FONDAZIONE INIZIATIVE
ZOOPROFILATTICHE E ZOOTECNICHE - BRESCIA

ATTI DEL CONVEGNO SU:

L'OGGI E IL DOMANI DELLA SULFAMIDOTERAPIA VETERINARIA

SIRMIONE - 18 APRILE 1980

EDITO A CURA DELLA
FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE E ZOOTECNICHE - BRESCIA

ATTI DEL CONVEGNO:

L'OGGI E IL DOMANI DELLA SULFAMIDOTERAPIA VETERINARIA

FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE
E ZOOTECNICHE

Brescia - Via Bianchi, 1

ATTI DEL CONVEGNO SU:
L'OGGI E IL DOMANI DELLA SULFAMIDOTERAPIA VETERINARIA

Sirmione: 18 aprile 1980

Edito a cura della:

FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE
E ZOOTECNICHE - BRESCIA

© Copyright Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche - Brescia - settembre '80

Stampa: La Nuova Cartografica - Brescia

INDICE

Dr. A. Pecorelli: Presentazione . . . . . pag. 11

Prof. G. Ballarini: Introduzione . . . . . » 13

Prof. K. Hoji: Aspetti farmacologici della sulfamidoterapia veterinaria . . . . . » 17

Prof. G. Ballarini: Aspetti clinici della sulfamidoterapia in medicina veterinaria . . . . . » 45

Prof. A. Schiavo: La normativa italiana per la tutela dell'uomo e dell'ambiente nella terapia veterinaria . » 65

Discussione . . . . . » 87

Conclusione . . . . . » 109

FONDAZIONE INIZIATIVE ZOOPROFILATTICHE
E ZOOTECNICHE - BRESCIA
L'OGGI E IL DOMANI
DELLA SULFAMIDOTERAPIA VETERINARIA
SIRMIONE 18 APRILE 1980

RELATORI

Prof. G. BALLARINI

Direttore Istituto Clinica Medica
Facoltà di Medicina Veterinaria, Parma.

Prof. K. HOJI

Direttore Ricerche e Sviluppo
Daiichi Seiyaku Co. Ltd. Tokio.

Prof. A. SCHIAVO

Primo Dirigente responsabile della Ricerca finalizzata agli interessi dei Servizi Veterinari
Incaricato di Polizia Sanitaria Veterinaria - Università di Bari.

PRESENTAZIONE

Gentili signore, cari amici, ho il compito, per me molto gradito, di rivolgervi un ringraziamento ed un saluto cordiale a nome della Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche di Brescia, per il vostro intervento a questo Convegno voluto e realizzato dalla Fondazione stessa.

Il Presidente, Dr. Pierjacomo Ghitti, avrebbe dovuto essere presente, ma purtroppo un infortunio, fortunatamente lieve, non glielo ha consentito: interpretando anche il vostro pensiero esprimo l'augurio di pronta, sollecita, completa guarigione. Mi sia poi permesso di ringraziare — sempre a nome della Fondazione — la Municipalità e l'Azienda Autonoma di Sirmione per la fattiva collaborazione e per l'ospitalità gentilmente concessaci. Inoltre mi è doveroso ringraziare gli illustri relatori: il Prof. Hoji, direttore Ricerche e Sviluppo della Daiichi Seiyaku Co. Ltd. di Tokio; il Prof. Schiavo, della Direzione Generale dei Servizi Veterinari, e il Prof. Ballarini dell'Università di Parma che tutti conosciamo ed apprezziamo, lieti di averlo nuovamente con noi, sicuri del suo autorevole apporto tecnico-scientifico ai nostri lavori. Devo ricordare che hanno aderito al Convegno la Direzione Generale dei Servizi Veterinari del Ministero della Sanità, la Società Italiana delle Scienze Veterinarie, l'Associazione Italiana Veterinari dei piccoli animali, ed altre istituzioni tecnico-scientifiche; a tutti il più vivo ringraziamento.

Infine non posso dimenticare di esprimere il cordiale, sincero apprezzamento all'amico Dr. Mario Lambri, membro del Comitato tecnico-scientifico della Fondazione, per la di lui determinante collaborazione tecnica ed organizzativa.

Come è risaputo io sono il Segretario generale della Fondazione Iniziative Zooprofilattiche e Zootecniche ed è mio compito illustrare, in occasioni come questa, gli scopi e le attività dell'Ente.

La Fondazione che molti di Voi già conoscono per aver partecipato a precedenti manifestazioni culturali, tende sempre più a svolgere un compito di aggiornamento e di conoscenza delle attività scientifiche

e tecnologiche nei settori delle scienze veterinarie e della zootecnia; tende cioè ad informare gli « addetti ai lavori » sulle novità che tutti, credo, desiderano conoscere. Quindi cosa fa la Fondazione? Corsi di aggiornamento, è stato detto, attività culturali, attività scientifica attraverso una collaborazione molto promettente con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia; svolge inoltre — questa è forse l'attività più qualificante — un corso annuale di Zooprofilassi per laureati in medicina veterinaria e per laureati in scienze biologiche; è un corso che è alla sua terza edizione, attualmente è frequentato da quattordici laureati impegnati a tempo pieno nelle lezioni e nelle esercitazioni per sei ore tutti i giorni, per cinque giorni la settimana. Questo Corso ha inizio in novembre e si conclude nell'ottobre successvo; ad esso si affiancherà — tra breve — un corso analogo relativo all'organizzazione aziendale degli allevamenti zootecnici, sarà un corso veramente nuovo inteso ad inquadrare i problemi funzionali, i problemi delle aziende agricole e zootecniche, quindi problemi della nostra agricoltura in generale, sotto una visuale ed una direttiva nuove. Per questo la Fondazione darà tutto il suo appoggio, tutta la sua assistenza tecnica e finanziaria. Rammento però che il successo delle nostre proposte è strettamente collegato alla collaborazione della classe veterinaria, della classe degli agronomi e degli imprenditori.

I nostri appuntamenti, sono appuntamenti per i veterinari, per gli agronomi e per tutti coloro che hanno interesse all'aggiornamento tecnico di settore.

Vi ringrazio nuovamente per questa nutrita presenza che dimostra il grande interesse che la classe veterinaria pone allo sviluppo ed alla difesa degli allevamenti zootecnici. Grazie!

Il Convegno passa ora sotto la direzione del Prof. Ballarini incaricato di condurre il dibattito.

IL SEGRETARIO GENERALE

(Dr. Angelo Pecorelli)

G. BALLARINI (Coordinatore)

INTRODUZIONE

L'attuale momento della medicina veterinaria è caratterizzato da:

— aumentate o modificate necessità organiche degli animali allevati, per mutate situazioni di ambiente, alimentazione, tipo e qualità delle produzioni zootecniche;

— nuove forme morbose o modificarsi della incidenza, gravità, fenomenologia clinica, importanza economica di malattie già note;

— accrescersi delle conoscenze sulla patologia delle singole specie animali e sulla eziopatogenesi delle singole forme morbose. Continui sono i progressi nella ricerca di base, con nuove interpretazioni e più precise qualificazioni di problemi clinici superficialmente ritenuti già definiti e chiariti;

— incremento quali-quantitativo delle richieste sanitarie degli allevatori che spesso, erroneamente, ha portato ad un abnorme impiego di farmaci, richiedendo loro azioni non sempre adeguate, o comunque non coerenti alle situazioni di allevamento, igiene generale, ecc. e non sempre rapportate al danno della malattia e della turba morbosa da controllare;

— crescente disponibilità di nuovi farmaci, con peculiari attività farmacodinamiche e farmacocinetiche, che provoca anche il verificarsi di turbe morbose (iatrogenopatie dirette e da interazione farmacologica);

— indiscriminato impiego dei farmaci, anche quali elementi di un « dirigismo aziendale », senza considerare alternative diverse (igieniche, immunitarie, ecc.), anche se da un punto di vista globale sarebbero più economiche e maggiormente sicure per la salute umana;

— necessità di un controllo delle sempre più numerose azioni indesiderate da farmaci, e soprattutto delle conseguenze della presenza loro e di loro metaboliti nei prodotti di origine animale destinati alla

alimentazione umana, o comunque capaci di modificare equilibri micro-ecologici di diretto interesse per l'uomo;

— precisazione del concetto di salute. Superata una concezione « passiva » di « non malattia », si è riconosciuto alla salute un carattere « attivo » che si manifesta nella capacità dell'organismo di vivere, accrescersi e riprodursi in ottime condizioni, produrre con pieno rendimento economico, mantenendosi in un completo stato di benessere ed in perfetta armonia con l'ambiente. Nello stato di salute si è d'altronde individuata la disponibilità di una capacità reattiva « di riserva » di fronte a stimoli esterni ed interni, ma soprattutto a malattie da cause fisiche, ambientali, infettive ed infestive, per cui nella salute è stato anche visto il «lusso di potere ammalare e di potere guarire». Lo stato di salute, inteso come uno stato attivo, è inoltre odiernamente interpretato come una situazione « relativa », con « gradazioni », che il veterinario e l'allevatore conoscono e ricercano, al fine di migliorare la qualità e la quantità delle produzioni zootecniche. In questo orientamento il grado di salute diviene un importante elemento di razionalizzazione nella costituzione degli allevamenti intensivi.

Considerando gli ultimi due punti ora indicati, è bene precisare che ogni intervento con farmaci ed ogni trattamento terapeutico assume un significato positivo solo in quanto concorre ad equilibrare le condizioni di risposta organica (stato di salute) alle condizioni ambientali e di produzione, con vantaggio globale dell'uomo. La utilizzazione di un farmaco porta quindi ad una vasta e complessa problematica, che deve soprattutto considerare il suo ruolo come elemento di equilibrio tra animali - ambiente - produzioni animali - salute dell'uomo, considerandone ogni aspetto, positivo o negativo, in confronto anche con altre metodiche di condizionamento della situazione di raggiungimento e mantenimento dell'equilibrio organico che si identifica con lo stato di salute. È questa una prospettiva che assegna un ruolo di primo piano allo studio delle applicazioni dei farmaci in medicina veterinaria, e cioè alla *terapia clinica veterinaria,* parte della terapia veterinaria, ma disciplina essenzialmente clinica, pratico-applicativa, nella quale, accanto al risultato immediato, vengono considerate le esigenze della produzione zootecnica, della salute umana, ecc.. *La terapia clinica veterinaria,* anche se disciplina pratico-applicativa, ricava la sua validità dal collegarsi ad acquisizioni scientifiche. Di fronte al continuo incremento delle conoscenze sulle malattie e sui farmaci, ed al va-

riare delle condizioni di applicazione di questi ultimi, il veterinario che usando un farmaco vuole fare della terapia e non dell'empirismo, deve continuamente rifarsi a nozioni generali e completare con un ragionamento terapeutico il ragionamento clinico che lo ha portato alla diagnosi, non essendovi interruzione tra il ragionamento clinico-diagnostico e quello clinico-terapeutico.

Nell'ora indicato orientamento clinico-terapeutico, non solo era auspicabile, ma necessario riconsiderare la terapia sulfamidica veterinaria, nelle attuali applicazioni e nelle sue prospettive.

I sulfamidici hanno rappresentato i primi « veri » chemioterapici attivi sui batteri, ma soprattutto hanno dimostrato una elevatissima vitalità, se così ci si può esprimere di una categoria di farmaci. Si può infatti affermare che tra la sulfanilamide degli anni '30 ed un sulfamidico che entra nella terapia clinica veterinaria all'inizio degli anni '80, vi è una differenza molto maggiore di quella che esiste tra sulfamidici e antibiotici, o tra antibiotici di tipo diverso. Purtroppo i sulfamidici dell'ultima generazione, praticamente atossici e di elevatissima efficacia, rischiano di divenire i « grandi sconosciuti » della chemioterapia, a tutto scapito di una efficace terapia, sia per quel che riguarda la tollerabilità che la efficacia. A quest'ultimo riguardo vale la pena di sottolineare che proprio i sulfamidici dimostrano di risentire in modo molto limitato dell'incremento della resistenza batterica. E questo non è poco, di fronte alla rapidità con cui i più recenti e sofisticati antibiotici cedono di fronte alla resistenza batterica.

Questa situazione è la risultanza di una specifica e sofisticata ricerca compiuta in larga parte dai laboratori dell'industria farmaceutica, alla quale bisogna dare atto degli importanti progressi nel settore.

Farmacologia e terapia clinica sulfamidica in medicina veterinaria, tutela dell'uomo e dell'ambiente nella terapia veterinaria sono gli aspetti di maggiore importanza nella sulfamidoterapia, nel presente e nel prossimo futuro, e ad essi sono dedicate le relazioni del presente Simposio.

K. HOJI

ASPETTI FARMACOLOGICI DELLA SULFAMIDOTERAPIA VETERINARIA

Prof. Ballarini, prof. Schiavo, signore e signori, è un grande onore per me avere la possibilità di tenere la relazione sugli aspetti farmacologici della Sulfamidoterapia veterinaria e nello stesso tempo desidero esprimere i miei sinceri ringraziamenti a tutte le persone che hanno organizzato questo Convegno.

Io non conosco bene l'italiano e perciò terrò la mia relazione in inglese: fortunatamente verrà tradotta egregiamente in italiano e voi potrete seguirmi.

Tra i vari agenti chemioterapici i sulfamidici hanno forse i più grandi successi in medicina, ed essi sono ancora raccomandati come gruppo di farmaci tra i più utili insieme con gli antibiotici. È pure merito dei sulfamidici avere efficacia contro le malattie protozoarie quali la coccidiosi, la leucocitozoonosi, la malaria (plasmodio) dei polli, la toxoplasmosi dei suini e la coccidiosi dei bovini, contro le quali numerosi antibiotici sono totalmente inefficaci, anche perché numerosi antibiotici essendo relativamente instabili, perdono di attività se lasciati per un lungo periodo di tempo in miscela con i mangimi, e diventano così inadatti come medicamenti per uso animale, mentre i sulfamidici, essendo molto stabili, rimangono attivi anche quando sono lasciati per un lungo periodo di tempo miscelati con i mangimi, ed inoltre, essendo stabili al calore, non perdono di attività anche quando sono miscelati e fatti bollire con gli avanzi di cibo utilizzati come mangime. I sulfamidici stanno attualmente occupando una posizione preminente tra i medicamenti per uso zooiatrico e la loro richiesta aumenta del 20% ogni anno.

I sulfamidici hanno una lunga storia come primi ritrovati fra tutti i veri agenti chemioterapici, ma la data della loro scoperta risale sol-

tanto a 47 anni fa. Notevoli progressi sono stati, nel frattempo, raggiunti nello studio dei sulfamidici, ed oggigiorno alcuni di essi, che sono vicini a quello ideale, sono disponibili in commercio, ed estesamente impiegati anche in medicina veterinaria. È tuttavia assai dannoso che molti veterinari ed allevatori, credendo che tutti i sulfamidici abbiano proprietà identiche, non siano tanto interessati alle loro peculiarità. Per esempio, anche se vengono a sapere che un veterinario ha ottenutto buoni risultati nel trattamento terapeutico di una malattia con l'impiego di un determinato sulfamidico, essi non cercano di sapere quale sulfamidico sia stato usato.

