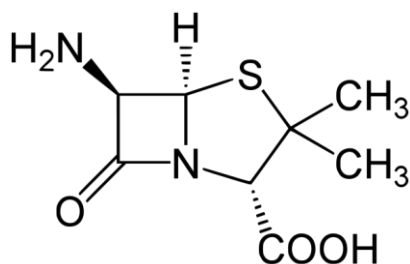


[Back](#)

PENICILLINE

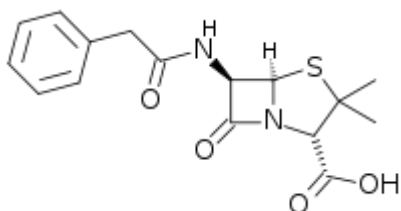
Le penicilline sono antibiotici appartenenti alla famiglia delle beta lattamine, insieme alle cefalosporine e i monobattami; le beta lattamine sono caratterizzate dall'anello centrale β lattamico a quattro atomi e rappresentano gli antibiotici più impiegati, più diversificati e meno tossici.

Le penicilline si distinguono, in base all'origine, in penicilline naturali "estrattive" derivate da *Penicillium chrysogenum* e penicilline semisintetiche ottenute per sintesi chimica a partire dall'acido 6-aminopenicillanico (6-APA). Tale acido di per sé ha un'attività antibatterica molto scarsa ed è costituito da due aminoacidi (cisteina e valina) fusi in un anello beta lattamico-tiazolidinico. La natura delle sostituzioni in C6 nella catena laterale influenza lo spettro (resistenza all'idrolisi), l'intensità della attività antibatterica e la farmacocinetica. L'esterificazione in posizione 3 delle amidinopenicilline dà origine a pro farmaci con migliore assorbibilità per via gastroenterica.

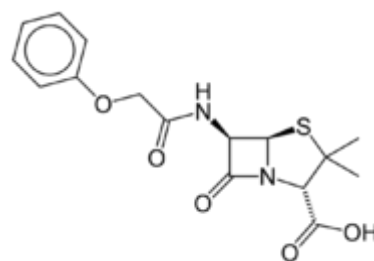


Acido-6- aminopenicillanico, nucleo centrale delle penicilline

PENICILLINE NATURALI:



Penicillina G, Benzilpenicillina



Penicillina V, Fenossimetilpenicillina

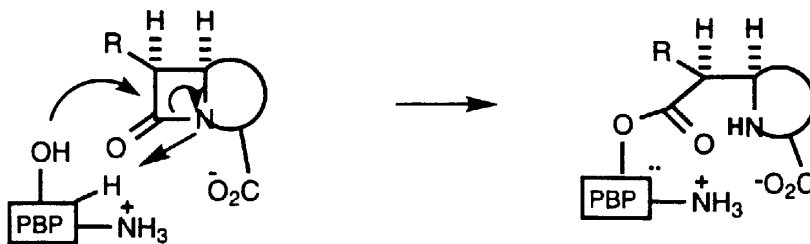
PENICILLINE SEMISINTETICHE:

ISOSSAZOLIL-PENICILLINE	Oxacillina, Cloxacillina, Dicloxacillina, Flucloxacillina, Nafcillina
AMINOPENICILLINE	Amoxicillina, Ampicillina e pro farmaci: Bacampicillina, Pivampicillina, Metampicillina, Etacillina, Talampicillina
AMIDINOPENICILLINE	Mecillinam, Pivmecillinam
CARBOSSI- E UREIDOPENICILLINE	Ticarcillina, Piperacillina, Mezlocillina

Meccanismo d'azione

Le penicilline 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 penicillina 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. La transpeptidasi viene acilata dalla penicillina sull'ossidrile del residuo di Serina con conseguente formazione di penicilloil-enzima inattivo e relativa scissione del legame -CO-NH- dell'anello β -lattamico.



