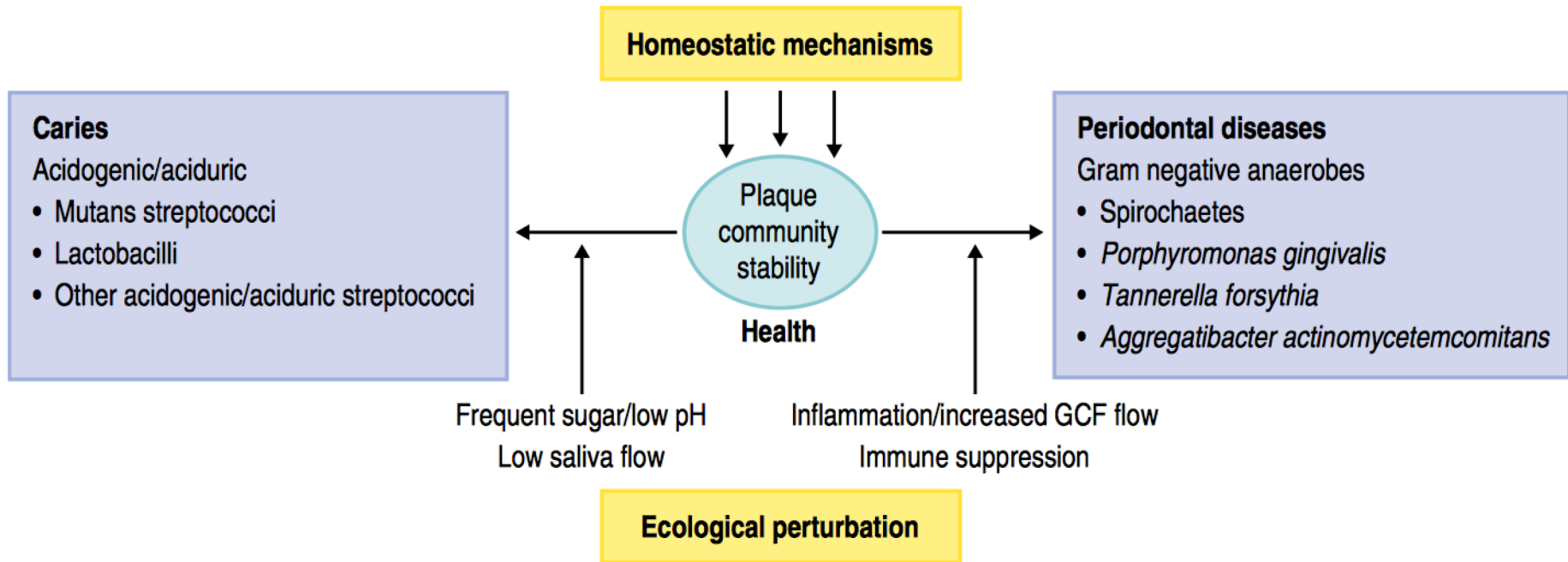
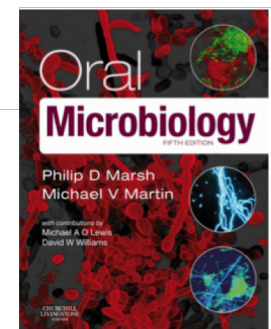
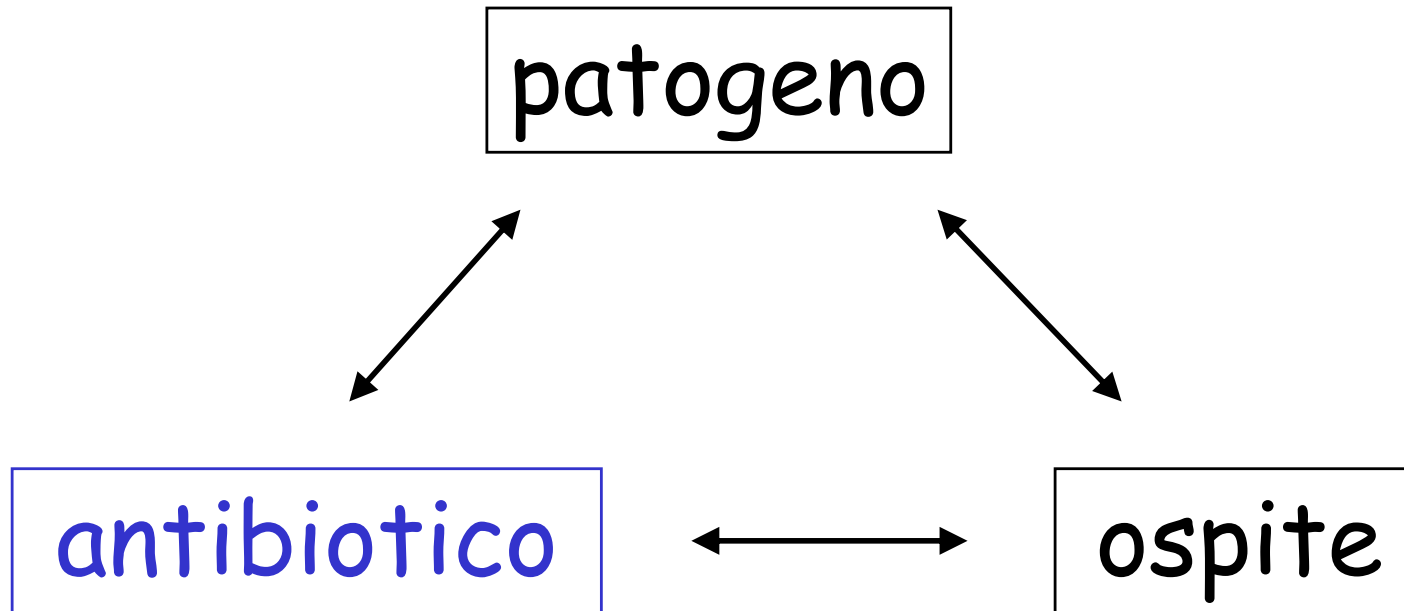


Fig. 6.1 Ecological shifts in the dental plaque microflora in health and disease.



Scelta dell' antibiotico

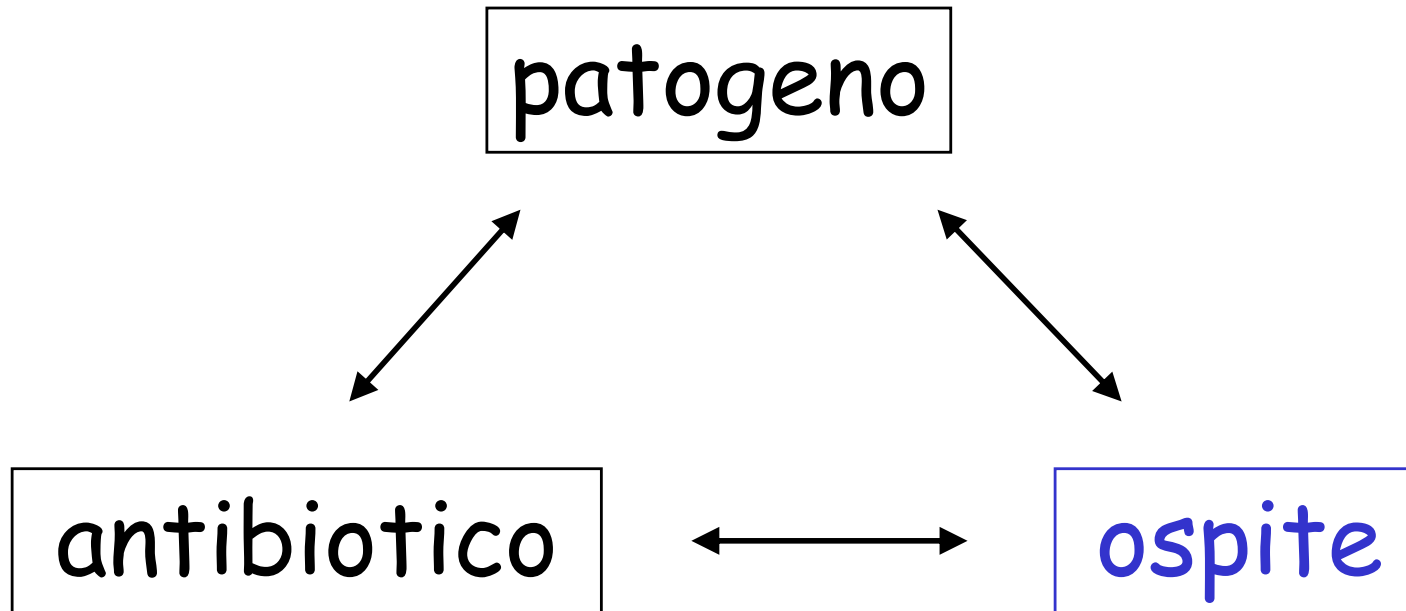


- Test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell'ospite

Caratteristiche del farmaco

- Farmacocinetica
- Farmacodinamica
- Tossicità
- Costi

Scelta dell' antibiotico

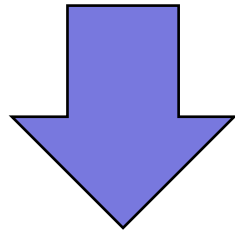


- Test di suscettibilità in vitro
- Caratteristiche del farmaco
- Caratteristiche dell' ospite

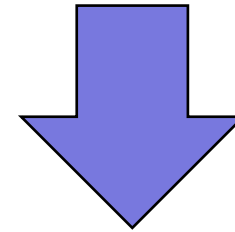
Caratteristiche dell'ospite

- Meccanismi di difesa umorale e cellulare
- Fattori locali
 - Pus
 - Raccolte ematiche
 - Corpi estranei
 - pH e anaerobiosi
- Età
- Gravidanza e allattamento
- Fattori genetici
- Malattie concomitanti
- Allergia
- Terapie farmacologiche concomitanti

Antibiotici in odontoiatria



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



A scopo terapeutico
Nelle infezioni del
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 rimovibili, 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

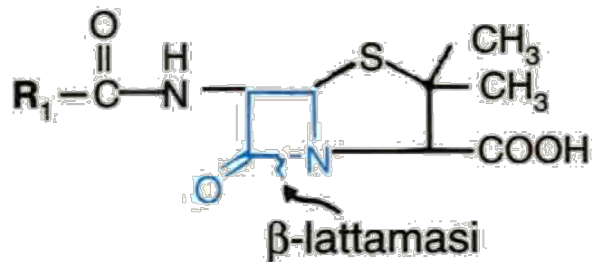
Profilassi dell' endocardite

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

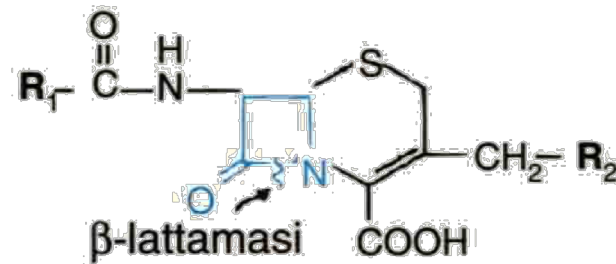
Antibiotici β -lattamici

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

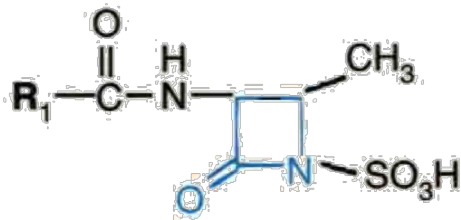
Struttura degli antibiotici β -lattamici