Se un antibiotico è stato usato al posto di un sulfamidico, non c'è un veterinario che non cerchi di scoprire quale antibiotico sia, per esempio penicillina, tetraciclina, cloramfenicolo o streptomicina. Anche se non vi sono nette differenze per varietà tra i sulfamidici così come invece tra gli antibiotici, vi è pure una considerevolmente ampia differenza per le loro proprietà tra i vecchi ed i più recenti sulfamidici, perciò l'autore si augura che l'utente tenga nel dovuto conto questi medicamenti ed ottenga successi con l'impiego dei sulfamidici nel trattamento delle malattie degli animali.

Il presente lavoro indica principalmente le caratteristiche basilari dei sulfamidici.

1. - *Che cosa è un sulfamidico*

Sulfamidico è un termine generico per i composti derivati dalla para-amino-benzensulfonamide (sulfamide) che sono tra i chemioterapici che posseggono attività antibatterica. Ci sono più di 20 tipi di questo farmaco che sono reperibili in commercio.

Ci si può porre la domanda del perché tanti tipi di sulfamidici si trovano in commercio, ma il fatto è che ciascun tipo ha una caratteristica specifica, ed anche un sulfamidico che sia stato messo a punto tanto tempo fa, resta ancora oggi un utile prodotto farmaceutico se si utilizzano le sue specifiche caratteristiche.

I sulfamidici sono messi in commercio con il loro nome di specialità, ma a causa di tale vaga denominazione, sono anche indicati con il loro nome generico per meglio contraddistinguerli.

Il nome generico di un sulfamidico comincia con il prefisso « Sulfa- » o « Sulf- » per esempio sulfadimetossina, sulfamonometossina, sulfaisomidina e sulfaisomezolo.

2. - *Meccanismo d'azione e spettro antibatterico*

Ci sono molte teorie circa il meccanismo di azione dei sulfamidici, ma la teoria predominante al presente è che i sulfamidici agiscono da antagonisti dell'acido para-amino-benzoico (PABA).

L'acido para-amino-benzoico è una sostanza essenziale per la moltiplicazione di batteri e protozoi, e, come è mostrato nella Fig. 1, esso è simile per il nucleo basale e la formula molecolare ai sulfamidici.

Quando i batteri e i protozoi assumono PABA, essi erroneamente possono assumere sulfamidici ed in tal modo diventano incapaci di iniziare la scissione per moltiplicarsi.

I sulfamidici sono molto attivi sui microrganismi, ma inattivi sugli animali superiori.

Ciò per il fatto che, come è mostrato nella Fig. 2, i microrganismi producono da PABA e diidropteridina acido folico attivato e lo utilizzano, ma gli animali superiori producono acido folico attivato dall'acido folico senza fare uso di PABA, ed i sulfamidici non trovano quindi un punto di attacco sugli animali superiori e di conseguenza non sono ugualmente attivi su di essi. In altre parole, si può dire che i sulfamidici sono farmaci così ideali che sono assai attivi sui microrganismi patogeni e i protozoi, ma inattivi sugli animali superiori loro ospiti.

Come è ricordato in precedenza, i sulfamidici sono attivi sui microrganismi, e posseggono uno spettro d'azione antibatterico veramente ampio che è persino più ampio di quello di alcuni antibiotici a largo spettro d'azione. Lo spettro antibatterico dei sulfamidici riguarda non solo i batteri Gram-positivi, i Gram-negativi ed i virus più grossi, ma anche i protozoi verso i quali molti antibiotici sono inefficaci.

FIG. 1: Similarità nella struttura molecolare dell'acido para-amino-benzoico e dei sulfamidici.

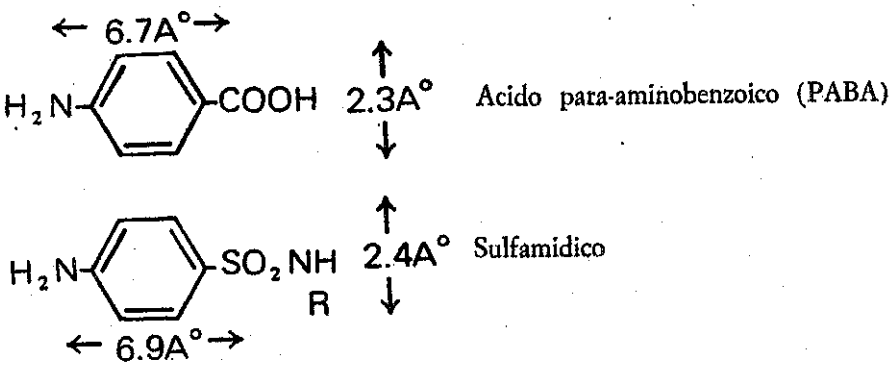
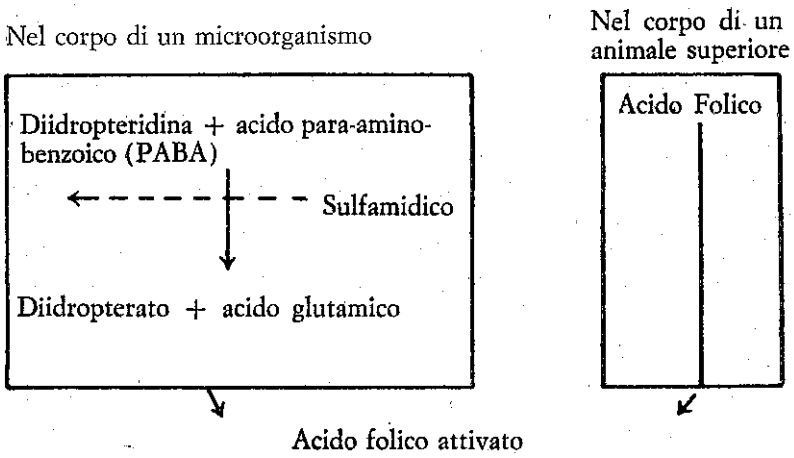


FIG. 2: Sintesi di acido folico attivato nei microrganismi e negli animali superiori.



3. - *Tossicità*

Sebbene i sulfamidici siano ritenuti farmaci tossici, quelli messi a punto più di recente sono talmente poco tossici che si può ben dire di loro che sono esenti da effetto tossico e da effetti collaterali ai fini clinici. La ragione per cui i sulfamidici sono stati considerati tossici è che i

sulfamidici scoperti agli albori della loro storia erano molto tossici, ma non altrettanto efficaci, e la loro attività era di breve durata, e per questa ragione, essi erano somministrati in dosi massicce e sovente causavano effetti collaterali.

La storia del progresso dei sulfamidici, può essere descritta nei seguenti cinque periodi.

Il primo periodo è quello della sulfonamide (1933-1938) quando, usata in dosi elevate sovente causava effetti collaterali poiché era molto tossica ma non altrettanto efficace. Allora non c'erano a disposizione altri sulfamidici efficaci e la sulfamide era indicata come il farmaco specifico per le polmoniti.

Il secondo periodo è quello della sulfadiazina-sulfatiazolo (1938-1942) quando la sulfadiazina era considerata il sulfamidico più rappresentativo. Sebbene questo sulfamidico fosse considerevolmente tossico, era assai efficace in terapia, e si facevano sforzi per mantenere ridotta la dose di impiego clinico.

Per questa ragione, era di uso corrente, purché l'impiego avvenisse sotto controllo.

Il terzo periodo è quello della sulfa-isomidina-sulfaisoxazolo (1942-1955) quando è stata scoperta la sulfaisomidina che era meno tossica ma più potente terapeuticamente, ed era raccomandata come sulfamidico di pronto uso. Il sulfamidico, tuttavia, ebbe una breve durata, richiedendo la somministrazione da 4 a 6 volte al giorno.

Il quarto periodo è quello dei sulfamidici ad azione protratta (c.d. long-acting) (1955-1962) allorché sono stati messi a punto sulfamidici che sono di gran lunga meno tossici, ma assai potenti ed i cui effetti sono di lunga durata, come per es. la sulfadimetossina. Questi sulfamidici sono molto adatti per uso clinico, e soddisfano le esigenze cliniche attraverso uno schema di dosaggio che prevede la somministrazione di una sola dose al giorno.

Tutti i principali sulfamidici che sono impiegati al presente per uso veterinario sono stati messi a punto in questo periodo.

Il quinto periodo è quello dei sulfamidici ad azione estremamente protratta (1962-) e che mantengono il livello ematico per un lungo periodo di tempo. Per esempio, è stata messa a punto la sulfadossina il cui livello nel sangue può essere mantenuto con una singola dose per una settimana ed è principalmente usata per il trattamen-

to della malaria il cui agente patogeno (plasmodio) si ritrova nel sangue.

I sulfamidici sono stati via via migliorati nel corso dei loro periodi storici come è stato ricordato in precedenza, ed oggi sono diventati assai meno tossici. Come è mostrato nella Tab. 1 (A), la sulfadimetossina e la sulfamonometossina, hanno un grado così basso di tossicità che la loro LD_{50} (Dose Letale 50) nei topini è non meno di 10,0 g/kg di peso corporeo. D'altra parte, antibiotici che sono ritenuti non-tossici sono, in realtà, considerevolmente tossici e, come è mostrato nella Tab. 1 (B), essi sono diverse volte più tossici in termini di LD_{50} nei topini che i sulfamidici più recenti. Ciò per il fatto che la penicillina, la prima ad essere scoperta tra gli antibiotici, era completamente atossica. È rimarchevole il fatto che gli antibiotici che sono stati scoperti dopo la penicillina sono considerevolmente tossici. In particolare, c'è un lavoro che riferisce che la somministrazione di 350 mg/kg di streptomicina ai suinetti ha provocato la morte di tutti i soggetti. Si deve quindi usare attenzione nell'impiego della streptomicina per il trattamento della diarrea dei giovani suini (1).

TABELLA 1 (A): LD_{50} (Dose Letale 50) di vari sulfamidici nei topini (per os).

Sulfamide	3.3 g/kg
Sulfapiridina	1.7
Sulfatiazolo	6.0
Sulfadiazina	2.2
Sulfamerazina	2.5
Sulfametazina	1.9
Sulfisomidina	3.45
Sulfisoxazolo	2.7
Sulfametossipiridazina	1.56
Sulfisomezolo	2.24
Sulfametomidina	2.67
Sulfadimetossina	$>$ 16.0
Sulfamonometossina	$>$ 10.0

TABELLA 1 (B): LD_{50} di vari antibiotici nel topino (per os).

Streptomicina	9,0	g/kg
Cloramfenicolo	3.0	
Tetraciclina	2.31	
Ossitetraciclina	7.2	
Clorotetraciclina	1.5	
Bacitracina	$>$ 3.75	
Spiramicina	$>$ 5.0	

4. - *Effetti collaterali*

I sulfamidici possono esercitare effetti collaterali come quelli sugli organi ematopoietici, disturbi uretrali, alterazioni metaboliche e reazioni di ipersensibilità, ma i sulfamidici messi a punto di recente non creano alcun problema a seguito del loro impiego clinico. Come è affermato in seguito, i sulfamidici, quando sono somministrati ai suini, vengono generalmente escreti così rapidamente che non sorge alcun problema serio di avvelenamento o di tossicità.

In una prova in campo pratico di prevenzione della toxoplasmosi del suino, è stata somministrata sulfamonometossina alla dose di 20 mg/kg/giorno, miscelata alla dose di 0,1% nel mangime per 60 giorni consecutivi, e anche dallo svezzamento fino al momento della vendita, ma non sono stati rilevati sintomi di effetti collaterali (2) in entrambi i casi. In altre prove pratiche, sono stati somministrati alle scrofe 20 mg/kg/giorno di sulfamonometossina per 100 giorni consecutivi, e ai suinetti 40 mg/kg/giorno di sulfamonometossina, per 84 e per 89 giorni consecutivi, ma entrambi questi dosaggi non hanno provocato la comparsa di effetti collaterali (3). Da queste prove pratiche, si può dire che i sulfamidici messi a punto di recente non esercitano alcun effetto collaterale, in particolare se sono impiegati secondo l'indicazione terapeutica di basso dosaggio e di azione medicamentosa protratta. Reazioni di ipersensibilità occasionalmente riscontrabili nell'uomo possono anche essere riscontrate nei suini, ma dal momento che non vi sono lavori scientifici che indichino la comparsa di tale fenomeno nei suini a confronto di quella negli esseri umani, la inci-

denza negli animali non può che essere assai bassa.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali nei bovini si può ipotizzare che si manifestino eventualmente sulla quantità e qualità del latte escreto, e sulla flora del rumine. Dal momento che non vi sono riferimenti circa l'effetto dei sulfamidici sul latte bovino, tali farmaci devono avere uno scarso effetto nocivo. È stato rilevato (4) che i protozoi del rumine non presentano modificazioni in seguito alla somministrazione continua per via orale di 20-50 mg/kg di sulfamonometossina per 5 giorni ed è possibile pensare che l'eventuale serie di effetti collaterali non compaia per questo dosaggio. Non sono state segnalate reazioni di ipersensibilità nei bovini, e l'incidenza di reazioni di ipersensibilità negli animali deve essere necessariamente molto inferiore che negli esseri umani.

5. - *Livello ematico nei suini*

Il livello ematico dei sulfamidici nei suini presenta variazioni tali per cui il farmaco viene eliminato nei suini un po' più rapidamente che nell'uomo. Quando il tempo di dimezzamento del farmaco nei suini è messo a confronto con quello dell'uomo, non si rileva una stretta analogia, per il fatto che il tempo di dimezzamento di alcuni sulfamidici è nell'uomo più lungo di quello nei suini, mentre quello di altri sulfamidici è simile nell'uomo e nel suino. Dal momento che ci sono soltanto pochi sulfamidici su cui questo confronto può essere fatto, è necessario raccogliere dati d'informazione su un più ampio numero di sulfamidici (Tab. 2).

TABELLA 2: Tempo di dimezzamento (emi-vita) dei sulfamidici (ore) (5, 6).

Sulfamidici	Dimezzamento suino	Dimezzamento uomo
Sulfadimetossina	6.4	40
Sulfametazina	10.0	7
Sulfametossipiridazina	10.2	37
Sulfaetossipiridazina	15.6	—
Sulfametilfenazolo [7]	36	—
Sulfacloropiridina [7]	4	—
Sulfamoxolo [8]	12	11

Non c'è alternativa alla via intramuscolare o a quella sottocutanea per iniettare i farmaci nel suino adulto, ma sembra che il livello ematico nel suino che ha ricevuto il sulfamidico per via intramuscolare sia più basso di quello di altre specie di animali trattati in modo simile. In particolare, anche se sono somministrate alte dosi dei « vecchi » sulfamidici quali la sulfisomidina e la sulfamerazina, il livello ematico del sulfamidico non supera il valore di 5 mg/dl che è considerato un livello ematico terapeuticamentte efficace (Fig. 3).

Parlando in generale, il livello ematico efficace di un sulfamidico è considerato non inferiore a 5 mg/dl, ma i 2-3 mg/dl di alcuni sulfamidici con potente attività antibatterica si sono dimostrati sufficienti nei suini (10, 11).