Struttura Peptidoglicano

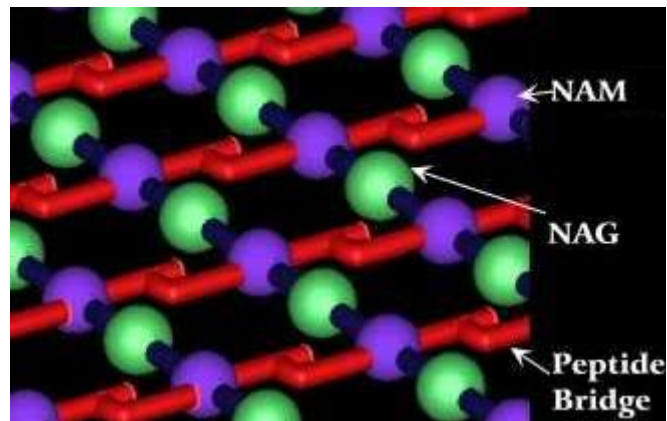
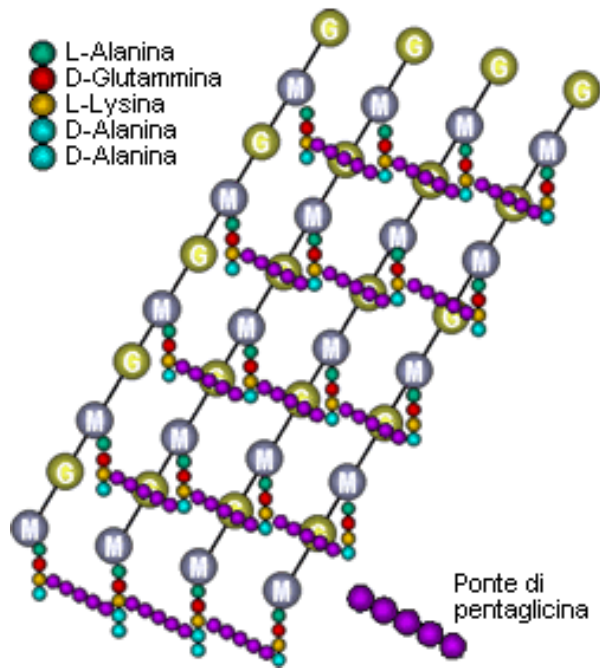


FIGURA Il peptidoglicano è composto da uno scheletro di due aminozuccheri che si alternano: N-acetilglucosamina (NAG) e acido N-acilmuramico (NAM) uniti, mediante legame $\beta 1 \rightarrow$ glucosidico, ad una catena di quattro aminoacidi, inoltre, un peptide a ponte collega le catene peptidiche.

Spettro antibatterico

Dalle penicilline naturali a quelle di semisintesi lo spettro antibatterico si estende. Un ulteriore ampliamento è portato dall'associazione con inibitori di beta lattamasi. La **penicillina G** ha uno spettro che comprende le spirochete (*Treponema pallidum*, *Borrelia* e *Leptospira*), gli streptococchi (di gruppo A e B, *Streptococcus pneumoniae*), gli enterococchi, stafilococchi, la maggior parte delle neisserie (*Neisseria meningitidis* e *gonorrhoeae*), alcuni bacilli Gram positivi (*Porphyromonas* e *Prevotella* spp., *Actinomices* e *Fusobacterium*), *Clostridium* spp. (eccetto *C. difficile*). Tuttavia la resistenza alla penicillina G è molto diffusa tra gli stafilococchi, sta aumentando tra i gonococchi, gli enterococchi, i pneumococchi e sta emergendo tra i meningococchi. Lo spettro dell'**ampicillina** si estende ad alcuni batteri Gram negativi; è attiva contro alcuni ceppi di *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *H. influenzae*. Il frequente sviluppo di una resistenza a questo antibiotico ne ha ridotto il valore terapeutico in alcune situazioni. Per esempio più dell'80% dei ceppi di *E. coli* e *P. mirabilis* risulta resistente, così come dal 10 al 30% dei ceppi di *H. influenzae*.

Le **penicilline penicillasi-resistenti** vengono usate solamente per il trattamento delle infezioni stafilococciche e sono farmaci di scelta nelle infezioni sistemiche o profonde da germi sensibili. Sfortunatamente, in media circa il 30% dei ceppi di *S.aureus* sono resistenti a questi agenti (meticillino-resistenti). Lo spettro antibatterico di questi farmaci comprende anche la maggior parte dei batteri Gram positivi sensibili alla penicillina G.