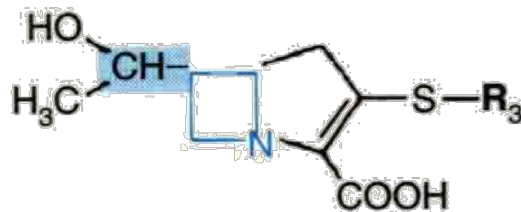
Nucleo delle penicilline



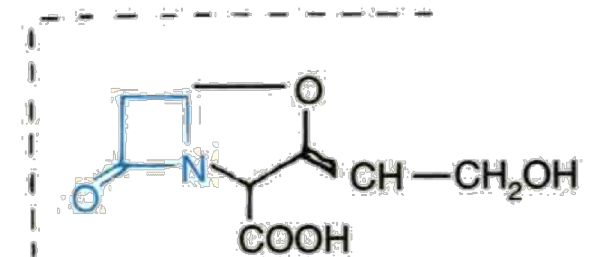
Nucleo delle cefalosporine



Nucleo monobattamico

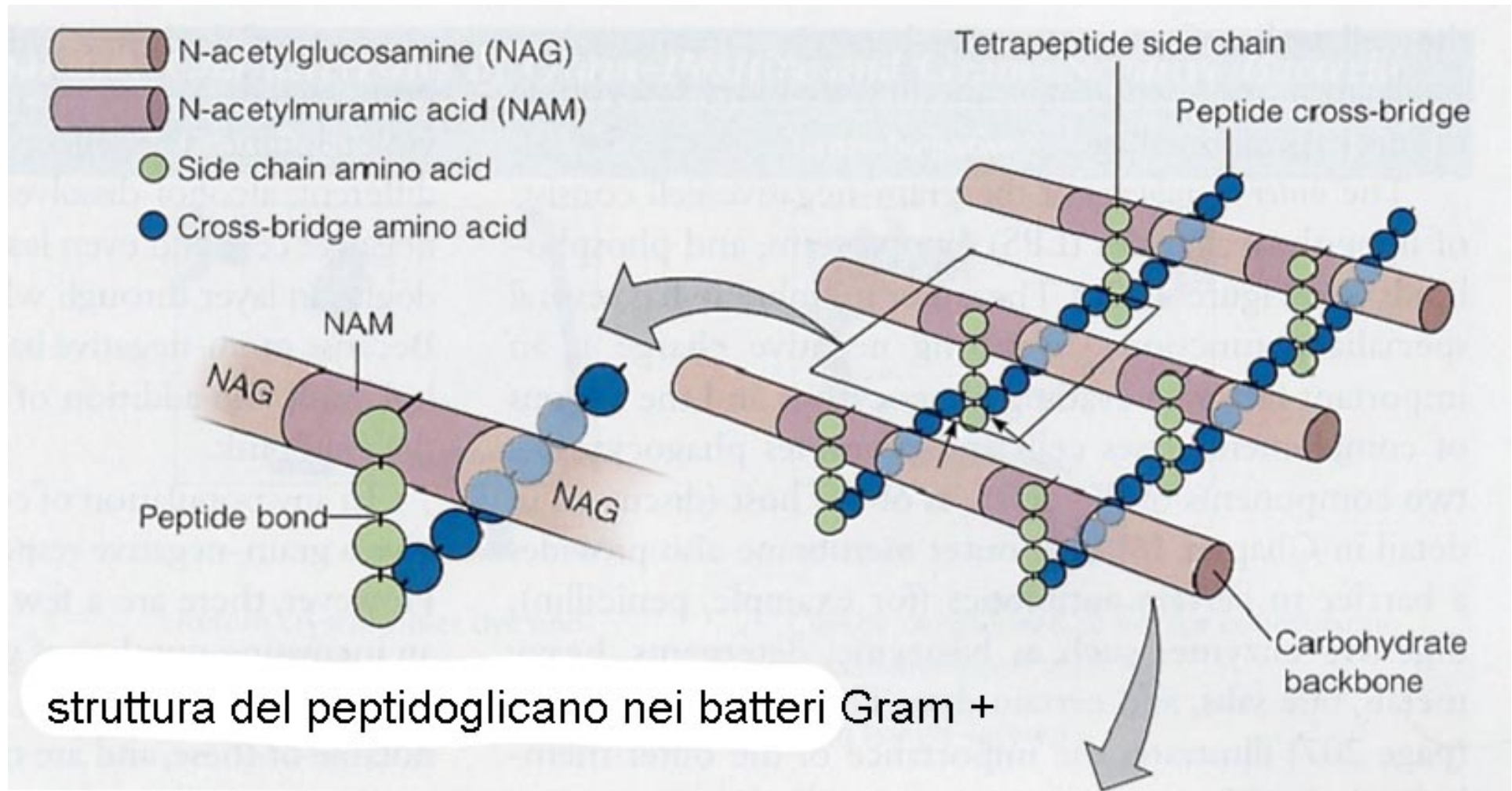


Nucleo carbapenemico

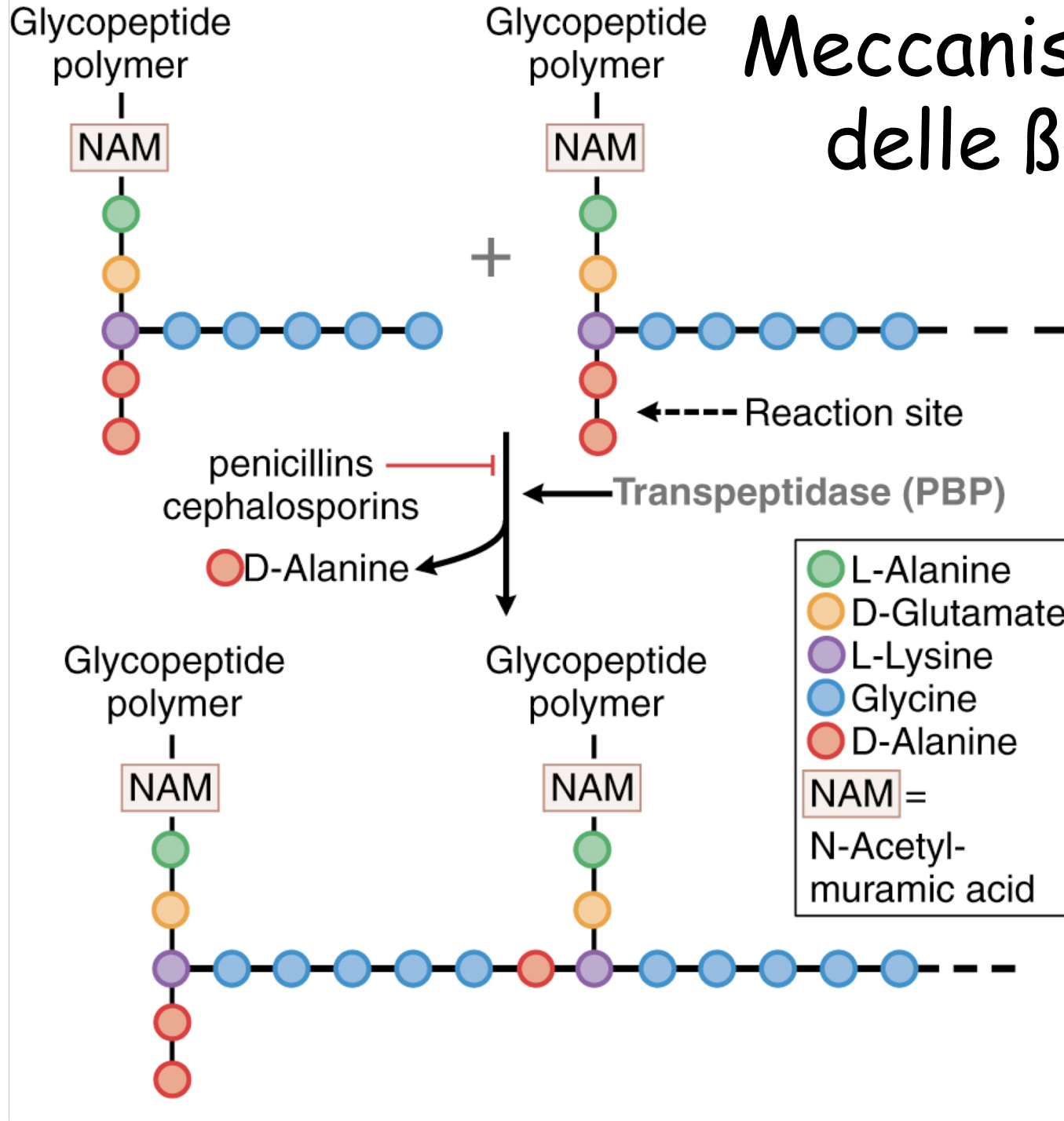


Acido clavulanico

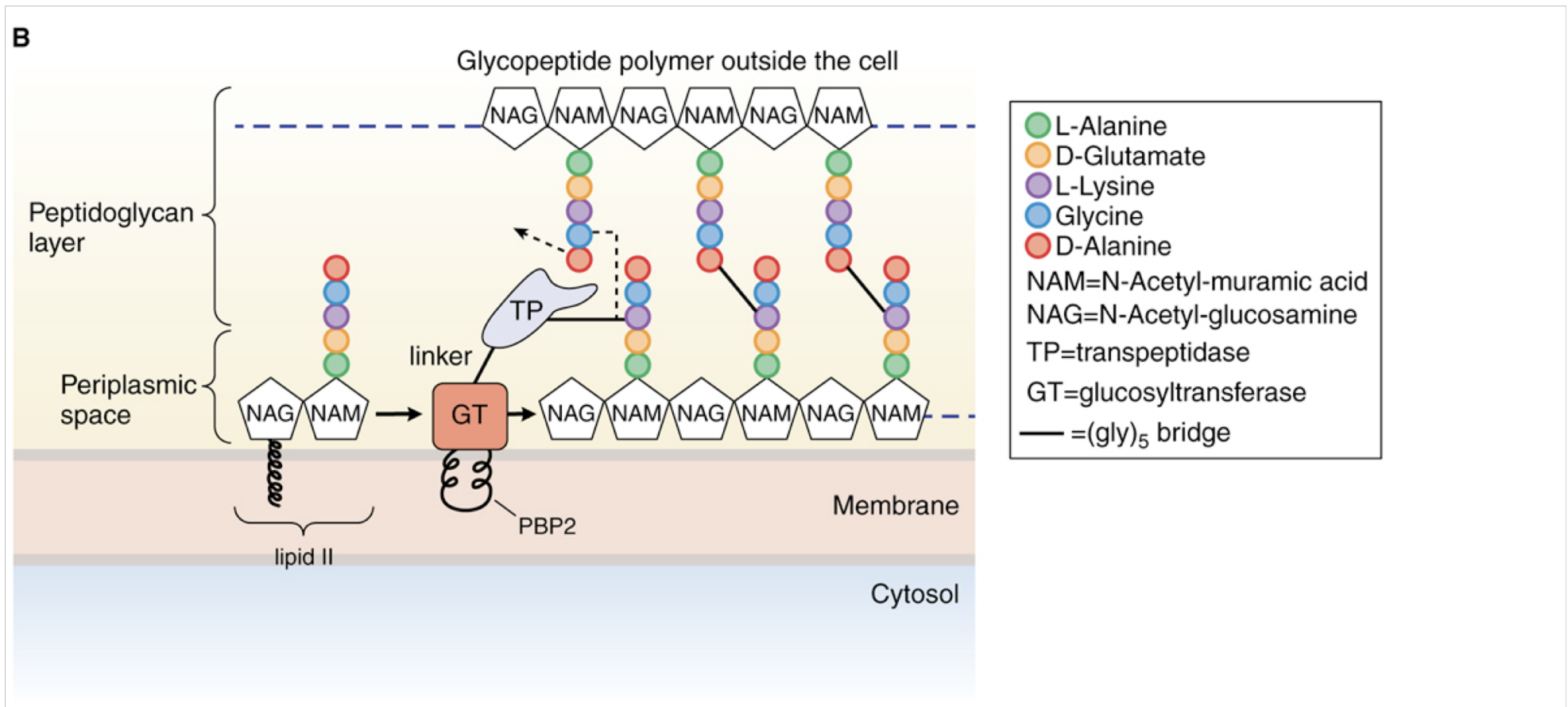
Meccanismo d'azione delle β -lattamine



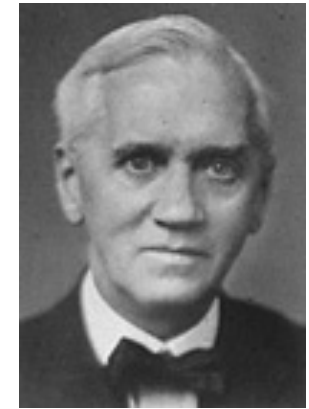
Meccanismo d'azione delle β -lattamine



Meccanismo d'azione delle β -lattamine



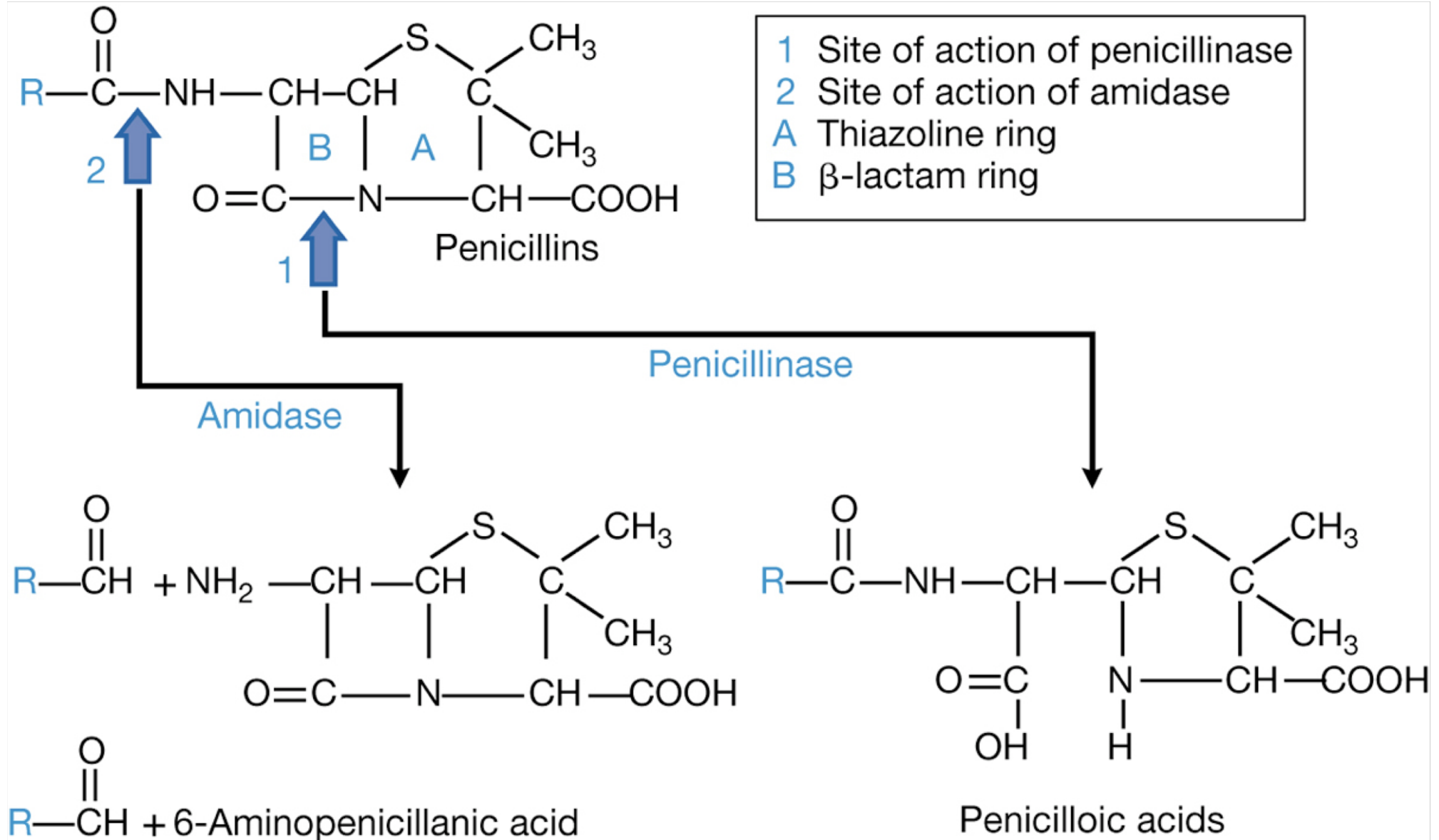
Penicilline: cenni storici



