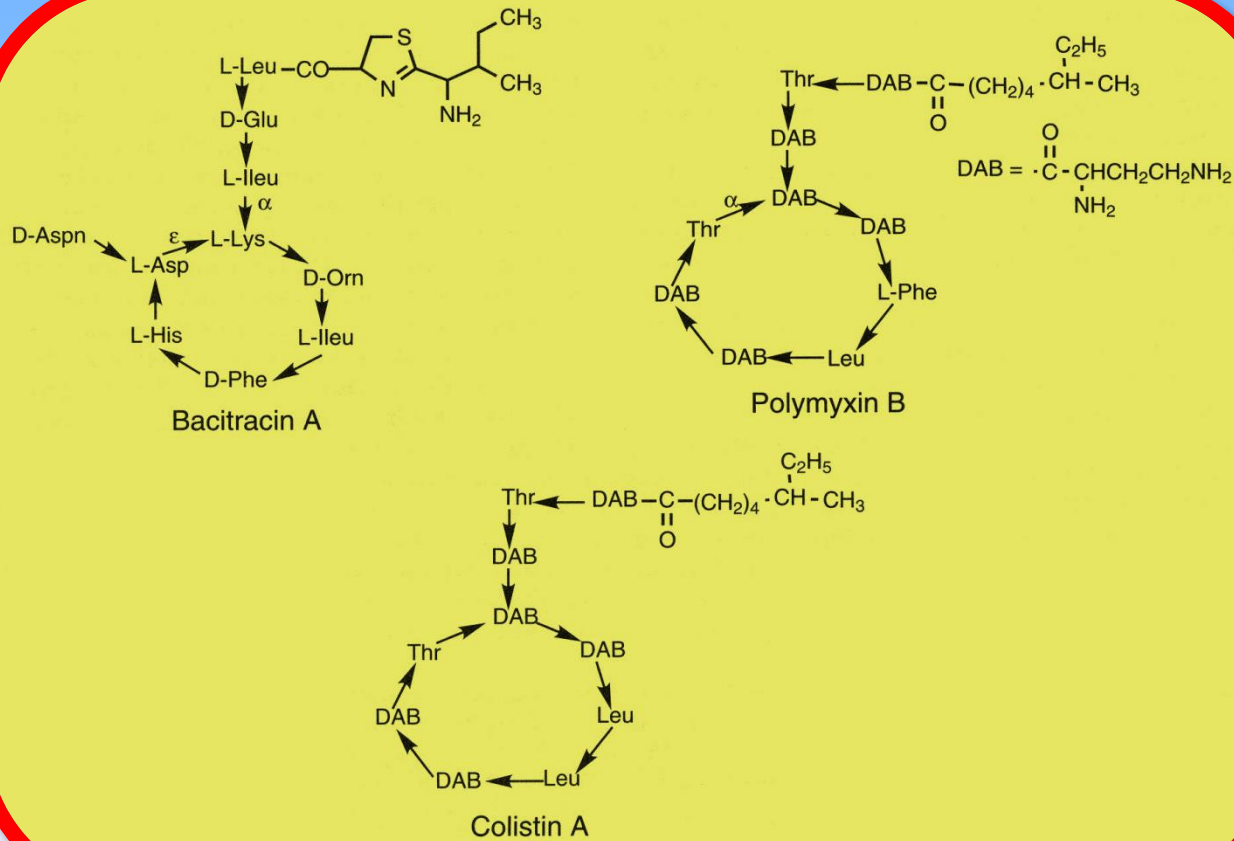


POLIPEPTIDI CICLICI

Gli antibiotici polipeptidici, isolati da ceppi batterici del genere *Bacillus*, sono farmaci costituiti da diversi aminoacidi parzialmente ciclicizzati e da un profilo farmacotossicologico molto eterogeneo, di uso clinico limitato.