Lo spettro delle **penicilline anti-Pseudomonas** comprende i batteri sensibili all'ampicillina e altri bacilli Gram negativi enterici diversi da *Pseudomonas*. Per esempio, la piperacillina è attiva contro molti *Proteus* indolo positivi, *Enterobacter*, *Providencia*, *Klebsiella* e *Serratia* spp. Tuttavia, la sensibilità di queste penicilline alle beta lattamasi limita notevolmente la loro utilità come terapia empirica di fronte al sospetto di infezioni causate da microrganismi Gram negativi enterici.

La terapia dovrebbe essere guidata da prove batteriologiche.



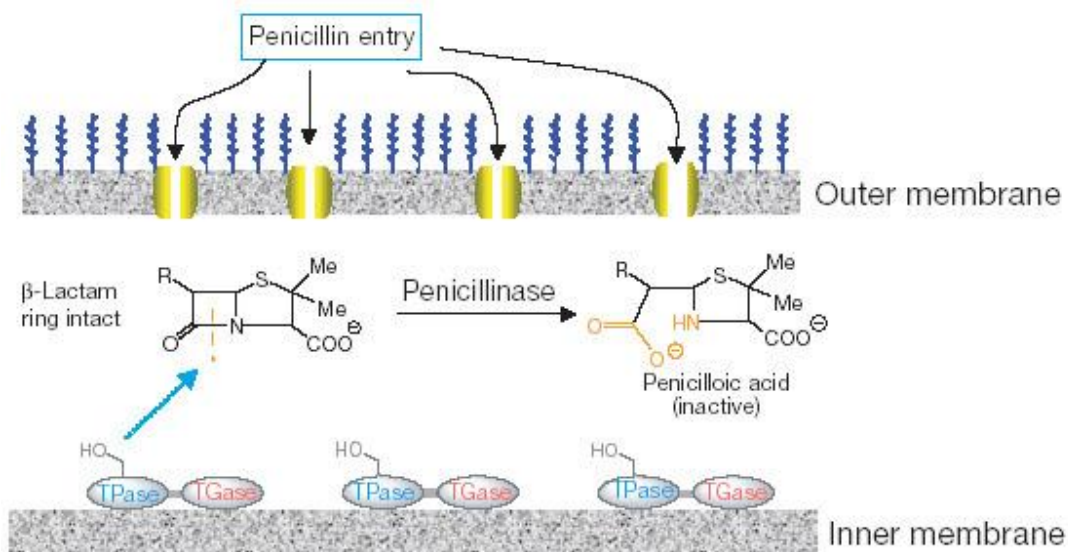
Resistenza batterica

Ceppi batterici da sempre sensibili alle penicilline oggi hanno sviluppato efficaci meccanismi di resistenza a causa della frequente e prolungata esposizione agli antibiotici. Infatti, le popolazioni batteriche resistenti prosperano in caso di elevato uso di antimicrobici poiché godono di un vantaggio selettivo rispetto alle popolazioni suscettibili.

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

- 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 teoici (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.