Sir Alexander Fleming,
premio Nobel 1945

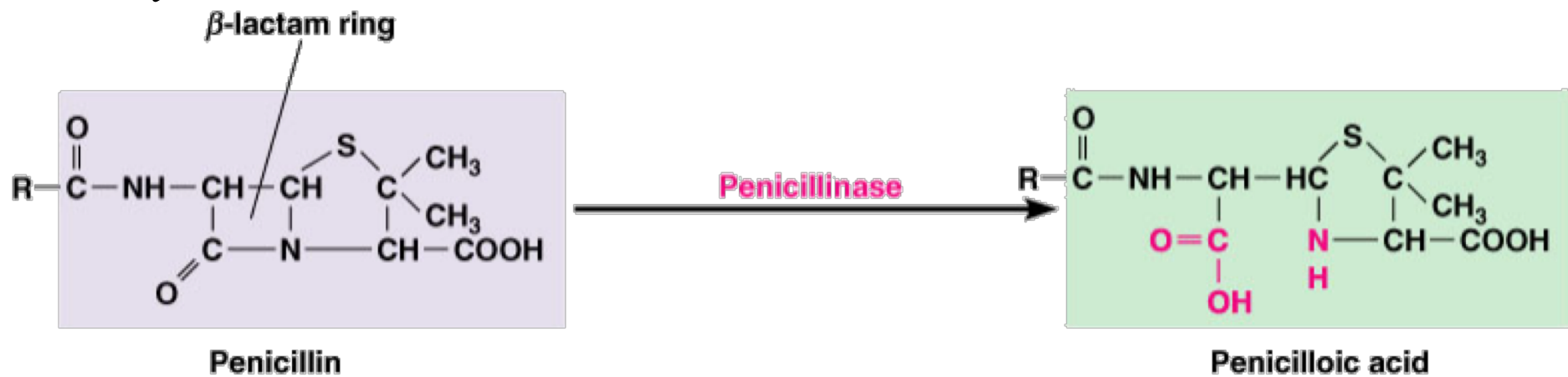
- 1928: Fleming, studiando ceppi di stafilococco, osserva che una muffa del genere *Penicillium* che contamina le colture, causa la lisi dei batteri
- 1939: Florey, Chain e Abraham incominciano a lavorare all'isolamento e sintesi di grandi quantità di penicillina
- 1941: iniziano i primi trials nell'uomo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

Penicilline



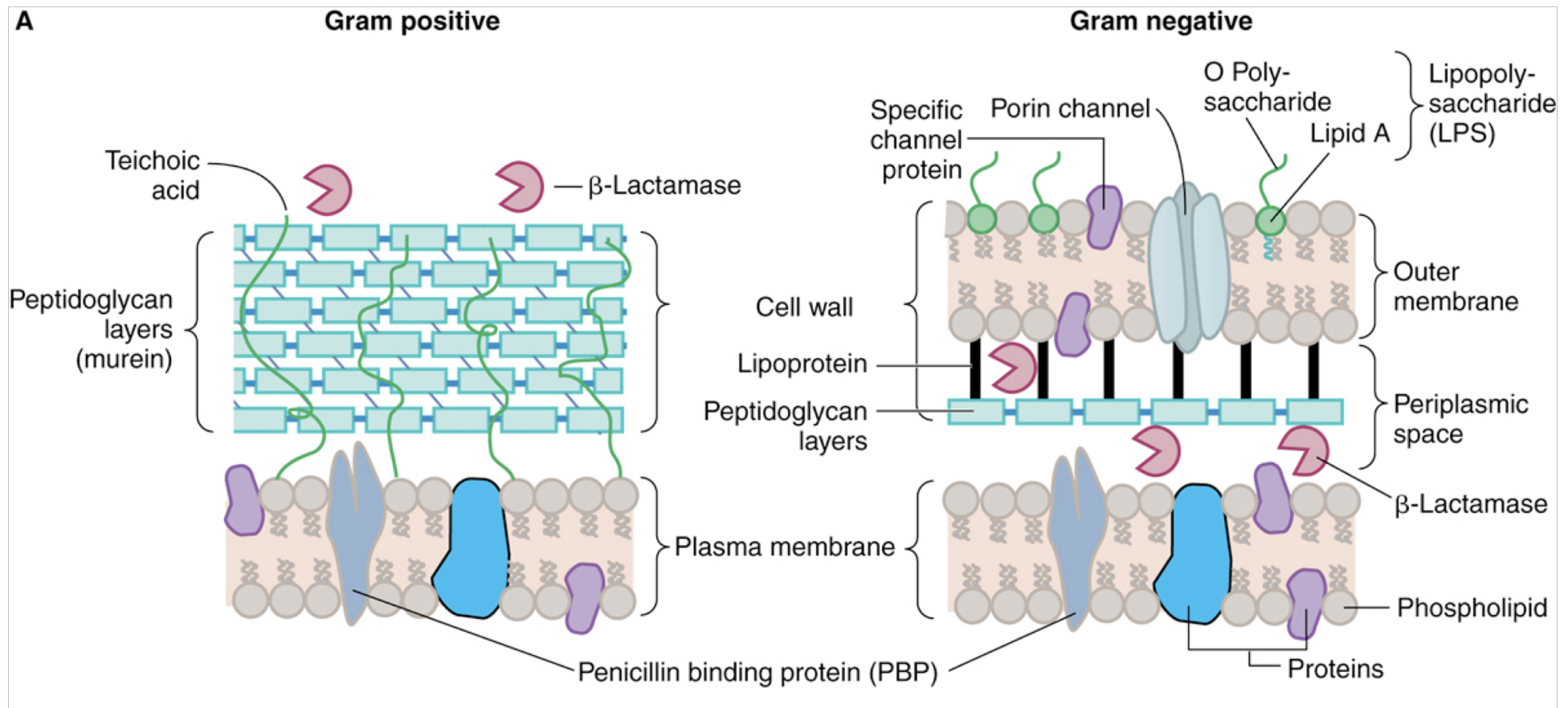
Meccanismi di resistenza alle penicilline