I più importanti composti del gruppo sono **bacitracina**, **polimixina B** e **polimixina E** o **colistina**. Gli ultimi due farmaci costituiscono a loro volta il sottogruppo dei **peptolitici** o **polipeptidi ciclici**

Struttura chimica degli antibiotici polipeptidici



BACITRACINA

Isolata nel 1943 da colture di *Bacillus subtilis* var. *licheniformis*, di uso esclusivamente topico, è un polipeptide ad elevato peso molecolare (1411D), contenente legami amidici, costituito da una miscela di varie componenti (da 5 a 10). Macroscopicamente si presenta in polvere di colore bianco-gialla, molto igroscopica, solubile in acqua, stabile in soluzione. La *bacitracina A* è il principale componente della miscela ed il maggiore responsabile dell'attività antimicrobica.

BACITRACINA

Meccanismo di azione

La bacitracina presenta un'attività battericida conseguente all'inibizione della sintesi della parete batterica, per blocco del trasferimento extracitoplasmatico di alcune sub-unità del peptidoglicano. Il farmaco, infatti, complessa direttamente il trasportatore pirofosfatico transmembranale ed impedisce così la reazione di defosforilazione, indispensabile per la sintesi del *cell-wall*.

BACITRACINA

Attività antimicrobica

La bacitracina ha uno spettro antibatterico ristretto a *cocchi* e *bacilli gram-positivi* (in particolare *Streptococcus piogenes*, ma anche *Streptococcus pneumoniae* ed *Enterococcus spp.*), *Treponema pallidum*, *Actinomyces spp.*, *Fusobacterium spp.* e ad alcuni batteri gram-negativi resistenti alle polimixine (*Haemophilus influenzae* e *Neisseria spp.*). Sono resistenti gli enterobatteri, *Pseudomonas spp.*, *Candida spp.* e le nocardie. Sarebbe attiva su *Giardia lamblia*. Molto raro è lo sviluppo di resistenza, in genere di tipo cromosomico; fino ad oggi non sono mai stati segnalati episodi di resistenza crociata con altri antibiotici.

BACITRACINA

Farmacocinetica

La somministrazione parenterale è in genere poco praticata per l'elevata nefrotossicità del farmaco e per la dolorabilità, l'indurimento dei tessuti e la comparsa di petecchie emorragiche nel sito d'iniezione. La bacitracina è utilizzata soprattutto per via orale o per applicazioni topiche nel trattamento di infezioni sensibili a carico di cute e mucose. L'eliminazione avviene quasi totalmente con le feci; le piccole quote assorbite sono escrete con le urine (filtrazione glomerulare) e la bile.

BACITRACINA

Tossicità ed effetti avversi

I rari effetti collaterali segnalati con la somministrazione topica comprendono solo fenomeni di sensibilizzazione. Tali reazioni sono meno frequenti per altri preparati utilizzati localmente. Quando viene usata per via parenterale provoca nefrotossicità analoga a quella delle polimixine, caratterizzata da cilindruria, proteinuria ed ematuria, reversibili all'interruzione del trattamento.