Come nel caso della iniezione intramuscolare, i sulfamidici, quando sono somministrati per via orale, sembrano essere escreti più rapidamente nei suini che nelle altre specie animali. Non vi è differenza nel tempo richiesto per raggiungere il massimo livello nel sangue, fra i suini e gli altri animali monogastrici (Fig. 4).

L'inoculazione per via intraperitoneale può essere consigliata per l'iniezione di dosi elevate di sulfamidico nei suini. Vi è un lavoro che indica che il livello ematico di sulfamidico in seguito alla iniezione intraperitoneale ha presentato un modello intermedio tra quello seguente alla iniezione intramuscolare e quello dopo la somministrazione per via orale (12).

Ci sono pure alcune pubblicazioni che riferiscono che il livello ematico seguente a iniezione intraperitoneale è risultato simile a quello dopo somministrazione per os (13, 14) (Fig. 5).

Facendo riferimento alle proprie esperienze sulla sulfamonometossina, l'Autore ritiene che il livello seguente a iniezione intraperitoneale di un sulfamidico è simile a quello dopo iniezione intramuscolare, e ciò sta ad indicare un assai rapido assorbimento.

FIG. 3: Livello ematico dei sulfamidici dopo iniezione intramuscolare nei suini.

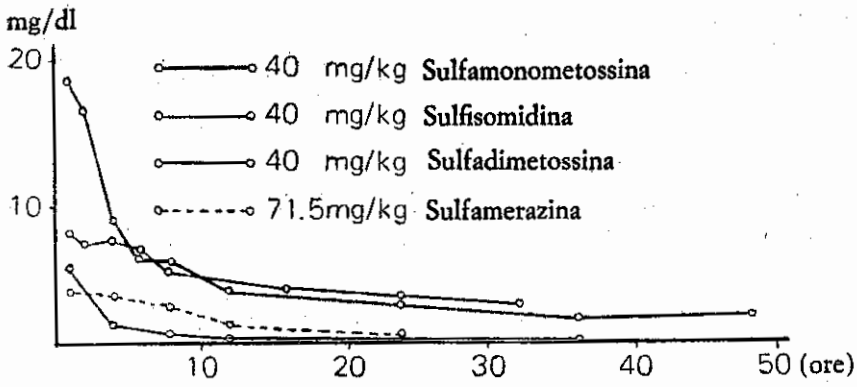


FIG. 4: Livello ematico dopo somministrazione per os di 50 mg/kg dei corrispondenti sulfamidici nei suini (5).

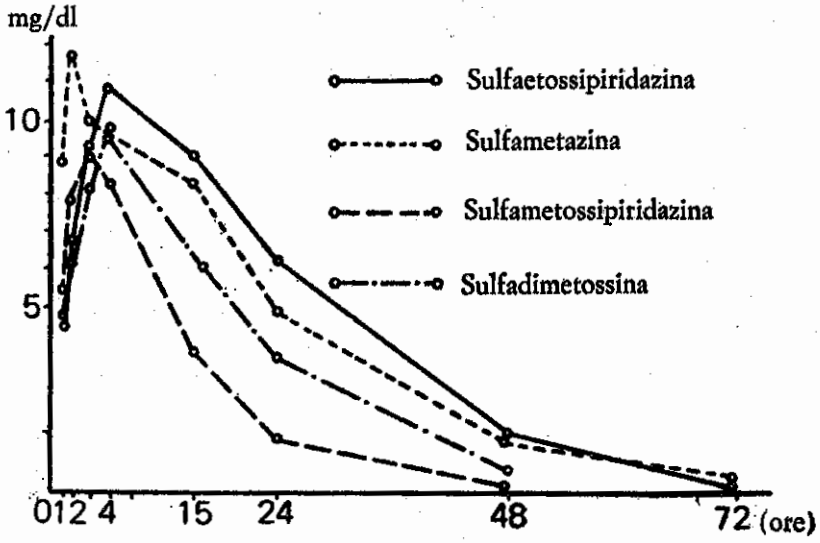


FIG. 5: Livello ematico dei sulfamidici dopo iniezione intraperitoneale nei suini (12, 13, 14).

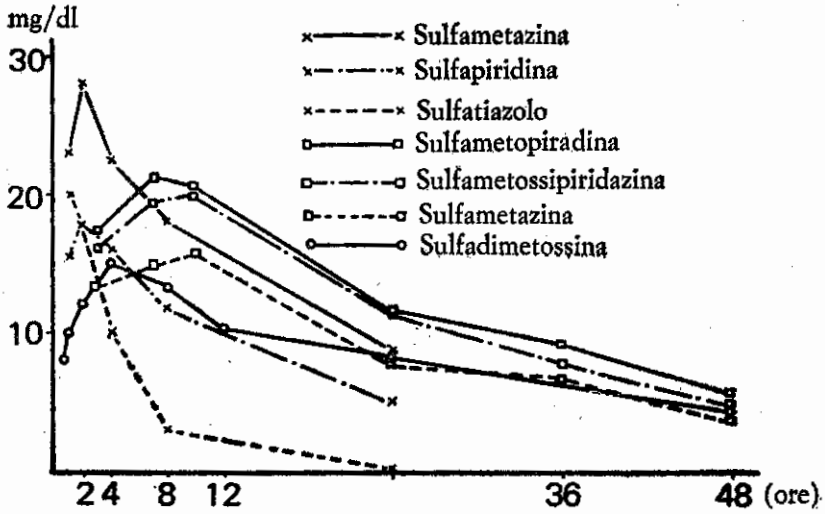


FIG. 6: Tempo di dimezzamento dei sulfamidici nei bambini (15).

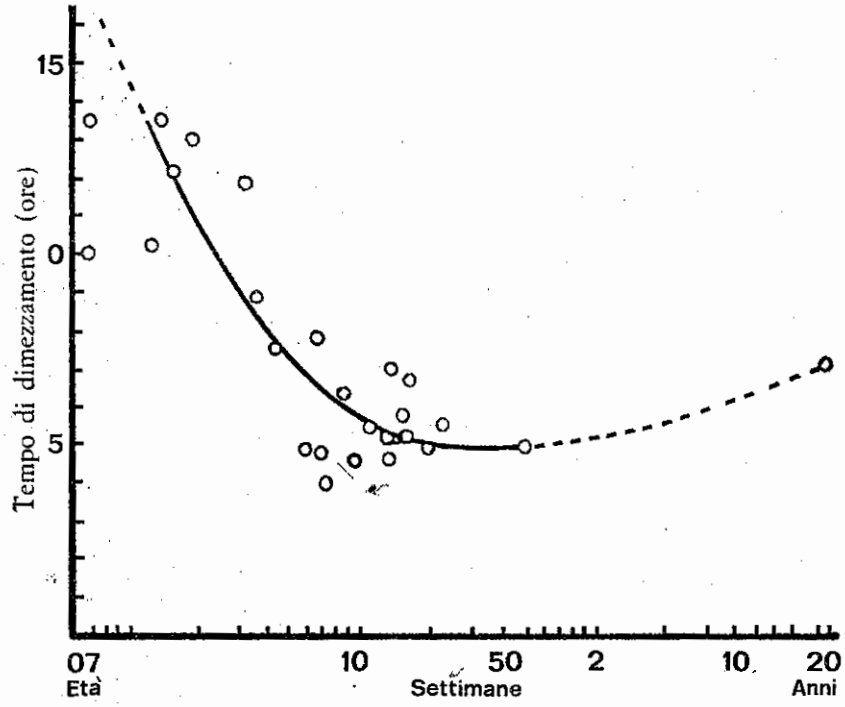
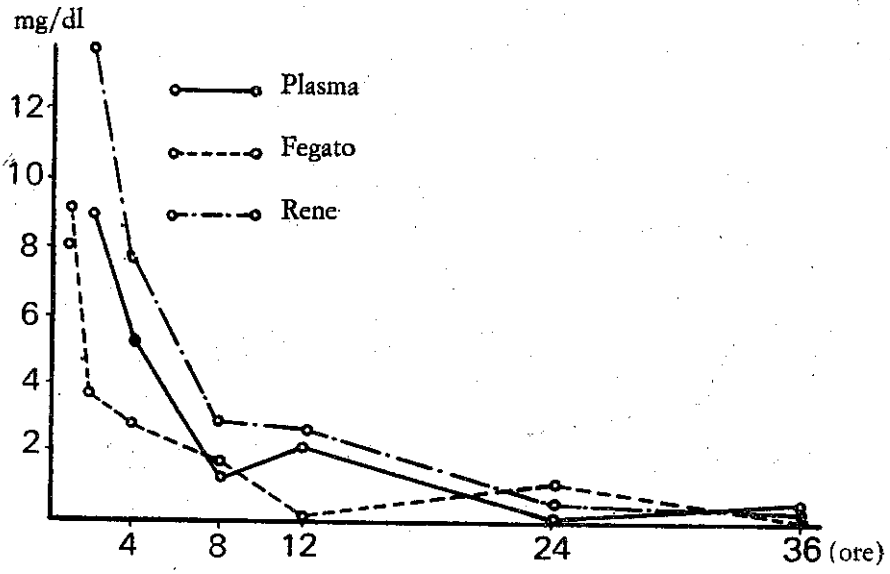


FIG. 7: Livelli di sulfamonometossina (100 mg/kg) nei tessuti dopo iniezione intramuscolare nei suini.



In campo pratico i sulfamidici sono somministrati ai suini; e non solo i suini adulti, ma anche i lattonzoli ed i suinetti devono essere assai spesso trattati con questi farmaci. Per questa ragione, sarebbe necessario descrivere la differenza nella farmacodinamica dei sulfamidici in rapporto con l'età dell'animale. Sfortunatamente nessun studio è stato fatto sui suini, tuttavia saranno riferiti qui di seguito i reperti sui soggetti umani. Esiste un lavoro sul tempo di dimezzamento (emi-vita) della sulfisomidina sui neonati e i bambini (15). I sulfamidici, quando venivano somministrati ai soggetti sopraddetti, erano escreti assai lentamente nelle primissime settimane dopo la nascita, ma molto rapidamente alla età di circa 50 settimane, ed il tempo di dimezzamento risultava leggermente prolungato come i soggetti avanzavano in età (Fig. 6). Applicando i suddetti dati ai suini, giacché un essere umano di anni 20 di età è paragonabile ad un suino di ca. 6 mesi di età, si può ritenere che il farmaco sarà escreto assai lentamente nei primi due

o tre giorni dopo la nascita nei suini, e che, dunque, sarà necessaria una particolare attenzione (nel dosaggio). Come nel caso della relazione tra bambini e uomini adulti, la escrezione dei sulfamidici nei suini giovani è stata dimostrata essere di circa 1,5 volte più rapida di quella nei suini adulti (9).

6. - *Livelli di sulfamidici nei tessuti di suino*

La presenza di residui di un sulfamidico nella carcassa degli animali commestibili coinvolge numerosi problemi di igiene e salute pubblica dal momento che gli animali sono allevati in quanto fonte di cibo per l'uomo, tuttavia non sono stati fatti studi così numerosi quanti ne richieda l'argomento.

Poiché, dunque, i sulfamidici scompaiono più rapidamente dal sangue dei suini che dal sangue di animali di altra specie, come è stato chiarito in precedenza, si può ritenere che interponendo un periodo di due giorni dopo l'ultima somministrazione di un sulfamidico, questo risulterà ampiamente eliminato, e non vi saranno problemi di residui di sulfamidico negli alimenti di origine suina.

Non è, tuttavia, certo se il livello di sulfamidico nel sangue rappresenti da solo anche i livelli di sulfamidico nelle parti edibili quali gli organi interni, ecc., o no.

Dando la dovuta considerazione a questa possibilità, abbiamo determinato i livelli di sulfamonometossina nei tessuti di suino ed è stato trovato che il sulfamidico era scomparso dai corrispondenti tessuti in parallelo con la scomparsa del farmaco dal sangue, e che un livello di sulfamidico più alto che nel sangue è stato trovato solamente nei reni. (Figg. 7, 8 e 9). Inoltre, nel test di ricerca di residui della sulfametazina nelle parti commestibili del suino, i livelli erano inferiori a 4 ppm (parti per milione) al primo giorno, e inferiori a 0,1 ppm al settimo giorno (16).

Fig. 8: Livelli di sulfamonometossina (100 mg/kg) nei tessuti dopo iniezione intramuscolare nei suini (Parte 2).

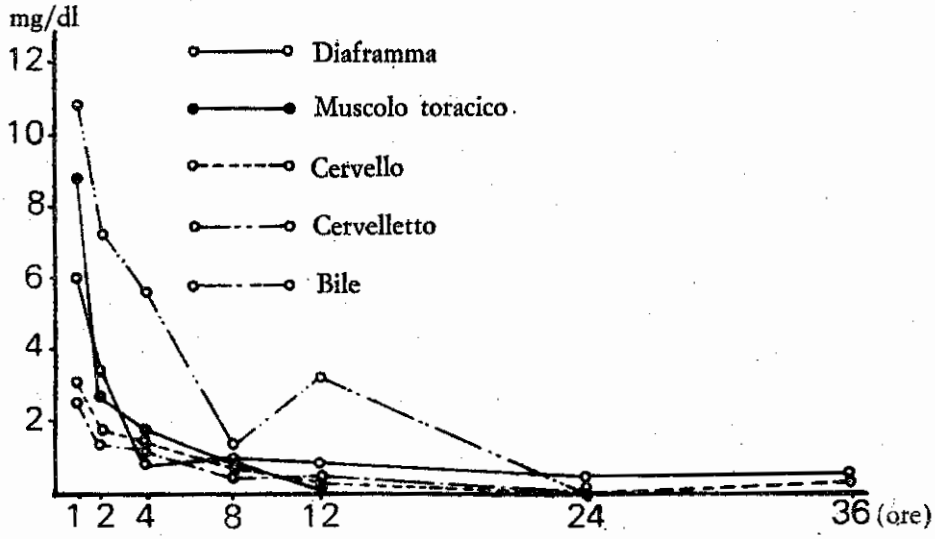
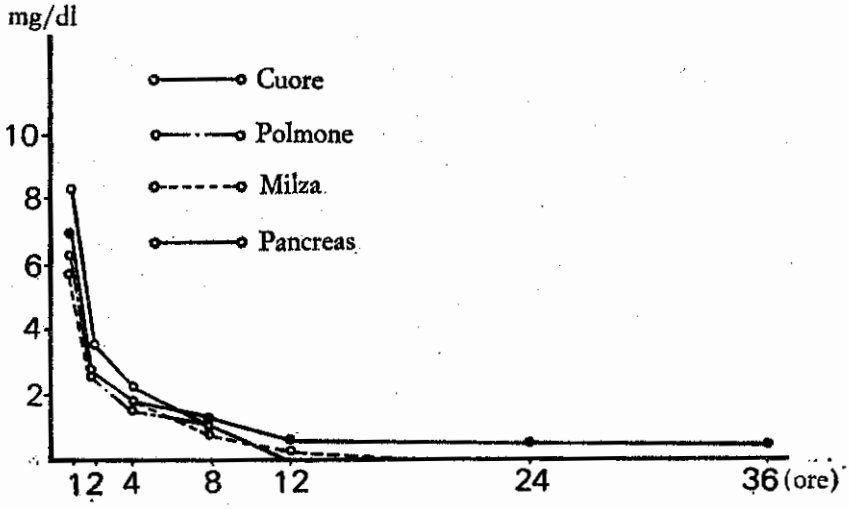


Fig. 9: Livelli di sulfamonometossina (100 mg/kg) nei tessuti dopo iniezione intramuscolare nei suini (Parte 3).