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

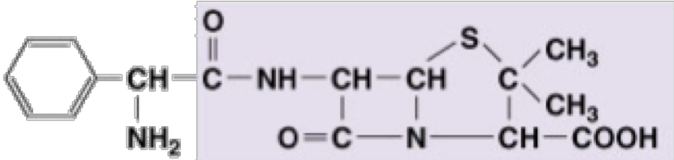


Meccanismi di resistenza alle penicilline

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



Penicilline

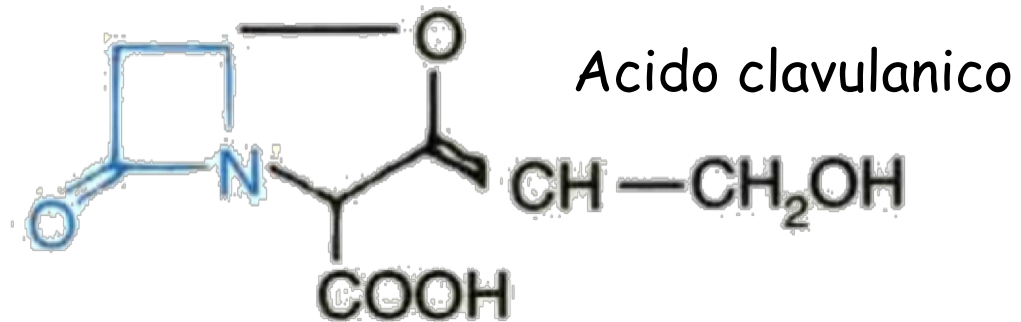
Gruppo	Caratteristiche	Nome	Spettro d'azione
I	Spettro ristretto, sensibili alle penicillinasi	Penicillina G (benzilpenicillina) Penicillina V (fenossimetilpenicillina) Penicillina procaina Penicillina benzatina	Streptococchi Neisserie Anaerobi Spirochete
II	Spettro ristretto, resistenti alle penicillinasi	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 4-6 h

Inibitori delle β -lattamasi

- Acido clavulanico
- Sulbactam
- Tazobactam



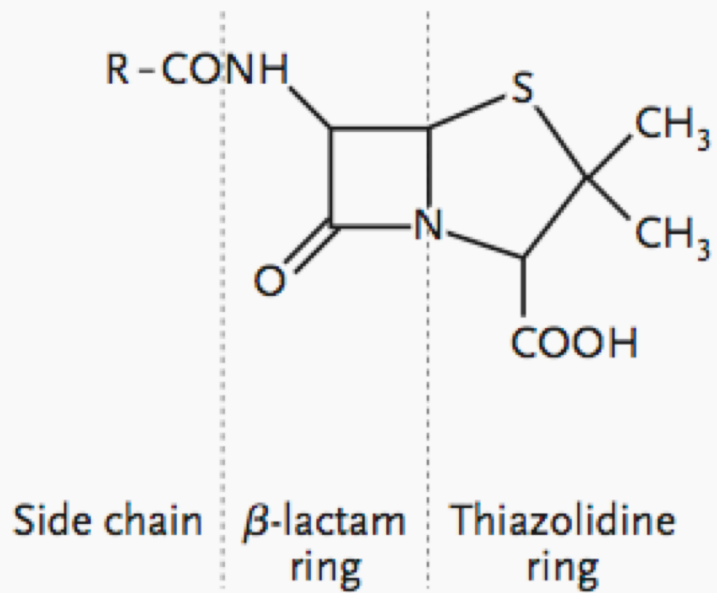
- Sono molecole prive di attività antibatterica che si legano in maniera irreversibile alle β -lattamasi (A e D), inattivandole. Devono essere sempre somministrate in associazione ad una penicillina.

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

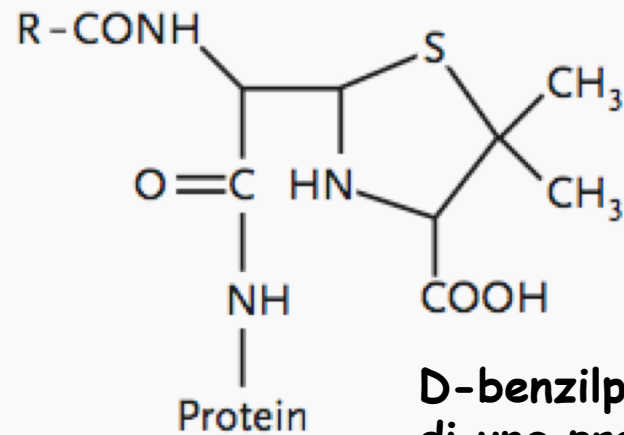
- Nelle infezioni da germi produttori di β -lattamasi.

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%)**

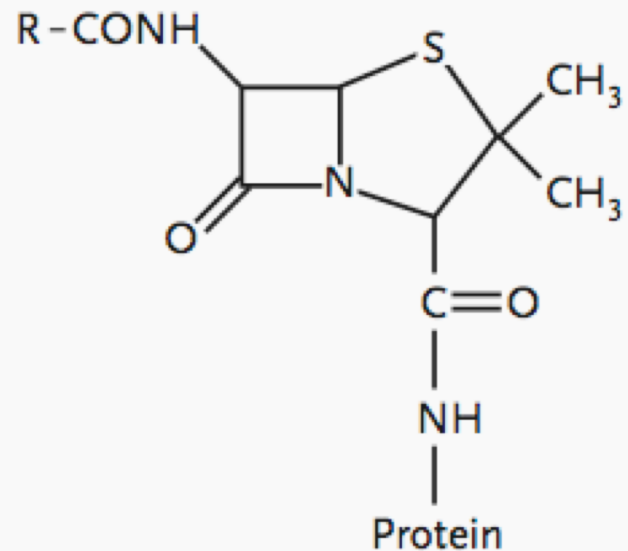


Penicillin

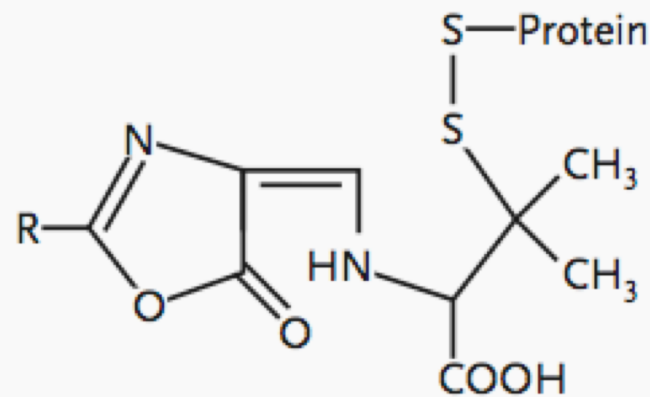


D-benzilpenicilloil derivato di una proteina tissutale: *antigene completo*

Penicilloyl Major Determinant



Penicillanyl Minor Determinant



Penicillenate Minor Determinant

Reazioni allergiche

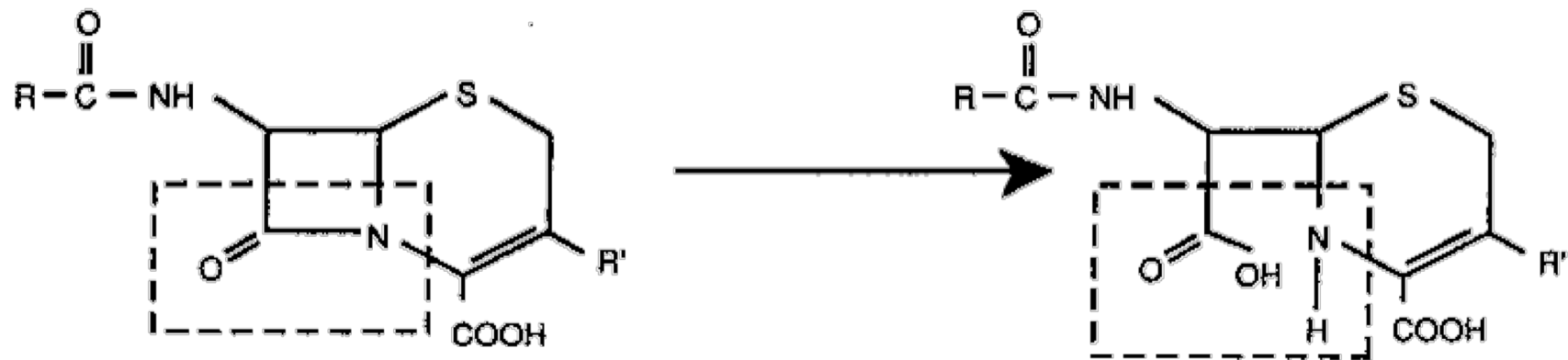
- Eruzioni maculopapulari
 - Possono insorgere fino a tre settimane dopo la somministrazione
 - Distribuzione variabile - coinvolgimento simmetrico del tronco e delle estremità, spesso interessa i palmi delle mani e le piante dei piedi
 - Si accompagnano spesso a febbre, prurito e eosinofilia
 - Penicillina 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 lo *Cephalosporium acremonium* in Sardegna.
- 1948: lo invia a Sir Howard Florey
- Viene isolata la cefalosporina C