BACITRACINA

Usi clinici

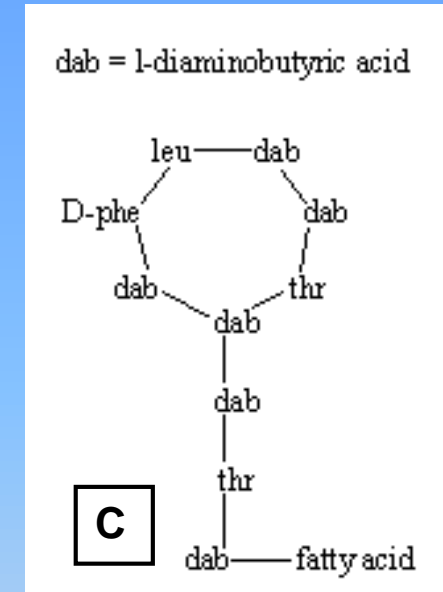
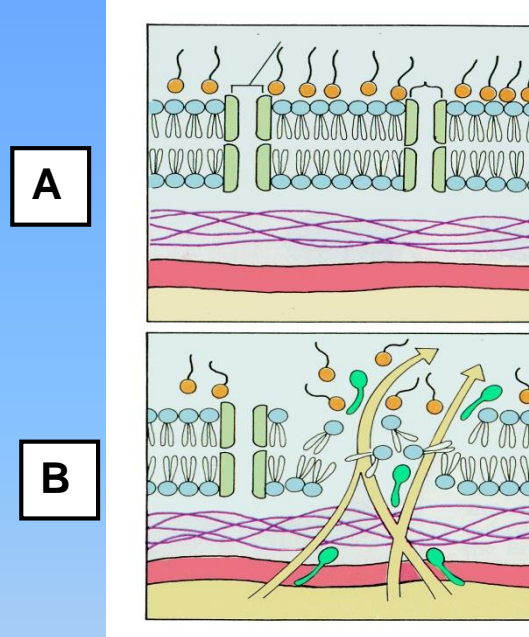
La bacitracina è utilizzata per la profilassi e la terapia di massa di enteriti da *Clostridium* spp. in suinetti, conigli e pollame. Il suo impiego più comune è per applicazione topica nel trattamento di ferite superficiali ed infezioni cutanee, auricolari ed oculari sostenute da microrganismi sensibili, sovente in associazione con altri antibiotici come neomicina e polimixine. In particolare la zinco bacitracina al 5% viene utilizzata in clinica per la enterite enzootica del coniglio.

POLIMIXINE

Le polimixine costituiscono un gruppo di antibiotici basici a struttura polipeptidica ciclica (decapeptidi N-monoacetilati). Sono state descritte per la prima volta negli anni '40 e subito assunsero notevole interesse scientifico in quanto risultavano attive nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa*. Tra le diverse polimixine isolate da ceppi di *Bacillus spp.*, per l'elevata tossicità, hanno trovato utilizzo pratico solo la polimixina B, prodotta dal *Bacillus polymyxa*, e la polimixina E o colistina, isolata dal *Bacillus colistinus*.

Antibiotici che agiscono sulla membrana esterna dei Gram-: Le POLIMIXINE

1. Hanno un meccanismo d'azione analogo a quello dei disinfettanti. Attive verso i Gram-, si legano alla membrana esterna, alterandone le proprietà osmotiche con fuoriuscita di metaboliti.
2. Sono **selettive** perchè hanno molta affinità per i lipidi presenti nella membrana esterna batterica (lipopolisaccaride, fosfatidiletanolamina) e poca per la fosfatidilcolina (presente nella membrana eucariotica ma non in quella batterica).
3. In conseguenza del loro meccanismo d'azione le polimixine sono piuttosto tossiche anche per le cellule eucariotiche ed il loro impiego è limitato ai trattamenti topici.



A) struttura normale della parete dei Gram -

B) distruzione della membrana esterna ad opera delle polimixine

C) Struttura delle polimixine.

Le **polimixine** sono molecole costituite da un peptide ciclico, legato a un polipeptide lineare che termina con una molecola di acido grasso.

La presenza nella molecola di una porzione idrofila e una idrofoba consente a questi antibiotici di inserirsi tra lo strato proteico e quello lipidico alterando la permeabilità della membrana.

POLIMIXINE

Caratteristiche chimico-fisiche

Si presentano macroscopicamente come polveri bianche, cristalline, igroscopiche, solubili in acqua o in soluzione fisiologica, ad elevato peso molecolare (1100 D) e caratterizzate da un'attività surfactante (analoga a quella dimostrata dai detergenti cationici) responsabile dell'azione battericida. La colistina è disponibile come sale solfato per somministrazioni orali e come solfometoato (colistimetato sodico) per uso parenterale. La polimixina B è disponibile sotto forma di solfato per entrambi gli scopi. Le polimixine vengono misurate sia in Unità internazionali (U.I.) che in peso (mg) ovvero 1mg di polimixina B solfato equivale a 10.000 U.I.; colistina solfato 1mg equivale a 30.000 U.I.; colistina metansulfonato 1mg equivale a 12.500 U.I. Le polimixine sono composti a spettro d'azione ristretto ai bacilli Gram negativi ed a ridotta diffusione tessutale. Fortemente nefrotossiche a seguito di somministrazione parenterale, sono impiegate per applicazioni locali su cute e mucose e per via orale, non essendo assorbite in sede gastroenterica, nel trattamento di infezioni intestinali.