7. - *Livelli ematici nei bovini*

Dato che i livelli ematici e la distribuzione dei sulfamidici nei bovini sono completamente diversi da quelli negli animali monogastrici, i sulfamidici devono essere usati con particolare attenzione. L'effetto sul contenuto del primo stomaco (rumine), che occupa una buona parte del corpo, non può essere trascurato.

Generalmente, la permanenza dei sulfamidici nei bovini è molto modesta. Come esposto nella Tabella 3, nei bovini, il tempo di dimezzamento del farmaco (tempo richiesto per una certa quantità di farmaco a essere ridotto della metà dal metabolismo e dall'escrezione) è un quinto di quello negli esseri umani.

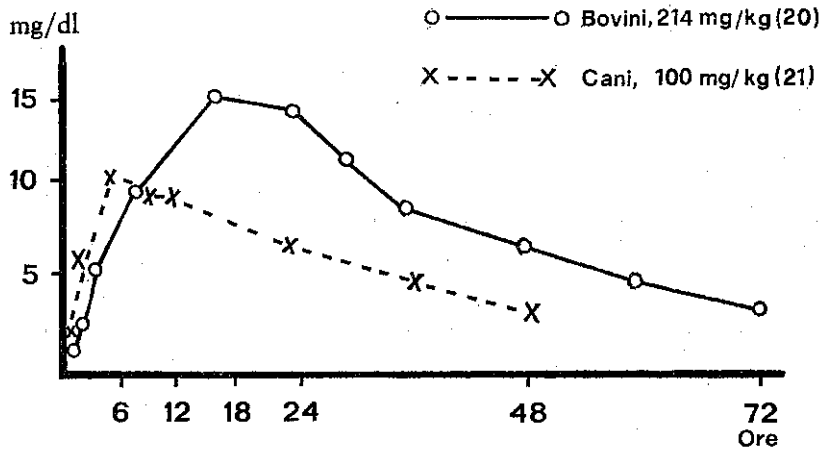
In altre parole, i sulfamidici vengono espulsi cinque volte più rapidamente dai bovini che dagli esseri umani ed i farmaci che sono a lunga durata negli esseri umani, non lo sono nei bovini.

TABELLA 3: Tempo di dimezzamento di alcuni sulfamidici.

Sulfamidici	Tempo di dimezzamento (ore) Bovini (17)	Uomini (19)
Sulfametossipiridazina	7	37
Sulfametossidiazina	7	37
Sulfametazina	8	7
Sulfametopirazina	8	65
Sulfadimetossina	8	40
Sulfaetossipiridazina [18]	10	—

Negli animali monogastrici, il livello ematico dei sulfamidici raggiunge il massimo 4-6 ore dopo la loro somministrazione per via orale, ma impiega dalle 12 alle 24 ore nel caso di un bovino. Da questo fatto, si può dire che l'assorbimento dei sulfamidici dopo somministrazione orale è molto più lento nel bovino che negli animali monogastrici (Fig. 10).

FIG. 10: Livelli plasmatici di sulfamonometossina dopo somministrazione orale in bovini e cani.



Il contenuto del rumine è altamente acido e i sulfamidici, che sono composti anfoteri, tendono a rimanere nel rumine in alta concentrazione più che nel sangue quando sono somministrati per via orale. Anche se i sulfamidici fossero iniettati per via endovenosa, vengono secreti nel rumine entro 10 min. (22) e la concentrazione nel rumine sarebbe più alta che nel sangue dopo poche ore. Dato che la relazione fra concentrazione nel rumine e livello ematico non è ancora stata studiata dettagliatamente, non si può dire nulla di preciso ma, nel caso di un bovino, l'iniezione endovenosa di sulfamidici non può ignorare l'elevazione della concentrazione di sulfamidico nel rumine.

8. - *Correlazione fra concentrazione nel latte e nel sangue*

I sulfamidici risultano distribuiti, generalmente, nel corpo animale sia che essi siano somministrati per via orale o per iniezione endovenosa, intramuscolare o sottocutanea, o in altri modi, ma la distribuzione di questi farmaci differisce a seconda dei tessuti. La differenza della distribuzione e della concentrazione dei sulfamidici nei vari tessuti si pensa sia dovuta principalmente alla coniugazione con le proteine e al pH dei tessuti medesimi.

Il sulfamidico somministrato per os o per iniezione raggiunge la

mammella con la corrente del sangue e viene secreto nel latte. Come mostrato nelle Figg. 11 e 12, il sulfamidico viene ritrovato anche nel latte. La sua concentrazione è alta quando il livello ematico è alto, e bassa quando il livello ematico diventa basso. Nel caso della sulfametazina, la sua concentrazione nel latte raggiunge la metà di quella nel sangue (23), al contrario la sulfadimetossina viene secreta nel latte (20) solo in piccolissima quantità. Questa differenza è dovuta al pKa (pKa = log Ka [costante di dissociazione]) dei sulfamidici e la seguente formula di correlazione è stabilita tra le concentrazioni di un sulfamidico nel latte e nel plasma (20).

$$\frac{\text{Concentrazione nel latte}}{\text{Concentrazione nel plasma}} = \frac{1 + 10\ (\text{pH del pKa del latte})}{1 + 10\ (\text{pH del plasma-pKa})}$$

Nel caso di vacche normalmente sane il pH del latte è 6.5 e quello del plasma di norma è 7.4, così che il passaggio dei sulfamidici nel latte diventa minore in proporzione alla diminuzione dei sulfamidici (nel plasma). Il rapporto del passaggio dei sulfamidici nel latte, calcolato con l'applicazione del pKa dei sulfamidici e la formula di concentrazione qui sopra riportata, viene dato nella Tabella 4.

FIG. 11: Concentrazione della sulfametazina nel plasma e nel latte dopo somministrazione orale (214 mg/kg) nelle vacche (23).

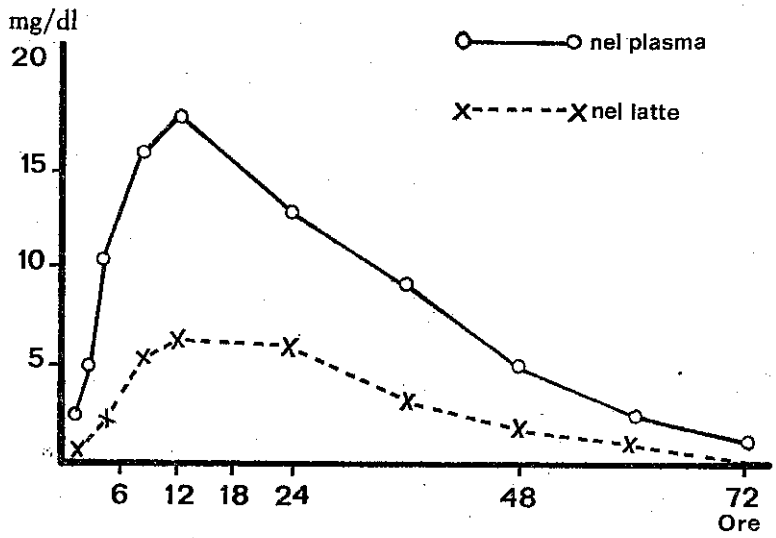


FIG. 12: Concentrazione di sulfadimetossina nel plasma e nel latte dopo somministrazione orale (214 mg/kg) nelle vacche (20).

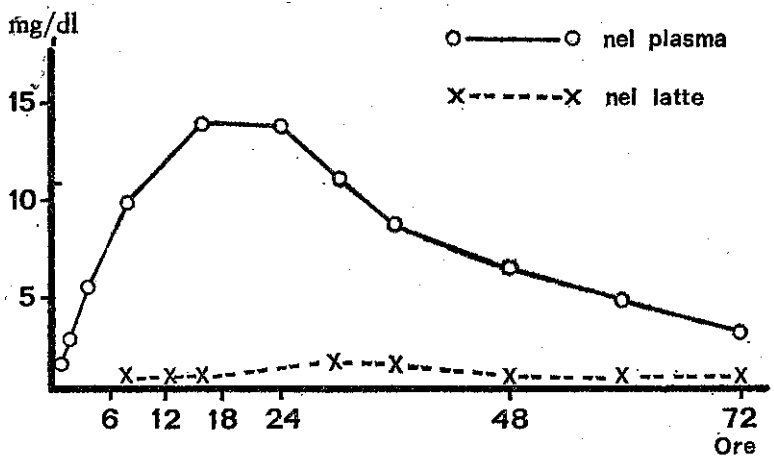


TABELLA 4: pKa di alcuni sulfamidici e loro passaggio nel latte nelle vacche.

Sulfamidici	pKa	Concentrazione nel latte con concentrazione del plasma = 1
Sulfamide	10.08	1
Sulfametazina	7.70	0.708
Sulfisomidina	7.57	0.646
Sulfatiazolo	7.23	0.478
Sulfametossipiridazina	7.20	0.465
Sulfamerazina	6.98	0.366
Sulfadiazina	6.52	0.233
Sulfadimetossina	6.32	0.193
Sulfafenazolo	6.09	0.167
Sulfisomezolo	6.03	0.162
Sulfamonometossina	5.94	0.159
Sulfisossazolo	5.00	0.129

9. - *Comportamento dei sulfamidici infusi nella mammella*

Prodotti farmaceutici vengono spesso infusi nella mammella per il trattamento della mastite e in questi casi vengono spesso usati i sulfamidici. Quando questi vengono infusi nella mammella, la per-

manenza del sulfamidico nel latte può essere un problema importante nei riguardi della salute umana. Il periodo di tempo in cui i sulfamidici rimangono nella mammella dipende in grande misura dal mezzo in cui il sulfamidico viene disciolto o sospeso più che dal tipo di sulfamidico impiegato. Infatti, l'infusione nella mammella di sulfamidici in veicolo di tipo oleoso si risolve in una presenza più lunga del farmaco nel latte che non con l'uso di un veicolo idrosolubile, e alcuni sulfamidici vengono rivelati nel latte in concentrazione abbastanza elevata anche tre giorni dopo l'infusione.

Quando il sulfamidico viene infuso nella mammella in un veicolo idrosolubile, il sulfamidico sembra venir assorbito sistematicamente ed abbastanza rapidamente.

Il risultato di un esperimento, con infusione di una soluzione parenterale al 10% di sulfamonometossina nella mammella, ha rivelato che più del 90% viene assorbito nell'organismo dopo 6 ore e completamente dopo 24 ore (Tabella 5).

TABELLA 5: Concentrazione di sulfamonometossina nel latte dopo infusione della soluzione al 10% nella mammella.

	Infusione di sulfamonometossina al 10% nella mammela: 50 ml in ciascun quarto.		
	Dopo 3 ore	6 ore	24 ore
Concentrazione nel latte raccolto dalla mammella trattata con sulfamonometossina	—	64.1	0.2
Concentrazione nel latte raccolto dalla mammella non trattata con sulfamonometossina	—	0.4	0.4
Concentrazione nel plasma dopo infusione di sulfamonometossina nella mammella	0.4	0.4	—

Concentrazione del farmaco in mg/dl

10. - *Applicazione clinica*

Come asserito nella parte precedente, i sulfamidici hanno uno spettro antibatterico così vasto che essi trovano una ampia gamma di applicazione nel trattamento delle malattie dei suini e dei bovini.

TABELLA 6: Concentrazioni minime inibenti (MIC) di sulfamidici nei confronti dell'Escherichia coli (27).

Sulfamidici	MIC (μmol/l)
Sulfamide	128
Sulfisossazolo	2.8
Sulfatiazolo	1.5
Sulfafenazolo	1.4
Sulfadiazina	1.2
Sulfamerazina	0.93
Sulfametazina	0.78
Sulfadimetossina	0.77
Sulfamonometossina	0.47

Esiste una varietà molto ampia di sulfamidici, e si è veramente in imbarazzo quando se ne deve scegliere uno per trattare una malattia. Si può comunque dire, in genere, che poiché i sulfamidici al presente disponibili in commercio sono stati confermati efficaci dal risultato di screening clinici da parte di veterinari nel corso di molti anni, essi sono sicuri per l'impiego clinico.

E. Krüger-Thiemer (24) cercò di stabilire il programma di trattamento con i sulfamidici per uso umano attribuendo molte costanti ai sulfamidici e usando formule complicate, e considerando le concentrazioni minime inibenti dei farmaci contro l'Escherichia coli come criterio delle attività antibatteriche dei farmaci. Parte delle concentrazioni minime inibenti viene mostrata nella Tabella 6. Risulta chiaro dalla Tabella 6 che i nuovi sulfamidici recentemente messi a punto possiedono attività antibatteriche molto elevate.

TABELLA 7: Dosi standard di sulfamidici e intervalli di trattamento medicamentoso nei suini.

Sulfamidici	Dose iniziale (mg/kg)	Dose di mantenim. (mg/kg)	Trattamento medicamentoso intervalli (ore)
Sulfamide	140	70	12
Sulfapiridina	210	140	24
Sulfatiazolo	210	70	4-6
Sulfadiazina	210	50	8
Sulfamerazina	210	70	12
Sulfaguanidina	300	150	12
Sulfisossazolo	140-220		24
Sulfisomidina	200-400		24
Sulfafenazolo	50-150	40-100	24
Sulfisomezolo	30-100		24
Sulfametossipiridazina	40	20	24
Sulfadimetossina	40-50	20-40	24
Sulfamonometossina	40-60	20-50	24

Nella Tabella 7 vengono indicate le dosi di sulfamidico per i suini basate sulle applicazioni citate nei lavori pubblicati. La terapia con i vecchi sulfamidici era costituita da una dose iniziale di 210 mg/kg e una dose di mantenimento di non meno di 70 mg/kg, con intervalli di trattamento medicamentoso di 12 ore. La terapia con i sulfamidici recentemente messi a punto, ad azione prolungata, è costituita da una dose iniziale di 40 mg/kg e di una dose di mantenimento di 20 mg/kg, con intervalli di 24 ore, e cioè la somministrazione una volta al giorno è sufficientemente efficace. Comunque, in certi casi non si può pensare che esiste una differenza così grande fra i vecchi sulfamidici e quelli ad azione prolungata, l'Autore ritiene che possa essere migliorato il ritmo della cura somministrando dosi di sulfamidici ad azione prolungata più elevate di quelle che sono state usate fino ad oggi. Nella diagnosi delle malattie dei suini in termini di sintomi clinici quali l'anormalità delle feci, della respirazione, dello stato della cute, dell'attività motoria e della temperatura corporea, è la diarrea che viene più frequentemente riscontrata tra le anormalità delle feci.