β -lattamasi



Cefalosporine

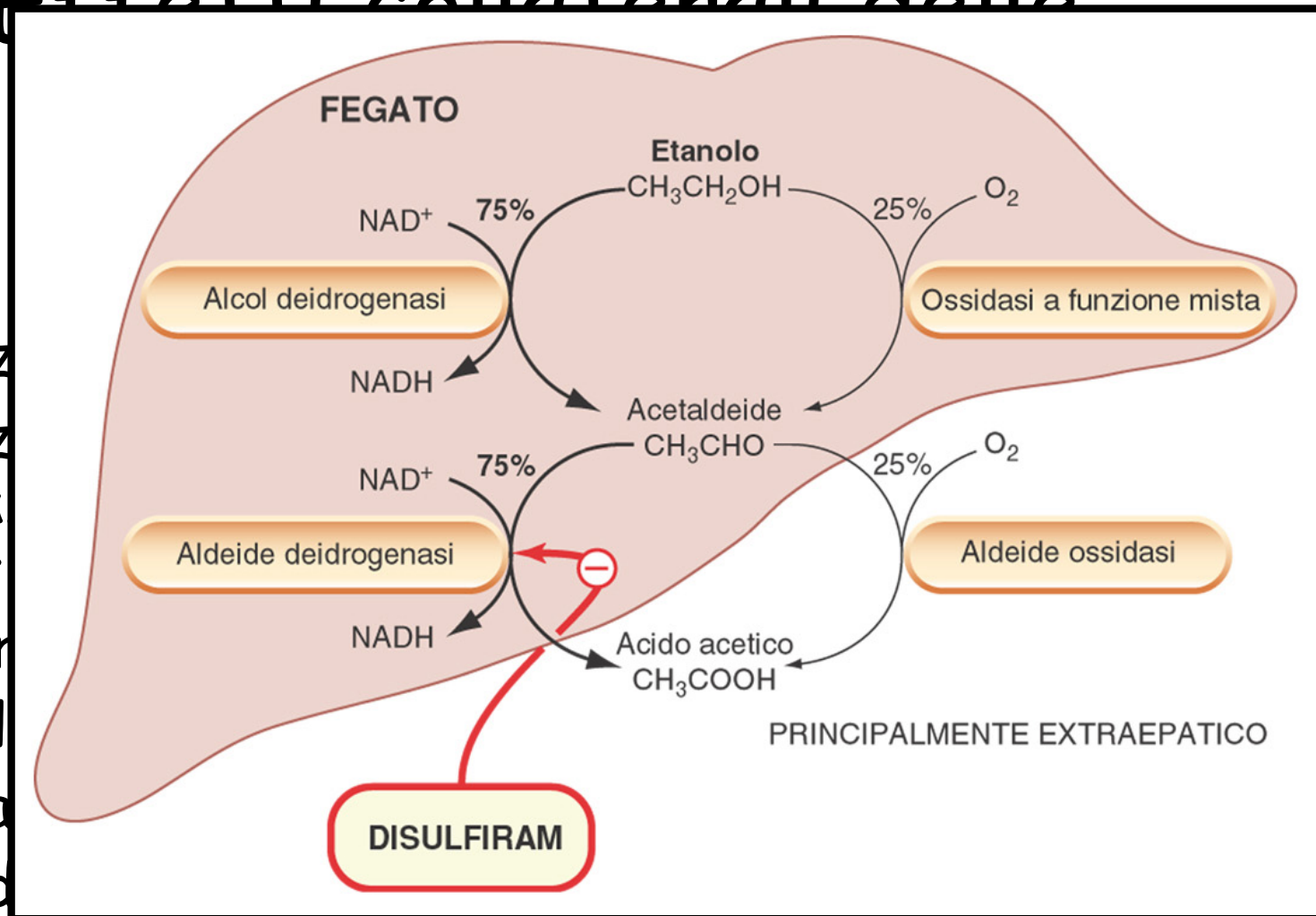
Prima generazione	Cefazolina Cefalexina Cefalotina Cefadroxil Cefradina	Attive contro i cocchi Gram +, <i>E. coli</i> , Klebsielle, Proteus Nella profilassi chirurgica e nella terapia delle infezioni da Gram + in pazienti allergici alla penicillina
Seconda generazione	Cefacloro Cefoxitina Cefuroxima 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

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

Effetti collaterali delle

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



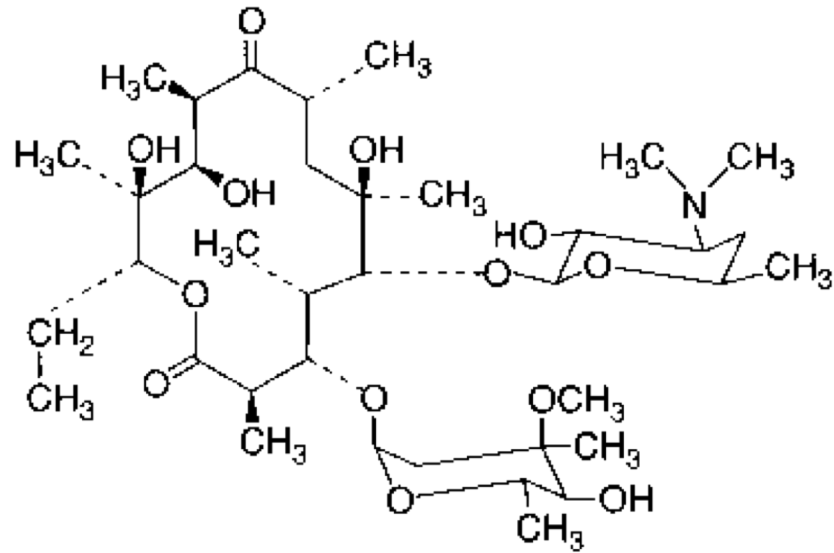
- Reazioni allergiche (anche crociate con penicilline particolarmente frequenti con il cefaclor, orticaria, angioedema, shock anafilattico)
- Anemia emolitica (cefotetan)

Effetti collaterali delle cefalosporine

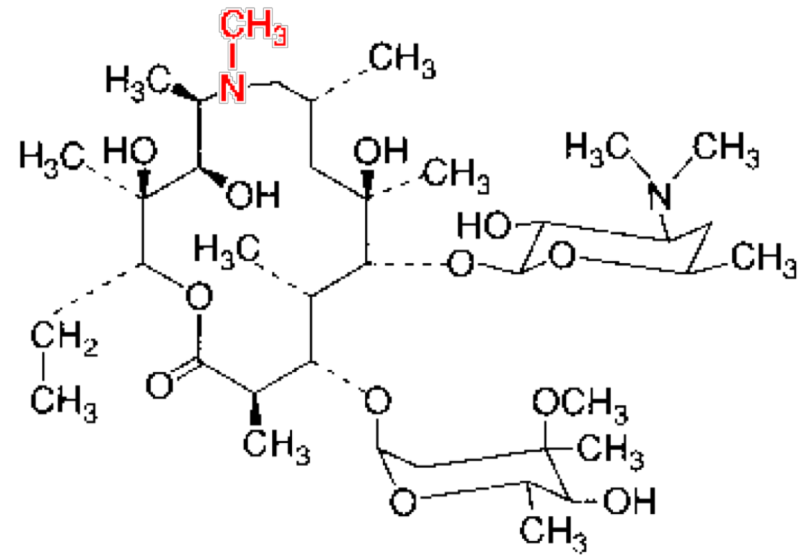
- Dolore in sede d' iniezione e flebiti
- Disfunzioni renali (cefaloridina)
- Alterazioni dell' aggregazione piastrinica e della coagulazione (cefoperazone)
- Effetti "disulfiram like" (cefamandolo, cefotetan, cefoperazone)
- Pseudolitiasi biliare (ceftriaxone)
- Diarrea da antibiotici (cefoperazone)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

Macrolidi

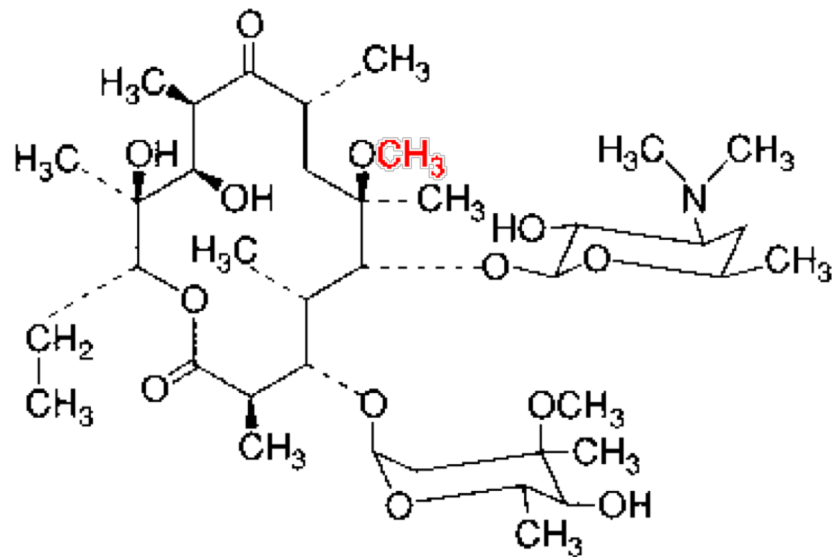
- Eritromicina (1952)
 - Midecamicina (Midecin[®])
 - Roxitromicina (Assoral[®]...)
 - Josamicina (Iosalide[®])
 - Spiramicina (Rovamicina[®]...)
 - Miocamicina (Macroral[®]...)
 - Rokitamicina (Rokital[®]...)
 - Fluritromicina (Flurizik[®]...)
 - **Azitromicina** (Zitromax[®]...)
 - **Claritromicina** (Klacid[®]...)
- ## Ketolidi
- Telitromicina (Ketek[®])



ERITROMICINA

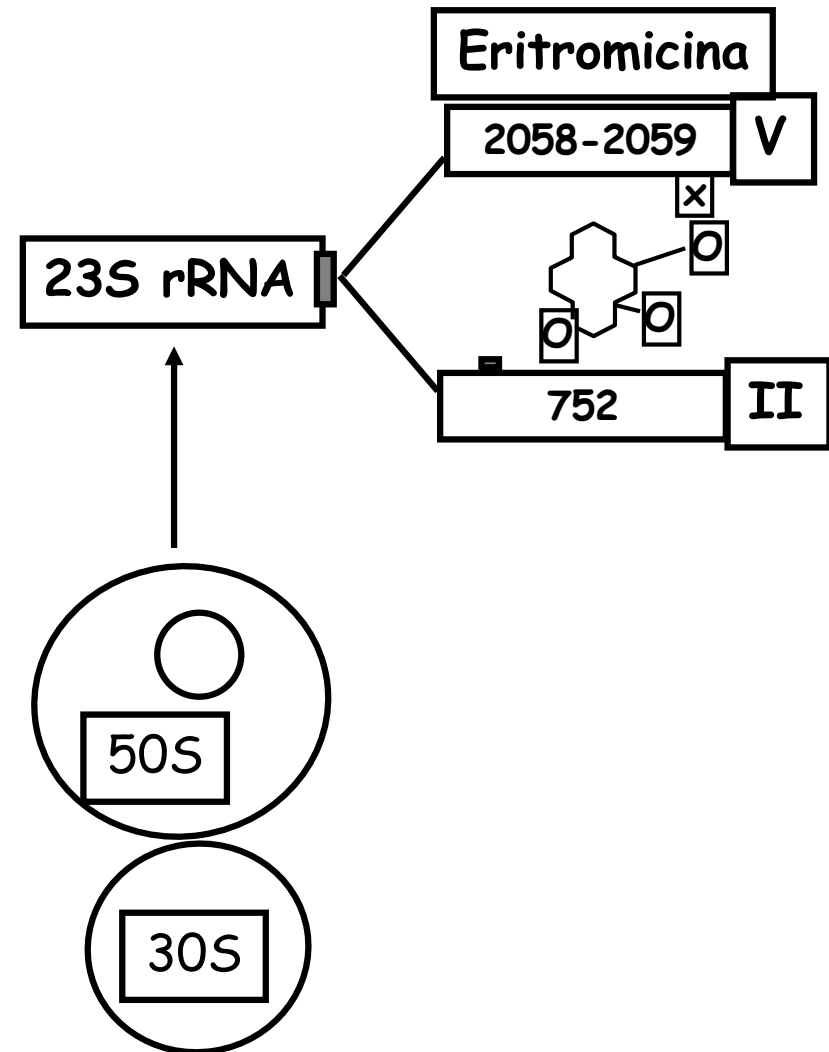
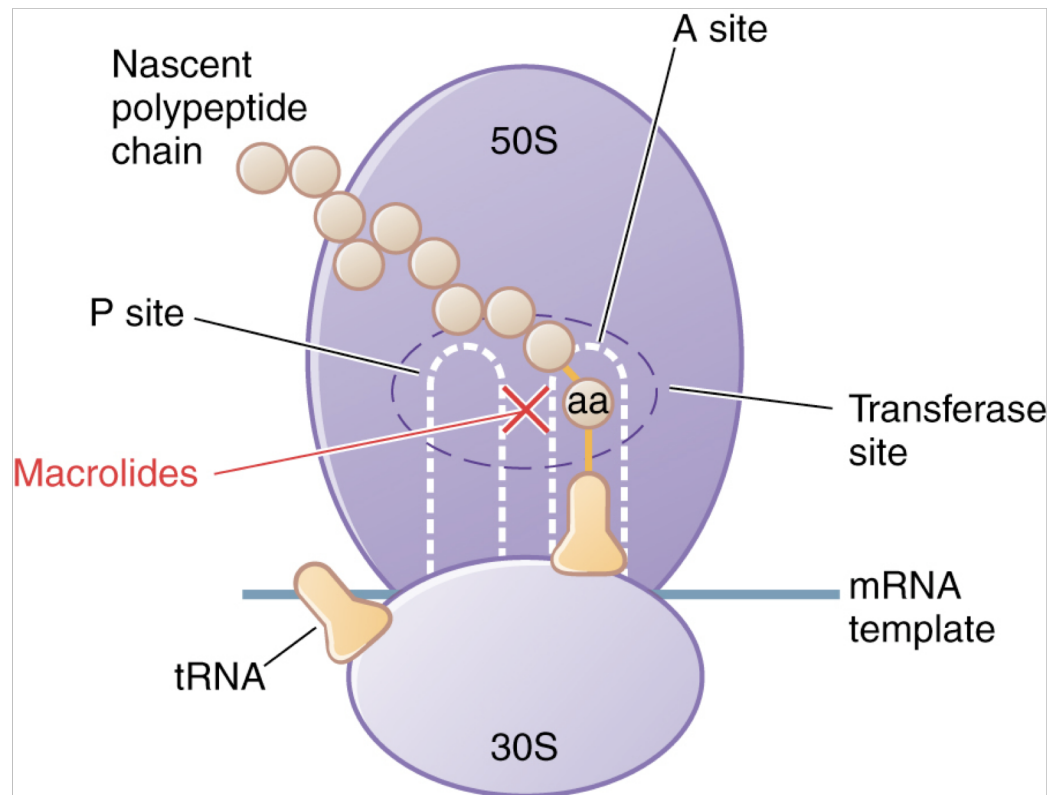