POLIMIXINE

Meccanismo d'azione

Le polimixine esercitano una potente e rapida azione battericida sui batteri in fase di moltiplicazione o di quiescenza. Esse si definiscono perturbatori della funzionalità di membrana. In particolare, comportandosi da detergenti cationici tensioattivi basici, interagiscono con i fosfolipidi di membrana inducendo alterazioni morfologiche delle membrane stesse, con incremento della permeabilità e modificazione delle proprietà osmotiche, cui conseguono fuoriuscita di componenti citoplasmatici, nucleotidi e aminoacidi e morte della cellula batterica. Oltre all'azione antibatterica, le polimixine hanno potenziale effetto anti-endotossico dovuto alla capacità di neutralizzare i polisaccaridi batterici, grazie al legame della loro porzione cationica con la porzione anionica dei lipidi delle endotossine, principali responsabili della comparsa di endotossiemia. L'interazione di queste molecole di natura batterica con i macrofagi dell'organismo ospite provoca un massivo rilascio di citochine, tra cui il tumor necrosis factor alpha (TNF- α) e l'interleuchina 5 (IL₅), i cui livelli ematici risultano particolarmente elevati in corso di endotossiemia. Quest'azione può essere sfruttata, somministrando l'antibiotico per via parenterale, nel caso di sepsi e conseguente endotossiemia sviluppate in seguito ad infezione sostenuta da batteri Gram negativi. L'azione antimicrobica delle polimixine è ostacolata dalla presenza di cationi bivalenti (Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺), acidi grassi insaturi, detriti cellulari, essudati purulenti e composti dell'ammonio quaternario.

POLIMIXINE

Spettro antibatterico

Le polimixine presentano uno spettro antibatterico rivolto verso Gram negativi quali *Aerobacter* spp., *E. coli*, *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Pasteurella* spp., *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp. e *Shigella* spp. La maggior parte dei ceppi di *Serratia* spp. e di *Proteus* spp. non risulta sensibile, così come le *Neisserie*, le *Brucelle*, i *Clostridi* e tutti i batteri Gram positivi. La colistina mostra attività sinergica con la rifampicina nei confronti di *Actinobacter baumannii*.

Resistenza batterica

La resistenza acquisita, molto rara, è di tipo cromosomico e può insediarsi come conseguenza di una ridotta permeabilità della membrana cellulare batterica. È stata segnalata resistenza crociata tra la polimixina B e la colistina ma non nei confronti di altri antibiotici.

POLIMIXINE

Farmacocinetica

La polimixina B e la colistina sono scarsamente assorbite in sede intestinale se somministrate per via orale; i loro solfati sono stati impiegati per interventi chirurgici addominali e per il trattamento delle infezioni gastrointestinali. Le polimixine vengono somministrate per via parenterale sotto forma di derivati metansulfonati per ridurre la tossicità e con l'aggiunta di un anestetico locale per diminuirne la dolorabilità nel sito d'iniezione. Dopo somministrazione parenterale sono prontamente assorbite e conseguono livelli ematici terapeuticamente utili; l'emivita plasmatica di questi composti è di 4-6 ore. Si legano alle proteine plasmatiche per il 70-90% e si distribuiscono rapidamente in vari tessuti (cuore, fegato, rene e muscolo scheletrico), mentre non superano la barriera emato-encefalica e diffondono poco nel liquido cefalorachidiano e nelle cavità sierose. L'eliminazione, lenta ed in forma non metabolizzata, avviene per via renale (soprattutto per filtrazione glomerulare) anche a distanza di 2-3 giorni dal termine dei trattamenti. Dopo somministrazione orale l'eliminazione è essenzialmente fecale. Le polimixine, grazie al loro meccanismo d'azione, esercitano effetti sinergici con vari farmaci antimicrobici come i sulfamidici ed il trimetoprim nei confronti di varie *Enterobacteriaceae*, compresi specie di *Proteus* altrimenti resistenti e *P.aeruginosa*. Composti chelanti come l'acido etilendiaminotetracetico (EDTA) e detergenti cationici quali la clorexidina operano sinergicamente con le polimixine nei confronti di *P. aeruginosa* e vengono spesso utilizzati per il trattamento topico di infezioni locali.