Le seguenti condizioni patogenetiche possono essere citate come responsabili della diarrea, e cioè gli avvelenamenti con sostanze tossiche, i fattori fisici e chimici come un improvviso cambiamento del tempo, i batteri patogeni come l'Escherichia coli, le Salmonelle, i Vibrioni, i virus come il TGE, i protozoi come i Toxoplasmi e i Coccidi, ed i parassiti come gli Strongyloides ransomi e i vermi rotondi. La somministrazione dei sulfamidici si rivela efficace nelle diarree causate da batteri e protozoi, ed il trattamento con sulfamidici può prevenire e ridurre la condizione di diarrea causata da virus attraverso la prevenzione o la cura delle infezioni batteriche secondarie. Come nel caso della diarrea, vi sono una varietà di cause eziologiche nella patologia dell'apparato respiratorio e della pelle ed anche per queste anormalità i sulfamidici risultano efficaci nel trattamento delle malattie sostenute da batteri e da protozoi.

Il dosaggio somministrato nella applicazione dei sulfamidici nei bovini è riassunto nella Tabella 8. Con i sulfamidici di vecchio tipo, la dose iniziale è di 210 mg/kg e la dose di mantenimento è di 70 mg/kg, mentre l'intervallo tra le somministrazioni delle dosi è di 12 ore. Con i recenti sulfamidici ad azione protratta la dose iniziale è di 40 mg/kg, la dose di mantenimento è di 20 mg/kg e l'intervallo è di 24 ore, ovvero la somministrazione una sola volta al giorno ha dato un buon effetto. Comunque, una così grande differenza tra i vecchi ed i nuovi sulfamidici ad azione protratta non sembra corretta in senso assoluto e, come è stato ricordato prima, anche i sulfamidici a persistenza protratta non sembrano rimanere troppo a lungo nel bovino, così che il livello terapeutico può essere aumentato mediante la somministrazione di un dosaggio maggiorato.

Nell'applicazione dei sulfamidici nei bovini, la somministrazione locale è raccomandata per le malattie che non richiedono la somministrazione sistemica poiché, come è stato detto in precedenza, il tempo di emi-vita dei sulfamidici è breve nel bovino, l'animale ha un peso corporeo elevato, e la somministrazione sistemica, per via parenterale, potrebbe richiedere una elevata dose complessiva. Nel caso di polmonite, affezioni delle prime vie respiratorie, diarrea, nefrite e coccidiosi si richiede una somministrazione sistemica. La somministrazione locale è raccomandata per mastite, endometrite, ritenzione di placenta, e nel caso di intervento chirurgico.

TABELLA 8: Dosaggio standard e intervalli di somministrazione dei sulfamidici nei bovini.

Sulfamidico	Dose iniziale (mg/kg)	Dosi di mantenim. (mg/kg)	Intervallo tra le somministraz. (ore)
Sulfamide	140	70	12
Sulfatiazolo	210	70	8
Sulfadiazina	210	70	12
Sulfamerazina	210	70	12
Sulfaguanidina	400	200	12
Sulfisossazolo	140~220		24
Sulfachinossalina	150	70	24
Sulfafenazolo	40~60	20~40	24
Sulfametossipiridazina	40	20	24
Sulfadimetossina	40	20	24
Sulfamonometossina	40	20	24

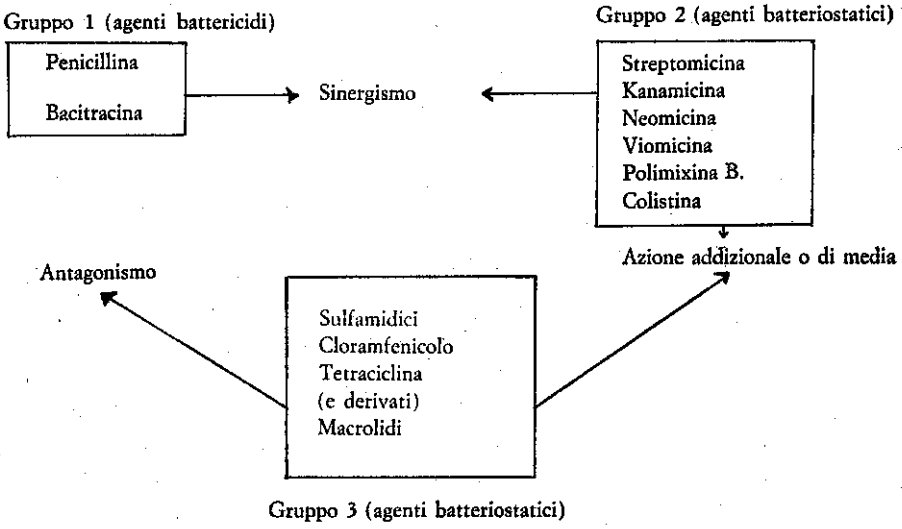
11. - *Applicazione dei sulfamidici in associazione con altri farmaci*

Ci sono numerose teorie riguardanti la somministrazione di sulfamidici in associazione con antibiotici. Queste teorie contrastano una con l'altra e non si sa quale sia la giusta. Nella Fig. 13 viene riportato un esempio. In questa figura, è chiaro che non può essere detto in anticipo che l'uso di un sulfamidico in associazione con un antibiotico comporterà in modo totale un effetto potenziato (sinergismo), ma tale combinazione darà origine solamente ad un effetto addizionale. Viceversa, l'impiego di un sulfamidico in associazione con un antibiotico è anche stato detto che in certi casi può dar luogo ad un antagonismo. Tuttavia, vi è un lavoro, stabilito che un sulfamidico inibisce la penicillasi, che dimostra un effetto sinergico con la penicillina (25). C'è pure un lavoro che indica che la colistina e la polimixina B sono sinergiche con un sulfamidico (26), e vi è un lavoro che dimostra il sinergismo con la streptomicina (27). Ci sono poi correlazioni complesse tra le rispettive malattie ed i farmaci. È ben noto il fatto che i sulfamidici e la pirimetamina agiscono in modo sinergico sui protozoi. Ci sono non poche pubblicazioni scientifiche circa la simultanea som-

ministrazione di sulfamidici e pirimetamina per il trattamento della toxoplasmosi dei suini (28-37). Vi sono alcune recenti pubblicazioni sull'impiego di sulfamidici e trimethoprim per l'effetto sinergico nel trattamento delle malattie batteriche dei suini (38-42).

Vi è il fenomeno dell'incompatibilità per alcuni sulfamidici, vale a dire, è stata vista una incompatibilità fisiologica o fisiochimica.

FIG 13: Relazioni tra sulfamidici e antibiotici quando usati in associazione.



È stato detto che l'acido p-amino-benzoico (PABA), il lievito ricco in PABA, i derivati dell'acido para-amino-benzoico quali la procaina (Novocaina), la tutocaina e la penicillina-procaina sono antagonisti nei confronti dei sulfamidici e ne riducono l'azione. Poiché i farmaci del gruppo dell'anilina quali l'acetoanilide e la fenacetina, se somministrati simultaneamente ai sulfamidici, producono metaemoglobina o sulfaemoglobina, i detti composti ed i sulfamidici sono stati ritenuti incompatibili uno per l'altro, ma vi sono alcuni lavori che riferiscono che non vi è incompatibilità fra di loro (43-44).

È stato detto che gli arsenicali, i composti dell'argento e del mercurio, se usati contemporaneamente ai sulfamidici, producono solfuri metallici e dunque in certi casi causano avvelenamenti. È stato inoltre detto che i solfuri e i solfati (per es. il sale di Glauber, il solfato di magnesio, il sale artificiale di Carlsbad) quando sono somministrati « per os » in combinazione con i sulfamidici inducono la produzione nel tratto intestinale di idrogeno solforato, che reagisce con i sulfamidici e agisce sull'emoglobina ematica generando sulfaemoglobina che è verosimilmente dannosa per l'organismo vivente.

Ci sono certi farmaci che interagiscono tra di loro, sebbene le reazioni non siano dannose per l'organismo.

Alcuni sulfamidici se tenuti in miscuglio con sodio citrato, sodio salicilato, sodio bicarbonato, calcio carbonato, calcio lattato, migranina (fenazone + caffeina), ioduro di potassio, aminopirina, ossido di magnesio, sodio carbonato e cloralio idrato, si caricano di umidità o diventano deliquescenti in alcuni casi. Tuttavia è necessario confermare la reazione che può intercorrere tra un sulfamidico e ciascuno di questi composti.

Numerose soluzioni iniettabili di sulfamidici si presentano sotto forma di sale sodico allo scopo di rendere solubile in acqua i sulfamidici stessi, e sono perciò alcaline (pH 8,0-10,5). Per questa ragione, le soluzioni se miscelate con soluzioni acide, quale ad esempio una soluzione di efedrina cloridrato, spesso producono un precipatato. In più, il pH ottimale per la solubilità varia da un sulfamidico ad un altro. Per questa ragione, anche miscelando le soluzioni di due sulfamidici tra di loro si può produrre un precipitato. Inoltre, alcuni tipi di sulfamidici in soluzione quando sono miscelati con una soluzione iniettabile di calcio cloruro, calcio gluconato, sodio salicilato, calcio bromuro e destrosio, soluzione di Ringer, soluzione salina isotonica, Vitamina B_1, Vitamina C, possono causare torbidità o in alcuni casi un precipitato, ed è dunque necessario verificare la reazione tra un sulfamidico e ciascuna di tali soluzioni iniettabili sopraindicate.

BIBLIOGRAFIA

1) A. DEWAELE: V.B., *40,* 409 (1970) (Anals Med. Vet. *113,* 368-370 (1969)).
2) AKITA et al.: J. Japan. Veterinary Medical Assn., *20,* 385-388 (1967).
3 YONEYAMA et al.: J. Veterinary Medicine *537,* 186-188 (1971).
4) KANAYA et al.: Journal of the Veterinary Medicine, *445,* 440-443 (1967).
5) W.H. LINKENHEIMER et al.: Am. J. Vet. Res., *26,* 1083-1094 (1965).
6) Th. STRULLER: Antibiotica et Chemotherapia, *14,* 179-215 (1968).
7) D. de FRENNE: V.B., *34,* 45 (1964) (Inaug. Diss., Hannover, pp. 56 (1962).
8) J. FORNER: V.B., *38,* 118 (1968) (Inaug. Diss. Tierärztliche Hochschule, Hannover, pp. 40).
9) TSUTSUMI et al.: Japan. J. Veterinary Science, *26* (Proceedings of the Congress) 416 (1964).
10) MOTOYOSHI et al.: J. Japan. Veterinary Medical Assn., *16,* 93-96 (1963).
11) M. MULLING et al.: V.B., *36,* 449 (1966) (Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., *78,* 425-430 (1965)).
12) C. M. STOWE: The Sulfonamides, 458-502. Veterinary Pharmacology and Therapeutics 3rd. Edited by L. M. Jones (Jowa State Univ. Press Ames Iowa (1965)).
Ames Iowa (1965).
13) R. FAUSTINI et al.: Am. J. Vet. Res., *23,* 65-69 (1962).
14) W. ULLRICH: Wien, tieräztl. Wschr., *50,* 529-542 (1963).
15) B. KRAUER et al.: Chemotherapy, *14,* 1-6 (1969).
16) R.E. MESSERSMITH et al.: V.B., *38,* 253 (1968) (J. Am. Vet. Med. Ass., *151,* 719-724 (1967)).
17) R. SILVESTRI et al.: Am. J. Vet. Res., *28,* 1783-1797 (1967).
18) W. H. LINKENHEIMER et al.: J. Pharm. Exp. Therap., *149* (2) 280-287 (1965).
19) Th. STRULLER: Antibiotica et Chemoterapia, *14,* 179-215 (1968).
20) C. M. STOWE et al.: Am. J. Vet. Res., *24,* 525-536 (1963).
21) L. NEIPP et al.: Antibiotica et Chemoterapia, *9,* 19-82 (1961).
22) E. CORKER et al.: Fed. Proc., *26,* 542 (1967).
23) C. H. STOWE: The Sulfonamides, 458-502. Veterinary Pharmacology and Therapeutics 3rd. Edited by L. M. Jones (Iowa State Univ. Press Ames Jowa (1965)).
24) E. KRÜGER-THEIMER et al.: Chemotherapie, *10,* 129-144 (1965/1966).
25) Van J. KIMMIG et al.: Med. Klinik, *57,* 1437-1442 (1962).

26) F. E. RUSSEL: J. Clin. Path., *16,* 362-366 (1963).
27) KATO: J. Japan. Vet. Med. Assn., *21,* 349-352 (1968).
28) KANAYA et al.: J. Vet. Med., *424,* 612-615 (1969).
29) HIRUMA: J. Vet. Med., *405,* 923-924 (1965).
30) K. TSUNODA et al.: Japan. J. Vet. Science, *27* (Official organ) 482 (1965).
31) K. TSUNODA et al.: Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart., *6,* 83-88 (1966).
32) SHIMABUKURO et al.: Japan. J. Vet. Science, *27* (Official organ) 405 (1965).
33) MIYAMAOTO: J. Vet. Med., *391,* 84-85 (1965).
34) HAYASHIBE et al.: J. Vet. Med., *395,* 322-323 (1965).
35) K. TSUNODA et al.: Japan. J. Vet. Science *28* (Official organ) 396 (1966).
36) SHIMABUKURO: J. Japan. Vet. Med. Assn., *20,* 442-445 (1967).
37) IKEGAMI et al.: J. Japan. Vet. Med. Assn., *23,* 433-441 (1970).
38) W. F. REHM et al.: V.B., *40,* 860 (1970) (Vet. Rec., *87,* 39-42 (1970)).
39) W. F. REHM: V.B., *41,* 694 (1971) (in « Progress in antimicrobial and anticancer chemottherapy » Proceeding of the 6th Int. Congr. of Chemotherapy, Vol. II, p. 382-387 (1970) Univ. Tokyo Press).
40) W. GEHERING et al.: V.B., *41,* 793 (1971) (Berl. Münch. tirärztl. Wschr., *84,* 105-109 (1971)).
41) F. B. JØGENSEN et al.: V.B. *42,* 167 (1972) (Medlemsblad for den Danske Dyrlacegeforening, *54,* 784-786 (1971).
42) E. SCHOLL et al.: V.B., *42,* 231 (1971) (Schweizer Archiv für Tierheikunde, 13, 387-396 (1971)).
43) SASAKI et al.: Archives of Practical Pharmacy, *19,* 5-54 (1959).
44) SASAKI et al.: Archives of Practical Pharmacy, *19,* 206-208 (1959).