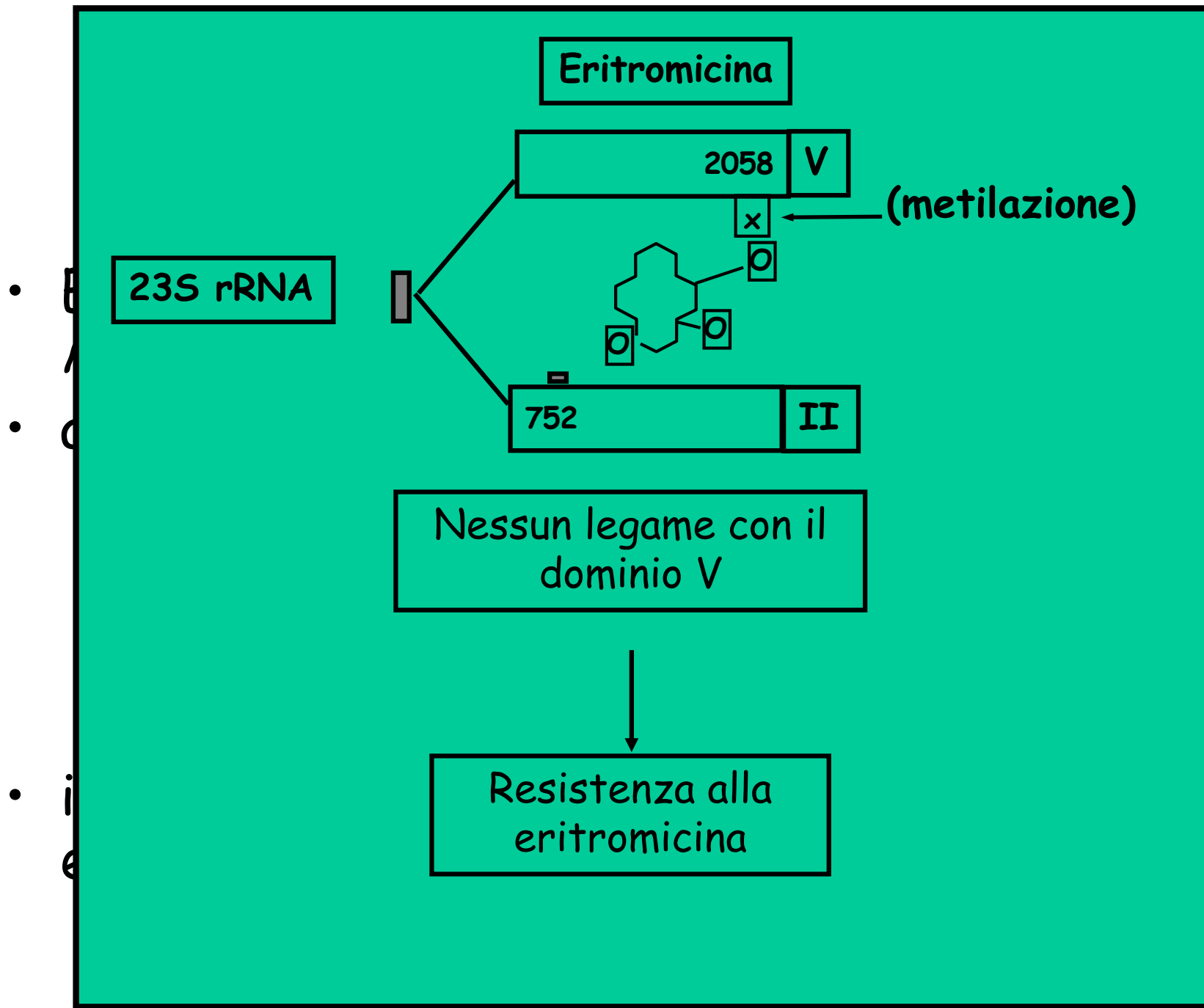
AZITROMICINA
(azalidi)



CLARITROMICINA

Meccanismo d'azione dei macrolidi (e del gruppo MLS)





Macrolidi: spettro di attività

- Cocchi gram positivi
 - *Streptococcus pyogenes*
 - *Streptococcus pneumoniae*
 - *Streptococcus viridans*
 - *Staphylococcus aureus*
- Bacilli gram positivi
 - *Corynebacterium diphtheriae*
- Cocchi gram negativi
 - *Neisseria meningitidis*
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Moraxella catharralis*
- Bacilli gram negativi
 - *Bordetella pertussis*
 - *Legionella pneumophila*
 - *Campylobacter jejuni*
 - *Helicobacter pylori*
 - *Hemophilus influenzae*
- Mycoplasma
 - *Mycoplasma pneumoniae*
- Chlamydiae
 - *Chlamidia trachomatis*
 - *Chlamidia pneumoniae*
- Mycobatteri
 - *Mycobacterium avium*
 - micobateri atipici
 - *Mycobacterium leprae*
- Spirochete
 - *Treponema pallidum*
 - *Borrelia burgdorferi*
- *Toxoplasma gondii*
- *Plasmodium falciparum*

Macrolidi: caratteristiche farmacocinetiche

	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
Biodisponibilità	25%	55%	37%
Picco ematico	0.3-1.9 µg/ml	2.1 µg/ml	0.4 µg/ml
Tessuti/siero	0.5-5	0.5-30	10-150
$t_{\frac{1}{2}}$	2 h	4-5 h	60-70 h
Eliminazione	Epatica	Epatica	Epatica
Modificazione dose in IR	No	No	No
Dose giornaliera	1-2 g/die ogni 6 h	0.5-1 g/die ogni 12 h	500 mg il I° d poi 250 mg

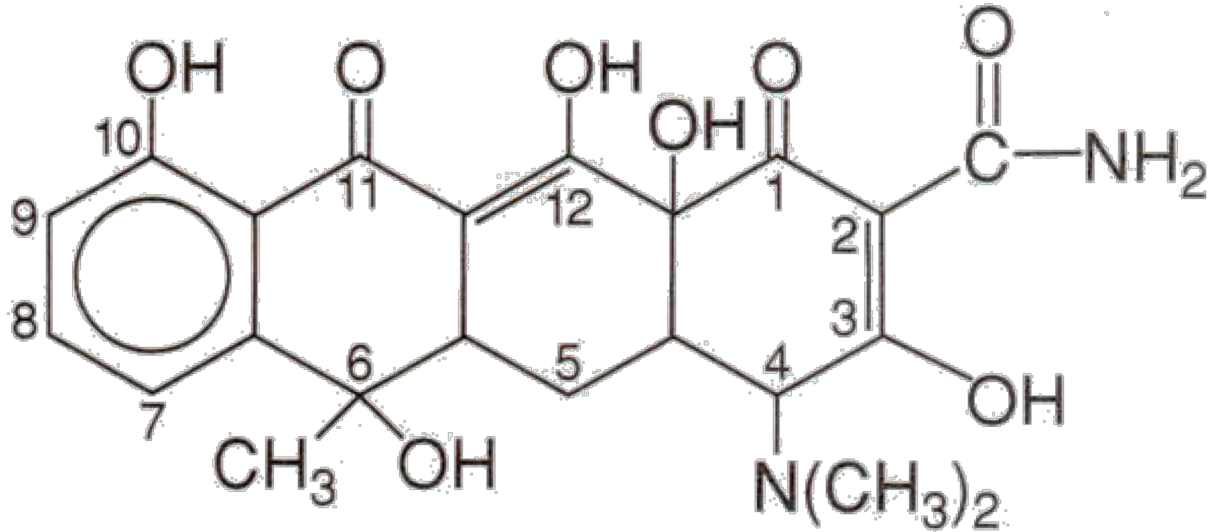
Macrolidi: effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali
- Epatite colestatica
- Nei pazienti con IR, per dosi molto elevate rischio di ototossicità (eritromicina)
- Allungamento dell'intervallo QT e rischio di torsione di punta

- Sono potenti inibitori enzimatici
eritromicina > claritromicina > azitromicina

Aumentano le concentrazioni plasmatiche di:	
Farmaco	Effetto clinico
Statine	Possibile miopatia e rabdomiolisi
Carbamazepina	Sonnolenza, confusione, nausea e vomito, alterazioni della conduzione cardiaca
Ciclosporina	Insufficienza renale
Clozapina	Sonnolenza, disorientamento, nistagmo, incontinenza vescicale e rettale
Digossina	Nausea, vomito, aritmie
Diisopiramide	Prolungamento dell' intervallo QT
Felodipina	Ipotensione, tachicardia, edema, vampate di calore
Teofillina	Fibrillazione ventricolare
Triazolam	Alterazioni psicomotorie e amnesia
Warfarina	Ecchimosi, ematuria