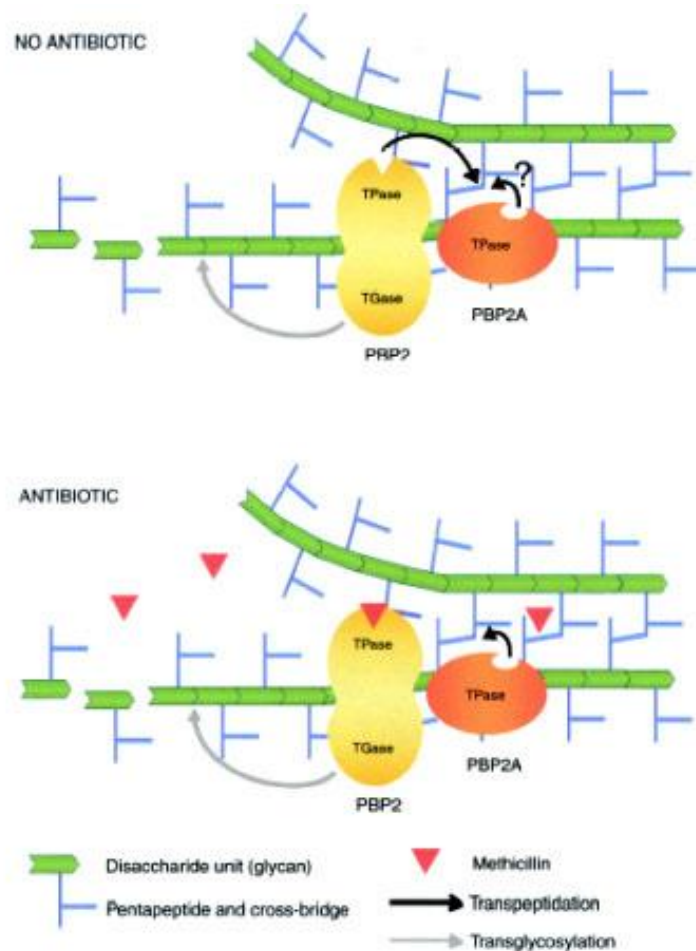


- Modificazione o impermeabilità delle porine di membrana.

Nei batteri Gram negativi la permeabilità a sostanze 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.

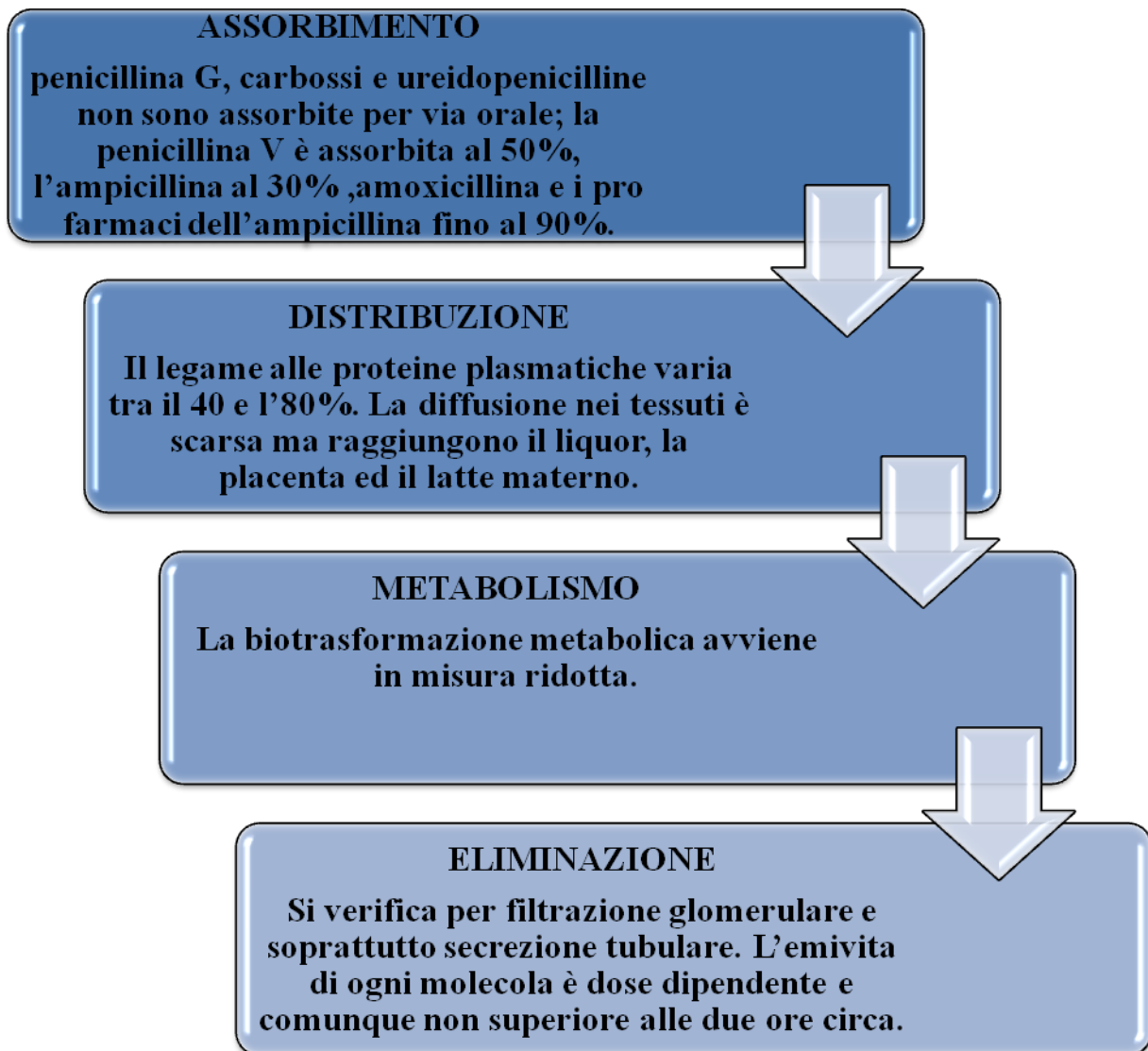
- **Alterazioni qualitative e quantitative del bersaglio.**