G. BALLARINI

ASPETTI CLINICI DELLA SULFAMIDOTERAPIA IN MEDICINA VETERINARIA

I - *Premessa*

Sono circa 40 anni che i sulfamidici sono entrati in veterinaria, e 30 che gli antibiotici sono di largo uso pratico. Il loro impiego ha rivoluzionato la terapia delle malattie infettive batteriche, ha modificato il quadro delle infezioni virali, ha sostanzialmente mutato la prognosi di molte malattie. La situazione è però tutt'altro che definita: esiste una variazione della eziologia per costituzione di stipiti farmaco-resistenti e sostituzione di specie microbiche c.d. «opportuniste » a quelle controllate dalla terapia; continuo è l'inserimento nella pratica clinica di nuovi chemioantibiotici; importanti sono le modificazioni della patologia (patomorfosi) consecutive alla stessa terapia. In questo quadro le singole specie animali vanno inoltre definendo peculiarità sempre più precise.

Pur limitando l'attenzione ai soli sulfamidici ed alla terapia individuale (non di massa), non è facile esaurire nell'ambito di una relazione tutto quanto riguarda la terapia antibatterica, anche perché su questo argomento in tutto il mondo si osserva un distacco tra quello che viene fatto nei laboratori e negli istituti di ricerca, e quello che avviene sul campo pratico. Non è infatti eccezionale che le conoscenze acquisite dai veterinari pratici non abbiano una spiegazione razionale in quanto ottenuto dalla ricerca, mentre i dati della ricerca non trovano una adeguata applicazione pratica.

In questo orientamento e per tentare di avvicinare i due settori, quello della ricerca e quello clinico, nella presente relazione considereremo alcuni aspetti della sulfamidoterapia di maggiore importanza nella pratica veterinaria. Non sarà quindi una relazione « completa »

e neppure « ordinata », ma una raccolta di problemi di attualità pratica per la terapia sulfamidica nel bovino e nel suino.

* * *

II - *Chemioterapia continua e intermittente*

La somministrazione di chemioterapici a scopo terapeutico non è un problema semplice ed univocamente risolvibile, perché non è possibile ottenere per ogni malattia un identico ed immutabile procedimento standard, senza tenere conto delle differenze che esistono nei singoli casi.

Ogni trattamento, qualunque sia il chemioterapico e la via di somministrazione, deve far giungere una sufficiente quantità del farmaco a contatto con i microrganismi, e mantenervelo per il periodo di tempo necessario affinché possa esplicare la sua azione.

Lo scopo può venire raggiunto in diversi modi. A questo riguardo esistono due impostazioni principali. Alcuni auspicano dosaggi relativamente bassi, ma continuati, ritenendo indispensabile mantenere un costante livello del farmaco (*chemioterapia continua*). Altri, rifacendosi anche a recenti acquisizioni della *cronofarmacologia* ed alla *cronodisponibilità* dei farmaci, propongono di usare quantità di medicamento correlate e modulate ai ritmi biologici, fino ad intervallare la somministrazione con periodi di riposo, durante i quali il livello ematico scende a tassi di non attività (*chemioterapia intermittente*).

Il primo modo di ragionare (*chemioterapia continua*) parte dalla constatazione che molti chemioterapici somministrati ad un dosaggio incapace di dare inconvenienti, anche se la terapia viene protratta a lungo, sono nell'organismo *batteriostatici* ed inibiscono solo la moltiplicazione dei batteri senza ucciderli, compito questo lasciato alle forze di difesa organica. È quindi necessaria la loro presenza per un periodo di tempo variabile, ma comunque abbastanza lungo, che permetta all'organismo di completare la distruzione dei batteri ed impedire che questi riprendano a moltiplicarsi con eventuale comparsa ed aumento della chemioresistenza.

Questo metodo terapeutico presenta qualche inconveniente. Ad esempio i microrganismi posti in sedi poco vascolarizzate (focolai sclerotici, necrotici, ecc.) dove il farmaco non arriva in concentrazione

batteriostatica, non sono inibiti nella moltiplicazione ed attività patogena. Inoltre il mantenimento continuo di un efficace livello batteriostatico abbisogna di determinate modalità: somministrazioni a brevi intervalli, uso di particolari sostanze « ritardo », variazioni delle dosi somministrate nelle diverse ore del giorno a causa del mutare della cronodisponibilità ecc. D'altra parte è noto che la ripartizione dei chemioterapici, e tra questi dei sulfamidici, tra il sangue, gli altri liquidi organici ed i parenchimi è notevolmente complessa, per cui in alcuni organi (ad esempio il rene) od in particolari situazioni (ad esempio focolai infiammatori acuti di tipo prevalentemente essudativo) si osservano concentrazioni e permanenze di farmaco nettamente superiori a quelle riscontrabili nel plasma ematico. Queste ed altre condizioni rendono non agevole indicare schemi generali, e d'altra parte possono rendere indaginoso il trattamento nelle singole condizioni pratiche.

La seconda tendenza (*chemioantibioticoterapia intermittente*) prevede dosaggi relativamente elevati, ma limitati a periodi di tempo brevi e distanziati tra loro. Le singole dosi devono inoltre essere atossiche o comunque non dannose all'organismo. L'elevato dosaggio assicura l'arrivo del farmaco in quantità attive anche in zone scarsamente vascolarizzate, o nelle quali vi sia scarsa diffusibilità. Un giusto intervallo tra una somministrazione e l'altra, che può essere di uno o più giorni a seconda del farmaco e dei dosaggi, e una esatta scelta del momento migliore del giorno, permette all'organismo di sopportare anche alte dosi unitarie.

I dati di fatto su cui poggia la moderna concezione della *chemioterapia intermittente* sono in sostanza tre. Il primo è che la terapia intermittente è particolarmente utile con chemioterapici dotati di azione battericida, anche se è possibile attuarla anche con farmaci solo batteriostatici. Il secondo è che questi farmaci presentano la massima efficacia quando agiscono su di una popolazione batterica in fase di attiva moltiplicazione. Il terzo, infine, è che le cellule batteriche si dividono ad un certo intervallo di tempo. Sulla scorta di tali dati si pensa che impiegando i farmaci antibatterici con ritmo intermittente, sia possibile fare coincidere la loro somministrazione con fasi di maggiore attività moltiplicativa della flora microbica, e quindi ottenere un più intenso e precoce effetto debacilizzante con dosi globali più basse di quelle consuete. Numerose indagini hanno dimostrato la fondatezza di

queste previsioni, ponendo altresì in risalto i vantaggi di questo indirizzo terapeutico.

Il principale obbiettivo di questa tecnica di terapia, e che ne costituisce uno dei punti di forza, *è quello di sincronizzare la somministrazione dei farmaci con le fasi di più spiccata moltiplicazione batterica.* Il fenomeno biologico di maggiore rilievo, che contribuisce alla realizzazione di questa coincidenza, è rappresentato dal ritmo proliferativo delle cellule batteriche, le quali, quando si dividono, entrano periodicamente in fase di massima vulnerabilità. La parte decisiva della sincronizzazione dell'attività riproduttiva dei batteri spetta ai farmaci che vengono usati. Si è potuto infatti constatare che tra una somministrazione e l'altra, i medicamenti restano per un certo tempo nel sangue e nei tessuti. In conclusione, caduti i « picchi », i chemioterapici sono ancora in grado di esercitare, in virtù delle loro caratteristiche farmacodinamiche, una azione batteriostatica. Orbene, è proprio questa fase di batteriostasi intervallare, che dilazionando la ripresa dei fenomeni di divisione microbica, *consente l'allineamento del ritmo proliferativo di un cospicuo numero di batteri e quindi permette che fasi di più attiva moltiplicazione bacillare vengano a coincidere con il momento in cui l'animale riceve la successiva dose di chemioterapico.*

I farmaci impiegati nella terapia intermittente sono di solito dotati di attività battericida, ma utili risultati si ottengono anche con quelli batteriostatici. Circa l'intervallo con cui i farmaci debbono essere somministrati, questo varia con la farmacocinetica del farmaco e con il tipo di batterio in causa. È comunque dell'ordine di 1-2-3 e talvolta 5 o più giorni; talvolta sono utili anche ritmi settimanali.

Studi sperimentali e numerose osservazioni cliniche hanno inoltre posto in evidenza l'*opportunità di far precedere la terapia intermittente da un periodo di terapia continua.* Tale misura è indispensabile soprattutto nelle forme acute. Attenendosi a questa regola è possibile ottenere non soltanto una più rapida debacilizzazione, ma anche un accorciamento della fase di contagiosità e della durata complessiva del processo morboso. Tuttavia è proprio nelle forme croniche ed ipercroniche, già curate senza successo con le più varie combinazioni di farmaci, che con la chemioterapia intermittente con elevati dosaggi unitarii è possibile il conseguimento di effetti clinici e soprattutto batteriologici, migliori di quelli ottenibili con l'impiego della terapia continua. Oltre ad essere generalmente ben tollarata, *la chemioterapia intermittente* con-

sente di effettuare trattamenti con sensibili risparmi sulla dose globale di farmaci, ed ha il vantaggio di un più facile impiego pratico.

Le due metodiche non devono quindi essere considerate in opposizione. Si è inoltre stabilito quando dal punto di vista clinico è più consigliabile l'una o l'altra. Pare infatti opportuno mantenere il livello del farmaco ad un valore costante (*terapia continua*) nel caso di microrganismi dotati di grande velocità di moltiplicazione ed in forme morbose a rapida evoluzione, mentre in forme croniche e se il microrganismo si moltiplica lentamente si ritiene più utile la *terapia intermittente*.

* * *

III - *Terapia sulfamidica in medicina bovina e suina*

I sulfamidici hanno suscitato un grandissimo interesse nella medicina veterinaria perché sono stati i primi chemioterapici efficaci sui batterii, e tuttora costituiscono uno dei gruppi di farmaci di più largo uso.

I sulfamidici hanno una storia relativamente lunga, in quanto sono stati scoperti negli anni '30 e fanno parte della pratica veterinaria da circa 40 anni. In questo periodo sono stati intensamente studiati, ed oggi sono disponibili per la pratica applicazione, dei sulfamidici che si avvicinano al chemioterapico « ideale ».

Al momento attuale, i sulfamidici costituiscono un ampio capitolo e comprendono un elevato numero di composti con caratteristiche diverse, non tanto per quanto riguarda la loro attività antibatterica (*farmacodinamica*), ma soprattutto per quanto concerne la loro *farmacocinetica*. Quest'ultima inoltre varia considerevolmente secondo le specie animali ed in rapporto allo stato funzionale e di salute dei singoli apparati ed organi. Da qui sono sorti non pochi equivoci e molti veterinari non hanno una sufficiente conoscenza di quanto è invece necessario per sfruttare in pieno le caratteristiche di questi farmaci in ciascuna specie animale. A parziale giustificazione dei veterinari pratici, va però osservato che proprio per quanto riguarda la farmacocinetica dei sulfamidici nelle diverse specie animali, vi sono ancora non pochi punti oscuri, per cui non è sempre facile dare soddisfacenti spiegazioni ai risultati che si ottengono nella pratica, ed allo stesso tempo

preconizzare sistemi di uso i più efficaci.

In quest'ultimo orientamento è necessario premettere che quanto andremo esponendo non potrà soddisfare completamente i veterinari pratici, soprattutto per quanto riguarda l'uso terapeutico dei sulfamidici nei bovini a rumine funzionante ed in lattazione. Pur costituendo un importantissimo campo di applicazione, questi animali sono stati poco studiati da un punto di vista della farmacologia e della farmacocinetica. Molte ricerche sui bovini sono state infatti eseguite su vitelli lattanti, ma è ora noto che il rumine modifica ampiamente la farmacocinetica dei sulfamidici somministrati per via orale e per via parenterale.

Criteri clinici generali di scelta nella terapia sulfamidica

Le principali *indicazioni clinico-farmacologiche* di guida alla terapia sulfamidica in medicina veterinaria, presuppongono precise e dettagliate conoscenze su:

1) frequenza delle eziologie in rapporto alla clinica ed alla patologia dell'organo o apparato interessato;
2) forma clinica da trattare (acutissima, acuta, subacuta, cronica, di tipo essudativo, proliferativo, necrotico);
3) caratteri farmacodinamici (attività) e farmacocinetici del sulfamidico;
4) dati tossicologici;
5) tempi di sospensione.

1) *Frequenza delle possibili eziologie in rapporto alla patologia dell'organo o apparato interessato.* È un criterio che ha un valore relativo, ma spesso ed in mancanza di altri elementi è molto utile. Si basa sulla possibliità di precisare, per determinate malattie, sufficienti correlazioni clinico-eziologiche. Questo in genere si realizza attraverso le osservazioni epidemiologiche, integrate dalla conoscenza della flora batterica abituale dei diversi organi ed apparati colpiti, e soprattutto tramite una accurata e costante ricognizione delle popolazioni batteriche presenti in animali morti della stalla (*patologia di allevamento*). È comunque ovvia la opportunità di utilizzare sulfamidici con elevata attività antibatterica. Nella Tabella n. 1 sono riportate le Minime Concentrazioni Inibenti (MIC) di alcuni sulfamidici

nei riguardi di *E. coli,* un batterio notoriamente poco sensibile ai chemioterapici.

Il continuo successo della terapia sulfamidica, anzi l'aumentare di questo successo di fronte all'avanzata degli antibiotici, è dovuto senza dubbio all'incremento della loro efficacia, che è salita di circa 250 volte come risulta dalla già citata Tabella n. 1. Un altro fattore di successo è che molto limitata è stata la chemioresistenza dei microrganismi di fronte ai sulfamidici. Questo è ancora più importante se si considera la antibioticoresistenza verso i più comuni antibiotici, per cui la sulfamidoterapia diviene sempre più il trattamento di scelta in caso di sospetta antibioticoresistenza e nel caso in cui non si possa eseguire od ottenere con tempestività un antibiogramma.

2) *Forma clinica da trattare.* È questo un aspetto della massima importanza, purtroppo spesso sottovalutato nella ricerca sperimentale (di solito riguardante le forme acute), e non attentamente valutato anche nella pratica clinica. Molto schematicamente si può osservare quanto segue.

L'atteggiamento clinico permette grossolanamente di distinguere le forme morbose in acutissime (spesso setticemiche), acute, subacute e croniche (quest'ultime spesso a localizzazione). Come già illustrato, nelle forme acutissime-acute è indubbiamente preferibile una terapia continua, mentre nelle subacute e croniche una terapia intermittente. Di conseguenza con la terapia continua è importante un trattamento ripetuto ad intervalli regolari e adatti a fornire un livello ematico sufficientemente costante. Nella terapia intermittente (ogni 24-48 ore) è necessario utilizzare sulfamidici a bassa tossicità e che oltre ad una elevata concentrazione ematica assicurino anche una elevata concentrazione tissutale, o per la loro quota libera, o per quella legata alle sieroproteine (legame farmacoproteico).

Per quanto concerne il tipo di lesione, schematicamente riportata al tipo essudativo, proliferativo, necrotico, si possono fare le seguenti considerazioni generali. Nelle lesioni di tipo essudativo (e generalmente acutissime o acute) sono indicati in pratica tutti i sulfamidici, sia quelli ad elevato che a basso legame sieroproteico. Nel primo caso nel focolaio morboso si ha una concentrazione della quota sulfamidica legata, nel secondo caso di quella libera. Per la acuzie del processo è utile una terapia continua. Nel secondo caso (lesioni proliferative, o

necrotiche, subacute-croniche) sono invece indicati sulfamidici a basso legame proteico e somministrati con schemi di terapia intermittente.