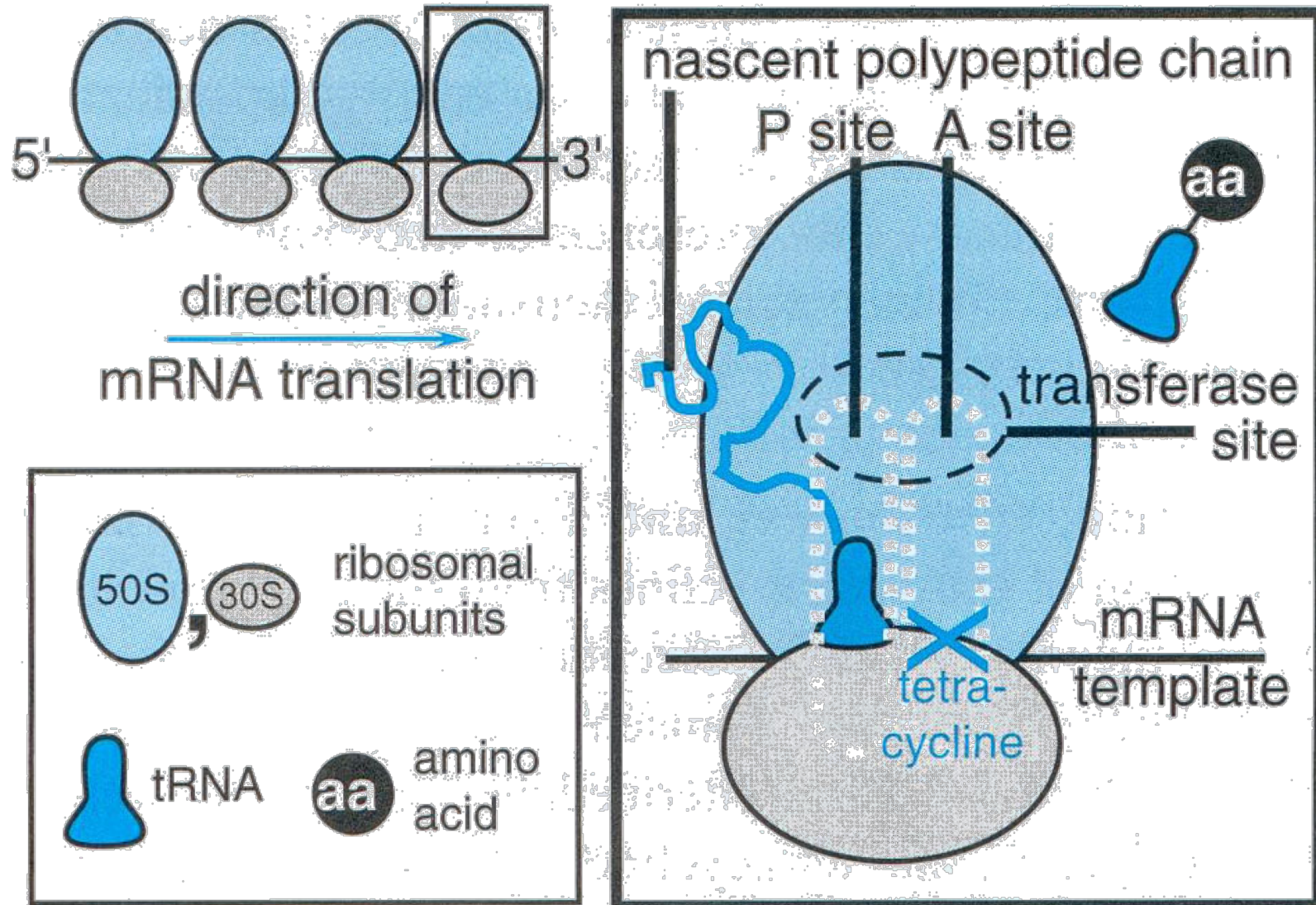
Tetracicline e glicilglicine



tetraciclina

Congeneri	Sostituenti	Posizione
Doxiciclina	-OH, -H, -CH ₃ , -H	5, 6
Minociclina	-H, -H, -N(CH ₃) ₂	6, 7
Tigeciclina	Capostipite delle glicilglicine, derivati delle tetracicline, attivo anche su molti germi tetraciclinici resistenti	

Meccanismo d'azione delle tetracicline



Resistenza alle tetracicline

- È quasi sempre crociata tra i diversi farmaci
- Meccanismi di resistenza:
 1. Inattivazione enzimatica
 2. Ridotto accumulo di farmaco per un ridotto ingresso o **aumentato efflusso**
 3. Alterato legame con il ribosoma per la presenza di proteine di protezione

Spettro di attività

- (Batteri Gram+)
- (Batteri Gram-)
- Mycoplasma
- Chlamidia
- *Borrelia burgdorferi*
- *Treponema pallidum*
- Ricketsie

Parametri farmacocinetici delle tetracicline

Farmaco	Assorbimento orale (%)	Distribuzione	T _½	Escrezione	Dosaggio
Tetraciclina	75*	Ottima	6-11	renale	0.5-1 g ogni 6-12 h
Minociclina	90-100	Ottima	11-23	epatica	I° somm. 200 mg, poi 100 mg ogni 12 h
Doxiciclina	90-100	Ottima	12-22	epatica	100 mg ogni 12 h il primo giorno, poi 100 mg/die

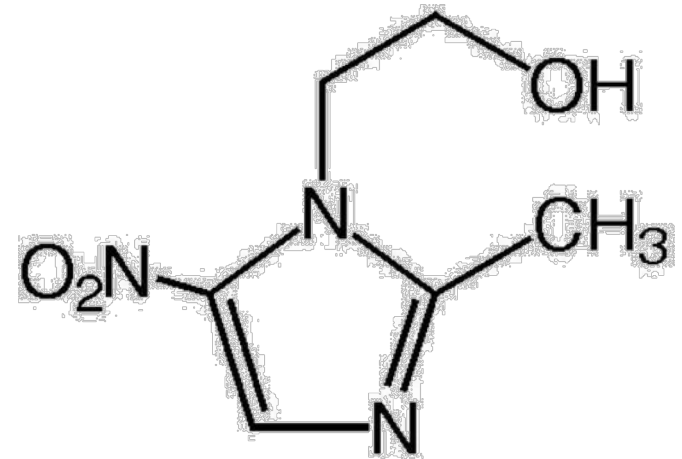
*: l'assorbimento viene ridotto dalla presenza di cibo

Tetracicline: effetti collaterali

- Disturbi gastrointestinali
- Fotosensitività (doxiciclina)
- Epatotossicità (in gravidanza)
- Tossicità renale
- Colorazione dei denti
- Tossicità vestibolare: vertigini, atassia, nausea e vomito (minociclina)
- Reazioni allergiche (epatite autoimmune con comparsa di lupus, minociclina)
- Colite pseudomembranosa



Metronidazolo



- Forma composti citotossici accettando elettroni sul nitro gruppo
- Spettro antibatterico: batteri anaerobi (*C. difficile*) e parassiti (*T. vaginalis*, *E. histolytica*, *G. lamblia*)
- Biodisponibilità orale 100%, distribuzione ottima (inclusi CSF, osso, ascessi, metabolismo epatico)
- Posologia: 250-750 mg ogni 8 ore p.o.

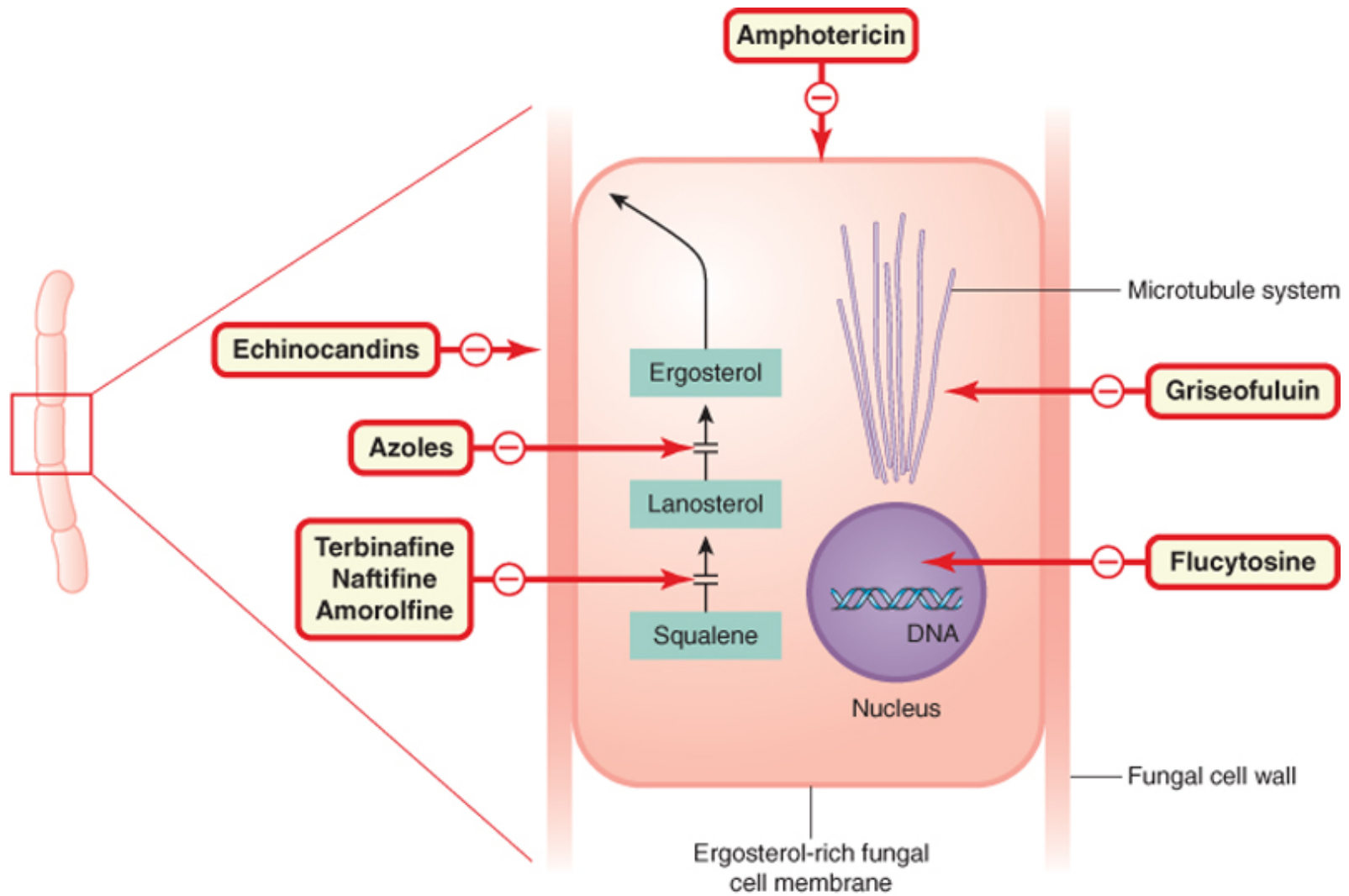
Metronidazolo

- Indicazioni:
 - Infezioni da *C. difficile* e altri anaerobi (ascessi)
 - Infezione da tricomonas e altri parassiti
- Tossicità:
 - reazioni disulfiram-like
 - Disturbi G.I:
 - Sapore metallico
 - Colorazione rosso bruna delle urine
 - Vertigini



Farmaci antifungini

- Antibiotici:
 - Polieni: Amphotericin B, **Nistatina**
 - Echinocandins : Caspofungin
 - Altri: Griseofulvin
- Farmaci di sintesi
 - Azoli
 - Imidazoles : **Ketoconazole, Miconazole**
 - Triazoles : Fluconazole, **Itraconazole**
 - Antimetaboliti : Flucitosina
 - Allilamine : Terbinafina