POLIMIXINE

Usi clinici

Per l'accentuata tossicità a carico di glomeruli ed epitelio tubulare, le polimixine sono impiegate topicamente su superfici cutanee, ferite ed infezioni superficiali, per via congiuntivale nelle infezioni oculari e per aerosol nelle infezioni bronchiali o polmonari. Nel cane e nel gatto la polimixina B in associazione con il miconazolo nitrato e con il prednisolone viene impiegata nel trattamento delle otiti esterne e delle infezioni cutanee sostenute da lieviti e dermatofiti.

Tossicità ed effetti avversi

Le polimixine risultano poco tossiche e ben tollerate dopo applicazione topica e somministrazione orale. La somministrazione parenterale produce invece gravi effetti tossici, ed in particolare nefrotossicità con albuminuria, cilindruria, ematuria e aumento dell'azotemia per cui devono essere utilizzate a dosi ridotte nei soggetti con funzionalità renale compromessa, neurotossicità con parestesie, polinevriti, vertigini, anoressia, ipertermia, depressione del sensorio ed atassia, reversibili con la sospensione del trattamento, effetti curarizzanti con blocco neuromuscolare che, a differenza degli aminoglicosidi, non viene antagonizzato da neostigmina e calcio gluconato. La polimixina E (colistina) è la meno tossica dei due antibiotici.

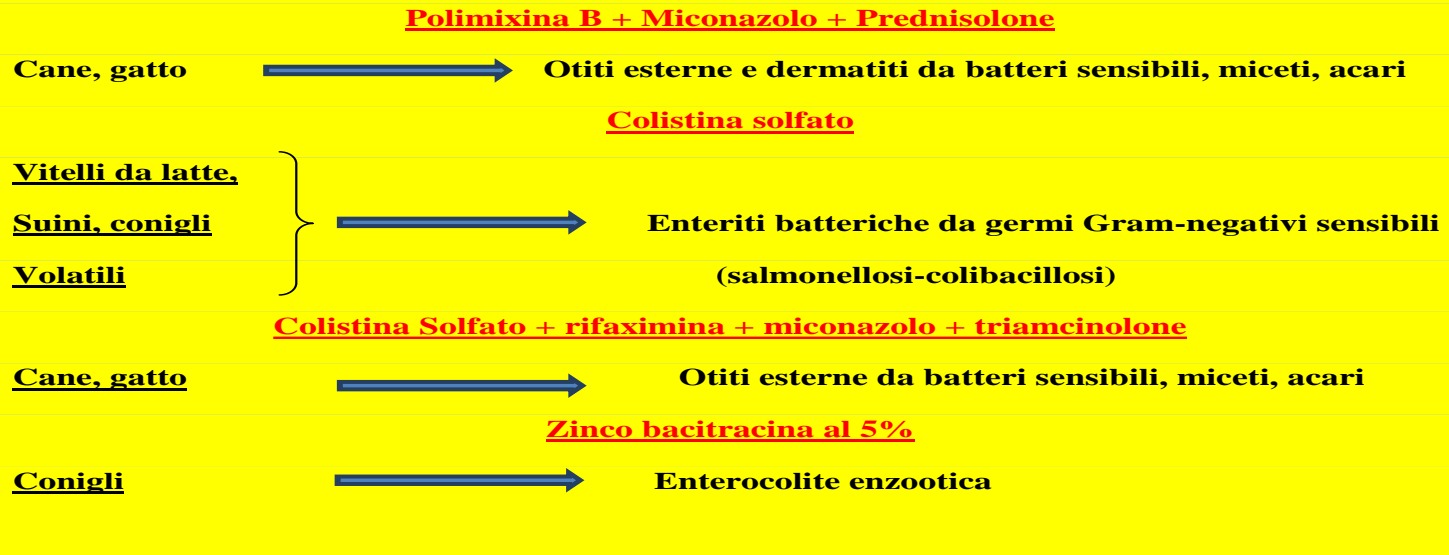
SCHEMI POSOLOGICI DI ALCUNI POLIPEPTIDI CICLICI