In tutti i casi è comunque evidente la necessità di poter disporre di sulfamidici con elevata attività e scarsa o praticamente nulla tossicità, al fine di poter elevare la posologia di somministrazione, soprattutto nel caso della terapia intermittente.

3) *Caratteri farmacodinamici (attività) e farmacocinetici del sulfamidico.* La terza fase del ragionamento clinico-terapeutico consiste nel confrontare le necessità cliniche con quanto noto sul metabolismo dei sulfamidici nell'organismo della specie animale da trattare, ed in particolare delle *curve di concentrazione* a livello dei diversi liquidi e tessuti, e soprattutto del focolaio d'infezione, a seconda della via di somministrazione, posologia, condizioni normali e patologiche, ecc. I sulfamidici hanno capacità diverse fra loro di raggiungere determinati distretti organici in concentrazioni efficaci. Infatti il valore della *concentrazione serica* di un farmaco antinfettivo dà solo una idea dell'entità del suo assorbimento. I batteri si localizzano e si moltiplicano però più nei tessuti che non nel sangue, ed è quindi a livello locale e tessutale che bisogna guardare per giudicare della attività terapeutica di un antibatterico. Tale livello è espresso da varii indici, fra i quali vanno ricordati *il gradiente di concentrazione fra il plasma e tessuto infetto, il volume relativo di distribuzione nei tessuti ed il tempo di dimezzamento (emivita)* della concentrazione ematica.

Il comportamento di un sulfamidico sotto gli aspetti antibatterico e farmacodinamico dipende molto dalla sua struttura chimica. In relazione alla farmacocinetica di un sulfamidico è molto importante anche il grado del suo legame con le proteine plasmatiche.

4) *Dati tossicologici.* Un importante elemento di giudizio per la scelta del sulfamidico è la valutazione della sua tossicità: sotto il profilo generale, per i singoli organi ed apparati, in rapporto alla posologia di uso (Tabella n. 2).

5) *Tempi di sospensione.* È infine da ricordare la importanza, nella scelta di un sulfamidico per la terapia di una malattia in un animale produttore di derrate alimentari, anche il problema dei residui e dei metaboliti del farmaco.

L'esistenza di tempi di sospensione nella utilizzazione a scopo alimentare delle carni e del latte di animali dopo trattamenti con farmaci, pone alcuni problemi clinico-terapeutici che condizionano un nuovo modo di fare la clinica veterinaria. Schematicamente sono individuabili le seguenti situazioni principali, relative soprattutto alla *prognosi* della forma morbosa da trattare.

In caso di forme morbose con prognosi *fausta quoad vitam* (ad esempio talune lesioni di tipo chirurgico), qualsiasi trattamento per via generale (parenterale, orale, ecc.) o locale non pone alcun problema per l'utilizzazione delle carni, in quanto una eventuale macellazione (collegata ad esempio alla inefficacia del trattamento terapeutico) potrà essere rimandata oltre i limiti indicati dai « tempi di sospensione ».

Il problema diviene più delicato se in animali sottoposti a trattamento generale si considera la utilizzazione del latte: non solo per quanto concerne la perdita del prodotto (che talvolta potrebbe essere destinato alla alimentazione dei vitelli) quanto — e ci riferiamo agli allevamenti intensivi di bovine da latte con elevata meccanizzazione — alla opportunità di modificare al minimo le pratiche di mungitura.

I trattamenti sulfamidici per via parenterale comportano un passaggio di farmaco nel latte che è molto variabile in rapporto al tipo di sulfamidico. Come risulta dalla Tabella n. 3 alcuni dei più recenti sulfamidici comportano un passaggio di farmaco nel latte estremamente limitato e di brevissima durata (ad esempio per la sulfamonometossina per non più di 24 ore).

In casi di malattie « a localizzazione » (artriti, artrosinoviti, ecc.) diviene particolarmente indicata la terapia topica (iniezioni intrarticolari, ecc.), con posologie limitate e soprattutto con preparazioni farmaceutiche limitatamente assorbibili (ad esempio contenenti silicone - c.d. sinovia artificiale). Nel caso invece di mastiti non vi è alcuna difficoltà nell'eliminazione del latte, che comunque non può essere usato per la alimentazione fino a guarigione dell'organo, il che vuol dire almeno ripresa della secrezione lattea, e quindi assenza di infezione e/o di malattia.

Diversa è la situazione del trattamento di forme morbose con prognosi *quoad vitam RISERVATA,* e con probabilità di dover macellare l'animale, se non entro breve tempo (macellazione di urgenza), al-

meno entro alcuni giorni, soprattutto se la terapia dovesse fornire risultati insoddisfacenti.

Innanzitutto bisogna notare che quando la prognosi *quoad vitam è RISERVATA* vi sono casi nei quali una terapia si impone prescindendo dal problema dei residui. Questo avviene per malattie in cui le carni dell'animale sono comunque *non* destinabili alla alimentazione umana: ad esempio, malattie di qualsiasi tipo in vitelli con carni « immature »; malattie infettive per le quali non solo è vietata la utilizzazione delle carni, ma anche la macellazione (ad esempio, carbonchio ematico); malattie infettive nelle quali si impone un esame batteriologico delle carni, la cui positività per agenti infettanti causa di zoonosi o tossinfezioni alimentari è molto probabile se non certa, per cui le carni andrebbero quasi certamente distrutte per tali infezioni: ad esempio, enteriti, polisierositi, ecc. di natura salmonellare, ecc. In questi, come in altri casi analoghi, è sempre vantaggioso un trattamento terapeutico al fine di salvare l'animale, perché non trattando l'animale non vi è comunque la possibilità di salvare le carni.

Se invece si tratta di malattie che di per sé permettono la utilizzazione delle carni (prognosi *fausta quoad carnem*), e nelle quali dopo il trattamento si imponga una macellazione (macellazione di urgenza o di necessità) risulta ovvia la opportunità di ridurre al minimo indispensabile i tempi di sospensione. A questo proposito è opportuno considerare — da un punto di vista clinico — ogni elemento a nostra disposizione sull'assorbimento, trasporto, eliminazione e metabolismo dei farmaci, per vedere quali sono le condizioni da sfruttare per ridurre al minimo i tempi di sospensione, senza derogare dalla necessità di una massima sicurezza nella protezione della salute dell'uomo.

Innanzitutto è da rilevare che la *somministrazione dei farmaci per via endovenosa elimina il problema dei residui a livello del punto di inoculazione*: e ciò è particolarmente vantaggioso perché è proprio in tale sede che possono permanere per un certo periodo di tempo elevate quantità di farmaco. Con la somministrazione per via endovenosa si ottengono inoltre altri due vantaggi:

a) *precocità di azione* e *sua più breve durata;*

b) più facile e completo legame del farmaco alle proteine seriche per cui, *con un regolare dissanguamento,* come è richiesto per la utilizzazione delle carni in questi, come in altri casi, *si elimina la massima parte del farmaco,* salvo le quote fissate ai tessuti eventualmente

infiammati, o presenti negli organi metabolizzatori (fegato), o emuntori (rene).

Aspetti clinici della terapia sulfamidica

Lo spettro antibatterico dei sulfamidici è molto ampio e comprende, come si è detto, batteri gram positivi e gram negativi (ivi compresi molti anaerobi), diversi « grossi virus », alcuni protozoi. In letteratura e soprattutto la pratica indica che sono stati utilizzati con successo in una vasta gamma di malattie. A titolo di esempio ricorderemo le seguenti:

1 - sepsi
2 - listeriosi, pasteurellosi, salmonellosi, colibacillosi, tetano, anaplasmosi, coccidiosi
3 - polmoniti, shipping fever, difterite, laringite gangrenosa
4 - sindromi da corpo estraneo, enteriti
5 - metriti, endometriti, ritenzione placentare, infezioni genitali
6 - zoppina (foot rot), artriti batteriche acute
7 - mastiti acute
8 - infezioni ombelicali, processi purulenti, flemmoni, profilassi postoperatoria

Somministrazione « locale ». Nella applicazione dei sulfamidici, la somministrazione locale è raccomandata soprattutto nei bovini per il trattamento di malattie che non richiedono un trattamento generalizzato. Questo perché, nei bovini, la emivita dei sulfamidici è molto breve (Tabella n. 4) e gli animali sono spesso di peso elevato, per cui i trattamenti generali (o sistemici) necessitano di posologie elevate con somministrazioni ravvicinate. Considerando poi che le soluzioni di sulfamidici sono solitamente fortemente alcaline (pH 9-10) e quindi irritanti, le somministrazioni parenterali devono essere fatte per infusione endovenosa sufficientemene lenta o per via endoperitoneale, mentre per somministrazioni per via intramuscolare bisogna suddividere la dose in più punti per iniezione e fare attenzione di non ripetere più iniezioni nello stesso punto.

La somministrazione locale di sulfamidici trova la sua migliore applicazione nelle metriti ed endometriti, rintezione di placenta, focolai

chirurgici, prevenzione delle complicazioni dopo interventi chirurgici.

Nelle *metriti* ed *endometriti* dei bovini i trattamenti locali con sulfamidici sono particolarmente utili perché queste forme morbose sono in gran parte sostenute da batteri anaerobi o da batteri gram negativi (di tipo « enterico ») verso i quali i sulfamidici mantengono una buona efficacia antibatterica, che invece va diminuendo per gli antibiotici a causa della sempre più diffusa antibioticoresistenza. In questi casi non è opportuno l'uso di sulfamidici non assorbibili (o di tipo « enterico » come la sulfaguanidina), è invece opportuno l'uso di sulfamidici che venendo assorbiti svolgano la loro attività nei tessuti uterini e nel parametrio. Sulfamidici con elevato legame proteico sono inoltre particolarmente indicati perché così si ottiene una loro permanenza in loco e soprattutto a livello dei focolai di infiammazione con un meccanismo analogo a quello che si verifica nella mastite parenchimatosa acuta. Soluzioni al 10% di sulfametossipiridina, sulfadimetossina, sulfamonometossina possono essere infuse in utero nella quantità di 40-50 ml (pari a 4-5 grammi) una volta al giorno. L'uso di sulfamidici a scarso legame proteico (ad es. sulfadiazina, sulfametazina, ecc.) comporterebbe l'uso di maggiori quantità e di una più ridotta permanenza in utero.

Nella *ritenzione di placenta* dei bovini i sulfamidici sono indicati per il loro ampio spettro di attività, analogamente a quanto già indicato per metriti ed endometriti. È tuttavia da ricordare la necessità di usare posologie adeguate alla vastità della cavità da trattare e di associare sostanze che favoriscono la diffusione del farmaco (schiumogeni, tensioattivi, ecc.).

Nei suini le metriti e le ritenzioni di placenta (o di feti), soprattutto se in collegamento a mastiti parenchimatose acute (« complesso MAM ») sono ottimamente trattabili con i sulfamidici, ma solo per via parenterale, a causa della impossibilità di eseguire un adeguato trattamento locale. Il tipo di eziologia (enterobatteri e batteri anaerobi) più frequentemente in causa giustifica gli ottimi risultati del trattamento sulfamidico, che deve essere effettuato secondo schemi di terapia continua e con elevate posologie. Da qui la opportunità di utilizzare sulfamidici a bassa tossicità, come ad esempio la sulfamonometossina.

Nei *focolai chirurgici* e per la *prevenzione di complicazioni batte-*

riche dopo interventi chirurgici le soluzioni di sulfamidici, fortemente alcaline, non sono indicate, mentre lo sono le polveri che hanno un pH neutro, non sono irritanti, vengono assorbite gradualmente e assicurano una protezione antibatterica prolungata.

Terapia delle mastiti bovine. Per un corretto uso dei sulfamidici nella terapia delle mastiti bovine bisogna fare alcune importanti distinzioni. Innanzitutto sono trattabili solo le forme causate da infezioni batteriche ed ovviamente non sono trattabili le mastiti micotiche ed i « disturbi secretori » sempre più frequenti nei grandi allevamenti. Secondariamente bisogna distinguere le infezioni di tipo cronico localizzate soprattutto alle vie di emissione del latte (teliti, cisterniti, galattoforiti) (o « mastiti basse ») da quelle acute o croniche che interessano il parenchima (o « mastiti parenchimatose »). È infine necessario distinguere se il trattamento viene eseguito nella mammella funzionante (e cioè durante la lattazione) o non (durante la asciutta). Come si vede esiste una complessa varietà di situazioni, ognuna delle quali deve essere esaminata a parte, e che faremo schematicamente.

Innanzitutto, come elemento di base bisogna ricordare che la mammella può essere trattata per infusione locale o per via generale. La infusione locale di soluzioni sulfamidiche a pH elevato (9-10) è di solito ben tollerata se la quantità infusa è limitata; se questa è elevata e se il trattamento viene ripetuto vi possono essere disturbi da irritazione chimica. Un trattamento locale è comunque da escludere nella mammella in asciutta. La infusione endomammaria, come si è detto, fornisce una breve permanenza del farmaco in mammella, perché questo è rapidamente assorbito. Il passaggio dei sulfamidici dal sangue al latte è molto limitato in condizioni normali, mentre può elevarsi in caso di innalzamento del pH del secreto mammario. Sulla base di questi elementi di base si possono individuare i seguenti elementi di terapia sulfamidica delle mastiti bovine. Un dettagliato esame della terapia sulfamidica della mammella è comunque importante anche per le conoscenze che si possono acquisire per il trattamento di altre localizzazioni parenchimali.

1) *Bovina in lattazione* - 1-a *Teliti, cisterniti, galattoforiti* (c.d. « mastiti basse »). Il trattamento locale con soluzioni *non* è indicato perché i sulfamidici sono assorbiti rapidamente e non assicurano un trattamento prolungato, come invece sarebbe utile per un farmaco batteriostatico; l'uso di unguentti o di sospensioni oleose può invece

essere utile soprattutto nel caso di cisterniti e galattoforiti, mentre nel caso di teliti è opportuno usare stiloidi ricoperti da unguento contenente sulfamidico. Al fine di ridurre l'assorbimento del sulfamidico sono particolarmente indicati i sulfamidici che associano un pK sufficientemente elevato ad una emivita abbastanza lunga. Il trattamento generale di queste forme non è opportuno perché sarebbe necessario usare sulfamidici ad elevato pK e ad alte dosi (ad es. sulfanilamide).

1-b) *Mastiti parenchimatose acute* sono di solito causate da batteri gram negativi (soprattutto *E. coli*) e sono la conseguenza di colibacillosi generalizzate che trovano la loro origine in eccessi proteici nella alimentazione. Di solito la mastite si presenta in animali con febbre, diarrea e talvolta sintomi nervosi di tipo tossico; è importante ricordare che in questi casi si ha una alcalinizzazione del rumine per presenza di ammoniaca. Questa forma morbosa mammaria ha come terapia di elezione la somministrazione di sulfamidici per via parenterale: la alcalinizzazione del rumine riduce il passaggio del sulfamidico in questo organo e quindi prolunga la sua permanenza ematica; la alcalinizzazione e soprattutto la imponente essudazione a livello mammario consente l'arrivo e la « concentrazione » del sulfamidico nei focolai mastitici acuti. A questo riguardo non pare vi siano notevoli differenze di risultati clinici tra i sulfamidici a basso legame proteico e short-acting (sulfametazina) o quelli ad elevato legame proteico e long-acting (sulfamonometossina). Nel primo caso vi è una elevata concentrazione della quota libera, nel secondo della quota legata che a sua volta determina la liberazione del sulfamidico libero.