Polieni

- Amphotericin B
 - Trattamento delle infezioni sistemiche
- Nistatina
 - Topica

Nistatina

- Macrolide polienico
- Non viene assorbito dalla cute e dalle mucose (azione topica)
- Nelle infezioni da candida della cute, mucose, tratto GI

Meccanismo d'azione

Si lega principalmente all'**ergosterolo**



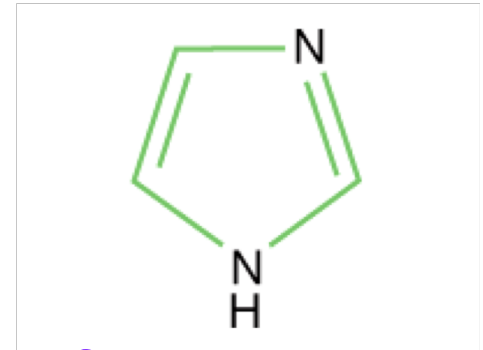
Distrugge l'integrità osmotica della membrana (**forma un canale** attraverso la membrana)

Perdita di K, Mg, zuccheri e metaboliti



Morte cellulare

Azoli

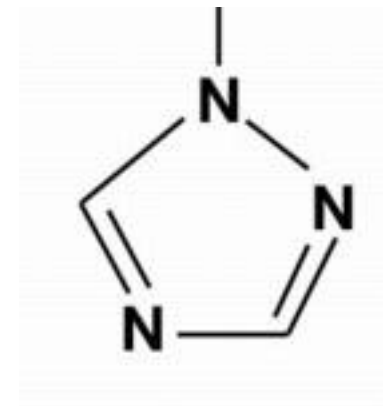


- Imidazoli

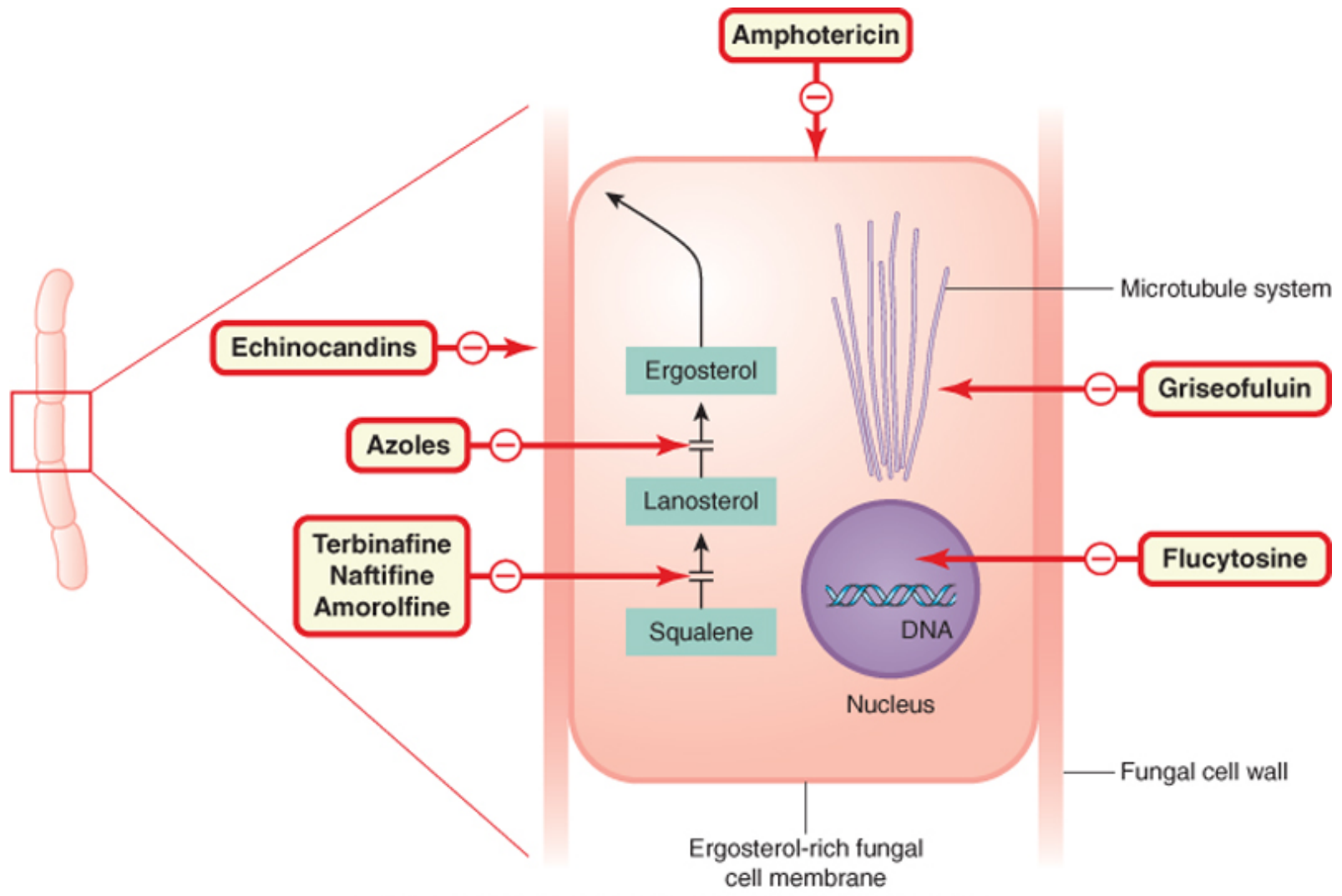
- Contengono un anello azolico con **2 atomi di azoto**
- Ketoconazole, Clotrimazole, Miconazole

- Triazoli

- Contengono **3 atomi di azoto** nell'anello azolico
- Fluconazolo, Itraconazolo



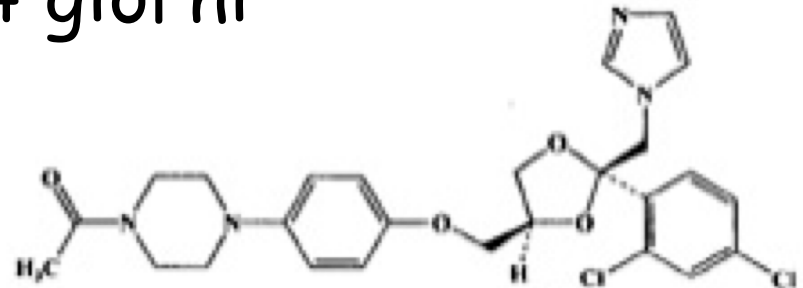
- Nella terapia topica e sistemica della candidosi orale



Inibiscono la lanosterina 14 α -demetilasi

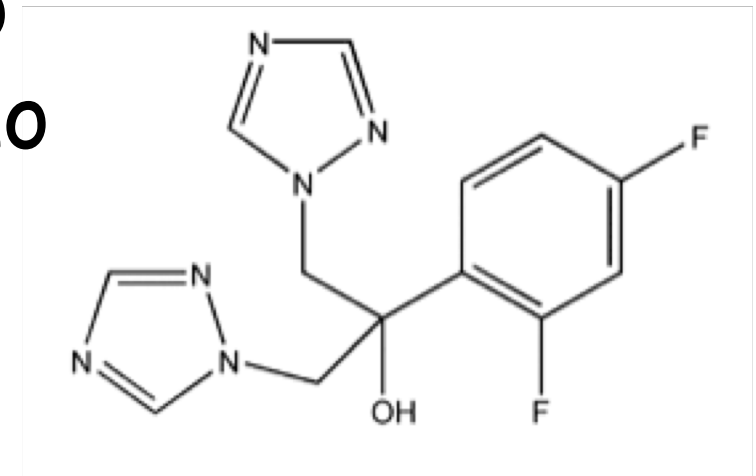
Ketoconazolo

- Il primo azolo utilizzato nelle infezioni sistemiche
- Tossicità epatica anche grave
- Disturbi gastrointestinali e prurito
- A dosaggi elevati inibizione della sintesi dei glucocorticoidi e del testosterone
- Potente inibitore enzimatico
- 2 cpr da 200 mg x 7 - 14 giorni



Fluconazolo

- Somministrazione orale e endovenosa
- Diffusione buona (compreso il fluido cerebrospinale e fluidi oculari, saliva, pelle, unghie)
- Emivita \approx 25 ore
- 2 cps da 100 mg il primo giorno, poi 1 cps al giorno per 7-14 giorni

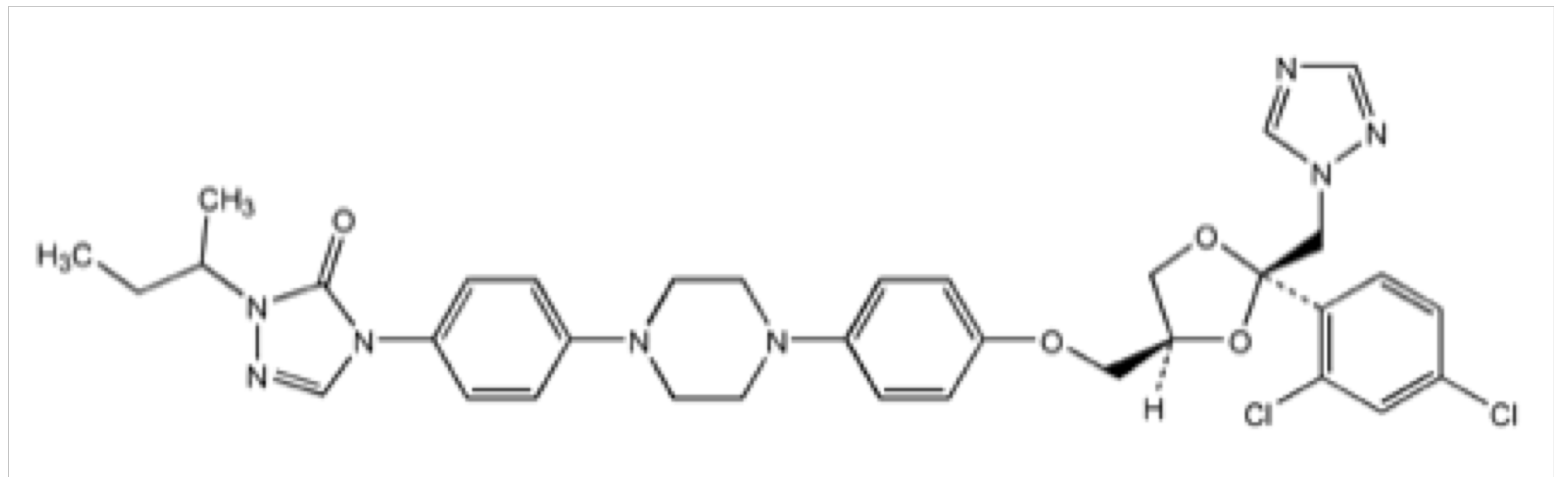


Effetti collaterali

- Rari
- Reazioni allergiche (lesioni cutanee esfoliative in pazienti con AIDS), trombocitopenia, alopecia

Itraconazole

- 1 -2 cps al giorno per 7 - 14 giorni



Miconazole

- *Gel orale*, 4 applicazioni al giorno per 7 - 14 giorni
- 1 cps 3 x al giorno per 7 - 14 giorni