Principio attivo	Specie	Somministrazione	Dosaggio	Intervallo (h)	Durata del trattamento	Tempo di sospensione
Colistina Solfato	vitelli da latte, suini	OS	5-6mg/kg	24	3-15 gg	7 giorni
Colistina Solfato	broiler, tacchini,	OS	5-6mg/kg	24	3-15 gg	5 giorni
Colistina Solfato	galline ovaiole, conigli	OS	5-6mg/kg	24	3-15 gg	5 giorni
Colistina Solfato+ rifaximina +miconazolo+ triamcinolone	cane, gatto	Sosp oleosa	200.000 UI	12	7-10 gg	-----
Polimixina B +Miconazolo+ Prednisolone	cane, gatto	Gocce	5.500 UI (pari a 0.696)	12	7-14 gg	-----
Zinco bacitracina al 5%	conigli	OS	8-13mg/kg	24	7gg	7 giorni

Riquadro 02.02 - schemi posologici di alcuni polipeptidi ciclici

Principio attivo	Specie	Somministrazione	Dosaggio	Intervallo (h)	Durata del trattamento	Tempo di sospensione
Colistina Solfato	vitelli da latte, suini	OS	5-6mg/kg	24	3-15gg	7 gg
Colistina Solfato	broiler, tacchini,	OS	5-6mg/kg	24	3-15gg	5 gg
Colistina Solfato	galline ovaiole, conigli	OS	5-6mg/kg	24	3-15gg	5 gg
Colistina Solfato+ rifaximina+ miconazolo+triamcinolone	cane, gatto	Sosp oleosa	200.000 UI	12	7-10gg	-
Polimixina B +Miconazolo+ Prednisolone	cane, gatto	Gocce	5.500 UI (pari a 0.696)	12	7-14gg	-
Zinco bacitracina al 5%	conigli	OS	8-13mg/kg	24	7gg	7 gg

PRINCIPALI INDICAZIONI CLINICHE PER L'IMPIEGO DI ALCUNI POLIPEPTIDI CICLICI NELLE SPECIE ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO



Riquadro 02.01 – Indicazioni cliniche di alcuni polipeptidi ciclici

Riquadro 02.01 – Indicazioni cliniche di alcuni polipeptidi ciclici

PRINCIPALI INDICAZIONI CLINICHE PER L'IMPIEGO DI ALCUNI POLIPEPTIDI CICLICI NELLE SPECIE ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO		
Specie	Farmaco	Ind. clinica
Cane, gatto	Polimixina B + Miconazolo + Prednisolone	Otiti esterne, dermatiti da batteri sensibili, miceti, acari
Vitelli da latte, Suini, Conigli, volatili	Colistina solfato	Enteriti batteriche da germi Gram-negativi sensibili (salmonellosi-colibacillosi)
Cane, gatto	Colistina Solfato + rifaximina + miconazolo + triamcinolone	Otiti esterne da batteri sensibili, miceti, acari
Conigli	Zinco bacitracina al 5%	Enterocolite enzootica