La modifica per mutazione di una PBP comporta perdita di affinità per le penicilline 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 penicilline sono variabili:



Effetti indesiderati

Le penicilline 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;
- nevriti con infusione di soluzioni ipertoniche;
- trombosì venosa per infusione ev prolungata;
- intolleranza gastroenterica di tipo dose-dipendente dopo somministrazione orale.
- turbe elettrolitiche;
- encefalopatia metabolica con convulsioni da ipernatremia e ipokaliemia in presenza di insufficienza renale;
- meningiti, segni di encefalopatia;
- anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, turbe della coagulazione (diatesi emorragica) di origine piastrinica in seguito a trattamenti prolungati ad alte dosi e in presenza di insufficienza renale.
- reazioni Herxheimer in fase di trattamento iniziale di sifilide consistenti nell'accentuazione di eruzioni cutanee già esistenti, delle adenopatie, degli accessi febbrili.
- ischemia cerebrale per embolia dei cristalli di procaina (sindrome di Hoigny) che si manifesta con breve malore reversibile.
- reazioni epatiche (colestasi) con penicilline antistafilococciche; rischio di ittero nucleare nei lattanti per competizione con la bilirubina nella fissazione alle proteine.
- esantema, orticaria, sindrome di Quincke, shock anafilattico.
- eruzioni cutanee maculopapulari caratteristiche delle amino penicilline.
- reazioni allergiche di tipo I: IgE dipendenti e sensibilizzanti basofili e mastociti che si manifestano con orticaria e crisi di asma;
- reazioni di tipo II citolitiche da IgG e IgM che provocano leucopenia, neutropenia e anemie emolitiche reversibili;
- reazioni di tipo III dovute alla formazione di immunocomplessi circolanti e depositati sulla parete dei vasi che determinano vasculiti, glomeruliti, nefriti interstiziali, malattie da siero, artralgie, lupus eritematoso disseminato iatrogeno. Le reazioni immediate (shock anafilattico) si osservano entro 30 minuti dalla somministrazione nei soggetti già sensibilizzati.
- sovra infezioni sostenute da *Pseudomonas*, *Klebsiella*, enterococchi e tutti quei germi resistenti all'antibiotico che trovano la flora saprofitica normale annientata.
- fenomeno di Reilly, conseguente alla lisi batterica, è la manifestazione della endotossinemia che si verifica in corso di trattamento di setticemie.

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:

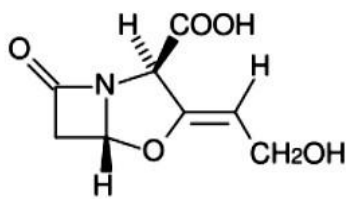
- aminoglicosidi (ma non nella stessa soluzione poiché l'aminoside sarebbe inattivato dalla penicillina): i betalattamici facilitano l'ingresso dell'antibiotico nella cellula (permeabilizzazione);
- fosfomicina: sinergismo nel contrastare infezioni stafilococciche;
- inibitori delle beta lattamasi: si ottiene l'allargamento dello spettro antibatterico grazie alla inibizione irreversibile degli enzimi in grado di idrolizzare gli antibiotici;
- polimixine: per il trattamento di infezioni urinarie;
- glicopeptidi: per infezioni sostenute da germi meticillino resistenti;
- acido fusidico: per sinergismo nel meccanismo d'azione;
- probenecid: per ottenere un prolungamento dell'emivita della penicillina;
- sulfinpirazone: ridotta escrezione delle penicilline;
- claritromicina o nitroimidazoli: nell'eradicazione di *H. pylori*;
- cotrimossazolo: per infezioni da *Listeria*;

Associazioni da Evitare:

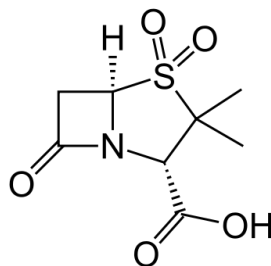
- cloramfenicolo o tetracicline: antagonismo;
- antiacidi: si riduce l'assorbimento gastroenterico dei pro farmaci dell'ampicillina;
- allopurinolo: aumenta il rischio di eruzioni cutanee;
- griseofulvina e penicillamina: aumenta il rischio di fenomeni allergici;
- ciclosporina: per ridotta eliminazione aumentano i tassi sierici di ciclosporina e la tossicità;
- neomicina: si verifica ridotto assorbimento orale della penicillina V;
- cloroquina: inibizione del riassorbimento gastrointestinale delle amino penicilline;
- anticoagulanti: l'INR risulta influenzato dalla cosomministrazione;
- miorilassanti: aumento degli effetti non depolarizzanti del suxametonio;

Inibitori delle beta lattamasi

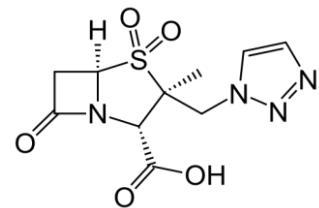
Acido clavulanico, Sulbactam e Tazobactam sono inibitori irreversibili delle beta lattamasi a struttura beta lattamica (penemi, oxapenemi, carbapenemi), di origine estrattiva (*Streptomyces*) o semisintetica. L'associazione di tali molecole con le penicilline sensibili all'idrolisi enzimatica (amidinopenicilline, ureidopenicilline, ticarcillina) amplia notevolmente lo spettro di attività e, quindi, le indicazioni cliniche. Agiscono da "substrato suicida" sostituendosi alle beta lattamine nel legare l'enzima grazie alla forte analogia strutturale. Il legame all'enzima reso inattivo è covalente ed irreversibile. Restano critiche le situazioni in cui vi è una superproduzione di beta lattamasi che supera la capacità di inibizione del composto; impermeabilità batterica per riduzione o assenza di porine, presenza di beta lattamasi mutanti resistenti agli inibitori. I profili farmacocinetici e gli effetti indesiderati sono comuni a quelli delle altre beta lattamine.



Acido Clavulanico



Sulbactam



Tazobactam

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

Tra le penicilline, alcune sono utilizzabili esclusivamente per somministrazione parenterale poiché sarebbero idrolizzate nell'ambiente acido dello stomaco, si tratta penicillina G e sue forme retard (procaina, benzatina), carbossipenicilline, ureidopenicilline, sulfossipenicilline, amidinocilline, temocillina che si presentano sotto forma di polvere di Sali idrosolubili sodico, disodico e potassico dosate in U.I.

Per somministrazione esclusivamente orale disponiamo di capsule e compresse, bustine e polveri per soluzioni a base di penicillina V, dicloxacillina, bacampacillina, pivampicillina, etacillina.

Possono essere assunte sia per via orale sia parenterale ampicillina, amoxicillina, oxacillina, flucloxacillina, oxacillina, dicloxacillina.

Per uso locale disponiamo di colliri contenenti meticillina e ampicillina.

E' consigliabile assumere lontano dai pasti, poiché gli alimenti ne ostacolerebbero l'assorbimento, ampicillina, etacillina, penicillina V e penicilline antistafilococciche; durante i pasti, al fine di migliorare la tolleranza gastrica; amoxicillina/ac. Clavulanico; indipendentemente dai pasti, poiché la biodisponibilità non è influenzata dal cibo, amoxicillina e pivmecillinam.

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

PENICILLINA G	Fl im, sale potassico
CLOXACILLINA	Fl im e ev, sale sodico
FLUCLOXACILLINA	Cpr, fl im e ev. Evercid, Faifloc, Fareclox
AMOXICILLINA	Cpr, polv per sosp orale, cps, cpr orodisp, fl im e ev. Amoxina, Mopen, Oralmox, Velamox, Zimox.
AMOXICILLINA+ AC. CLAVULANICO	Cpr, bs, scir., fl. Abba, Anival, Aklav, Agmentin, Clavulin, Neoduplamox, Servamox.
AMPICILLINA	Cpr, cps, fl, coll. Amplital, Ampilux.
BACAMPICILLINA	Cpr. Bacasint.
TICARCILLINA+ AC. CLAVULANICO	Fl. Timentin
PIPERACILLINA	Fl, anche + tazobactam. Tazocin.