1-c) *Mastiti parenchimatose croniche.* Mastiti nodulari o nodulari-nodose subacute e/o croniche, di solito da streptococchi o stafilococchi non risentono di trattamenti sulfamidici somministrati per infusione endomammaria o per via parenterale, a causa della scarsa presenza del farmaco nella mammella « normale » che circonda i focolai subacuti-cronici.

2) *Bovina in asciutta* - 2-a) *Teliti, cisterniti, galattoforiti* (c.d. mastiti basse ») possono essere trattate con somministrazione locale di sulfamidici in sospensione oleosa, ma limitatamente all'inizio della asciutta, quando cioè esiste ancora latte nella mammella. La immissione di sulfamidico in una mammella già in asciutta e quindi senza presenza di latte è causa di irritazione della mucosa anche grave e

non priva di conseguenze talvolta gravissime.

2-b) *Mastiti parenchimatose acute;*

2-c) *Mastiti parenchimatose croniche durante la asciutta* devono essere trattate solo per via parenterale; le forme acute rispondono bene al trattamento sulfamidico come durante la lattazione (vedi precedente punto 1-b); le forme subacute croniche invece rispondono meno bene ed è necessario usare sulfamidici con elevata attività antibatterica, scarsa tossicità, buona diffusibilità sangue/latte come la sulfamonometossina somministrata a dosi elevate, anche il doppio di quella usata di solito, con ripetizioni ogni 24-36 ore, per alcune volte.

Le mastiti acute della scrofa, nella quasi totalità da inserire nella « sindrome MAM », sono opportunamente trattabili con i sulfamidici per via parenterale, come abbiamo già avuto modo di indicare a proposito delle metriti.

Sepsi, malattie infettive batteriche setticemiche acute, pasteurellosi, listeriosi, salmonellosi, colibacillosi, enteriti, polmoniti, shipping fever, difterite, laringite gangrenosa, ecc. In tutte queste forme morbose, esattamente identificate o solo clinicamente definite, il trattamento sulfamidico deve essere effettuato per via generale (e soprattutto per via parenterale). Il trattamento deve essere iniziato tempestivamente e protratto fino a cessazione della febbre ed a netto miglioramento della situazione clinica. Particolarmente indicati gli stessi sulfamidici che sono stati considerati per le mastiti parenchimatose acute, anche perché è da ritenere che a livello di focolai infiammatori parenchimali (polmoniti, ecc.) si verifichino situazioni analoghe a quelle indicate per i focolai infiammatori mammari.

In questo orientamento una particolare attenzione deve essere riservata alle *colibacillosi* e *salmonellosi* dei suini e dei vitelli. I motivi di questa «attenzione » sono principalmente i seguenti. I moderni sulfamidici hanno elevato sensibilmente la loro efficacia verso i *Colibacilli* e gli enterobatteri in genere, tra cui le *Salmonelle,* come dimostrano i dati riportati nella Tabella n. 1. La attuale sempre più diffusa antibiticoresistenza dei colibacilli ed enterobatteri in genere indica i sulfamidici come chemioterapici " ad ampio spettro ", particolarmente indicati nel trattamento, quando non esistono o non sono ancora disponibili precisi dati di laboratorio (antibiogramma). Un terzo elemento da non trascurare è la azione di tipo batteriostatico dei sulfamidici: è infatti noto che soprattutto nelle infezioni gravissime o gravi

e di tipo setticemico da enterobatteri, la somministrazione di antibatterici ad azione battericida e quindi litica sui batteri, libera rapidissimamente elevate quantità di endotossine, con rapido ulteriore aggravamento del quadro clinico, e non raramente morte per shock endotossico.

Sindromi respiratorie del maiale. Soprattutto nell'allevamento intensivo del maiale, le sindromi respiratorie costituiscono la fonte di gravi problemi sanitari e di riflesso economici. La maggior parte delle forme morbose è da ricondurre alla polmonite enzootica ed alla rinite atrofica. La prima forma morbosa, sostenuta da micoplasmi, non risente direttamente dei trattamenti sulfamidici, che tuttavia sono estremamente efficaci nel controllo delle complicazioni batteriche a livello toracico, e questo per i meccanismi già indicati a proposito delle localizzazioni parenchimali mammarie nella bovina. In modo analogo nella rinite atrofica del maiale i sulfamidici si sono dimostrati efficaci nel controllo delle fasi infettive essudative a livello nasale, ma soprattutto nel trattamento delle complicazioni toraciche consecutive alle ridotte difese dipendenti dalla atrofia dei cornetti nasali.

Sindromi da corpo estraneo del bovino. Una lunga pratica clinica testimonia della efficacia dei trattamenti sulfamidici nella cosidetta « cura medica » della sindrome da corpo estraneo dei bovini, sia nei casi semplici (reticolo-peritonite) che in quelli complicati (ascessi in ambito addominale). I motivi di tale efficacia risiedono nell'ampio spettro di azione dei sulfamidici, *ma soprattutto nella loro diffusione in ambito ruminale* (*che in questo caso particolare è un vantaggio*) *e nei focolai infiammatorii* (*a causa del pH e del passaggio nel focolaio stesso di proteine ematiche a cui il sulfamidico è legato*). Unica condizione di efficacia è un programma di somministrazione che assicuri livelli ematici adeguati per alcuni giorni.

Zoppina (*foot rot*) - La patologia podale è notevolmente complessa e comprende numerose e diverse malattie. Una diagnosi clinica sufficientemente precisa è quindi sempre indispensabile, al fine di valutare la opportunità di un trattamento sulfamidico e la sua efficacia. Una larga esperienza clinica dimostra la elevata efficacia della terapia sulfamidica nelle infezioni podali da *Bacillo della necrosi* (cosidetto *foot rot*), mentre si hanno scarsi o nulli risultati in altre forme morbose (ad esempio Dermatite Interdigitale Specifica dei bovini da *Fusiformis nodosum*). Benché i motivi non siano ben noti, è acquisizione

comune che per il trattamento di queste forme sembrano più efficaci i sulfamidici a basso legame proteico e « short-acting » (sulfametazina, sulfadiazina, ecc.) somministrati ad elevata posologia per via endovenosa, spesso una sola volta od al massimo due, che non i sulfamidici ad elevato legame proteico e « long-acting » (sulfametossipiridina, sulfadimetossina, sulfamonometossina). Molto probabilmente in questo caso è di maggiore importanza la diffusione nel focolaio necrotico del farmaco non legato alle proteine ematiche, che non la diffusione nel folocaio stesso del farmaco legato alle proteine che possono arrivare nel focolaio necrotico-infiammatorio.

Coccidiosi. La coccidiosi ha una importanza variabile a seconda delle regioni, ma attualmente sembra assumere una importanza sempre maggiore anche perché su di essa non agiscono gran parte degli antibiotici. I sulfamidici costituiscono invece i farmaci di elezione di questa malattia che colpisce soprattutto i giovani. Mentre i sulfamidici non enteroassorbibili (ad es. sulfaguanidina) possono servire per la chemioprofilassi, in caso di malattia è necessario ricorrere a trattamenti con sulfamidici sistemici. Molto efficaci e senza inconvenienti si sono a questo riguardo rivelati la sulfadimetossina e la sulfamonometossina somministrate per via parenterale od orale ad alto dosaggio (ad esempio il doppio di quello proposto con somministrazione una volta al giorno e continuando per tre giorni).

Toxoplasmosi. La infezione protozoaria denominata toxoplasmosi è stata recentemente ricondotta ad una particolare fase del ciclo di un coccidio che ha la sua fase completa di sviluppo nel gatto. Questa acquisizione contribuisce a spiegare la efficacia dei trattamenti sulfamidici, ed in particolare di alcuni sulfamidici (come la sulfamonometossina) nel trattamento della toxoplasmosi. Questa infezione protozoaria — della quale non è da trascurare il pericolo per l'uomo — causa una vasta varietà di forme morbose, in tutte le specie di animali domestici, ma soprattutto nel maiale dove è causa di aborti, scarsa vitalità neonatale (e quindi mortalità dei giovani suinetti), ecc.

Va infine ricordato che i sulfamidici *non trovano indicazione* nel trattamento di infezioni renali e delle vie urinarie (pieliti, uretriti, cistiti, ecc.). È infatti noto che i sulfamidici vengono in parte eliminati sotto forma di acetilderivati o di composti coniugati non attivi da un punto di vista microbiologico. Questo spiega la loro scarsa attività antibatterica nelle urine.

IV - *Conclusioni*

Una corretta terapia sulfamidica necessita di una solida e dettagliata conoscenza della farmacologia, farmaco-clinica, e patologia di ogni singola specie animale. Quanto indicato per il bovino, nel quale il funzionamento ruminale modifica profondamente la farmacocinetica dei sulfamidici, è solo un esempio, ma di estrema importanza pratica. Da un punto di vista pratico-applicativo è anche necessario conoscere farmacologia e farmaco-clinica degli altri chemioantibiotici disponibili, perché nel trattamento di ogni malattia si pone sempre il problema di una « scelta ». Non si tratta inoltre di una semplice scelta di « categoria » (antibiotico o sulfamidico), ma di *quale* sulfamidico o di *quale* antibiotico usare. L'industria pone infatti a disposizione del veterinario una vasta gamma di chemioantibiotici, ognuno dei quali con specifiche e peculiari caratteristiche di attività e di farmacocinetica, diverse inoltre — ripetiamo — per le singole specie animali. Da non dimenticare infine che esiste una peculiarità collegata alla forma morbosa da trattare (una mastite parenchimatosa acuta è nettamente diversa da un punto di vista clinico-terapeutico da una mastite parenchimatosa cronica, anche se la eziologia non cambia). Il clinico veterinario nella sua opera di terapeuta si trova quindi di fronte a scelte complesse, che inoltre impongono decisioni rapide e molto frequentemente senza l'ausilio di ricerche di laboratorio (il ben noto ed utilissimo antibiogramma ha delle ben precise limitazioni!!!).

Scopo di questa esposizione era quello di illustrare alcuni recenti aspetti clinici della sulfamidoterapia, e quindi un ben definito settore di fronte alla vastità della terapia chemioantibiotica. In questo settore ci siamo inoltre limitati ad alcuni aspetti.

Pur con le numerose (e « gravi ») limitazioni a cui avevamo già accennato nella premessa, riteniamo che aver richiamato l'attenzione dei veterinari pratici su alcuni aspetti della sulfamidoterapia in medicina veterinaria, possa contribuire ad un miglioramento della loro opera terapeutica e di conseguenza della loro attività clinica.

TABELLA 1: Minima concentrazione inibente (MIC) di alcuni sulfamidici nei confronti di Escherichia coli (Kruger-Thiemer E. e coll. - Chemotherapia, 10, 129-144, 1965/66).

Sulfamidico	M I C (micromole per litro)
Sulfanilamide	128
Sulfisossazolo	2,8
Sulfatiazolo	1,5
Sulfafenazolo	1,4
Sulfadiazina	1,2
Sulfamerazina	0,93
Sulfametazina	0,78
Sulfadimetossina	0,77
Sulfamonometossina	0,47

TABELLA 2: Rapporto percentuale della posologia di impiego nel bovino rispetto alla LD 50 di alcuni sulfamidici.

Sulfamidico	% della posologia di attacco rispetto alla LD 50	% della posologia di mantenimento rispetto alla LD 50
Sulfanilamide	4,24	2,12
Sulfatiazolo	3,50	1,16
Sulfadiazina	9,54	3,18
Sulfamerazina	8,40	2,80
Sulfametossipiridazina	2,56	1,28
Sulfadimetossina	0,25	0,125
Sulfamonometossina	0,40	0,20

TABELLA 3: pK di alcuni sulfamidici e coefficiente di diffusione plasma/latte (Hoji K., com. pers.).

Sulfamidico	pK	Concentrazione nel latte con una concentrazione nel plasma pari a 1
Sulfanilamide	10,08	1
Sulfametazina	7,70	0,708
Sulfaisomidina	7,57	0,646
Sulfatiazolo	7,23	0,478
Sulfametossipiridazina	7,20	0,465
Sulfamerazina	6,98	0,366
Sulfadiazina	6,52	0,233
Sulfadimetossina	6,32	0,193
Sulfafenazolo	6,09	0,167
Sulfaisomezolo	6,03	0,162
Sulfamonometossina	5,94	0,159
Sulfisossazolo	5,00	0,129

TABELLA 4: Emivita di alcuni sulfamidici.

Sulfamidico	Emivita (in ore)		Rapporto bovino/uomo
	bovino (1)	uomo (2)	
Sulfametossipiridazina	7	37	1:5,28
Sulfametossidiazina	7	37	1:5,28
Sulfametazina	8	7	1:0,87
Sulfametopirazina	8	65	1:8,12
Sulfadimetossina	8	40	1:5,00
Sulfaetossipiridazina (3)	10	—	—

(1) - Silvestri e coll. - Am. J. Vet. Res., *28*, 1783-1797, 1967
(2) - Struller Th. - Antibiotica et Chemotherapia, *14*, 179-215, 1968
(3) - Linkenheimer W.H. e coll. - J. Pharm. Exp. Ther., *149*, 280-287, 1965

A. SCHIAVO

LA NORMATIVA ITALIANA PER LA TUTELA DELL'UOMO E DELL'AMBIENTE NELLA TERAPIA VETERINARIA

Il Prof. Hoji, in occasione dell'intervista televisiva per « Tele-Nord » — che ha immediatamente preceduto l'inizio di questi lavori — alla domanda dell'intervistatore che gli ha chiesto se il Giappone si accinga ad invadere il mercato italiano anche con i farmaci, egli, fra l'altro, ha sostenuto, molto opportunamente, che la ricerca scientifica, innanzitutto impegna risorse eccezionali, in mezzi ed uomini, e che ogni nuovo principio attivo isolato costituisce, da quel momento, un bene comune di cui si può e deve avvalere ogni Paese.

Ciò mi offre la possibilità di fare una premessa, partendo dalla considerazione che nell'ambito delle attività veterinarie il problema del rapporto della tutela dell'uomo e dell'ambiente risulta, da molti anni ormai, sempre più legato alle condizioni e strutture necessarie per rendere l'allevamento economicamente valido.

L'industria di prodotti zootecnici e veterinari, da parte sua, partecipa attivamente al tentativo di definizione dei mezzi migliori, tramite i quali il nostro Paese possa ridurre l'attuale deficit importativo di animali e relativi prodotti.

All'attività di produzione dell'industria farmaceutica, tuttavia, viene chiesta con maggiore insistenza rispetto al passato, una forma di partecipazione che travalichi i classici obiettivi dell'applicazione terapeutica e contribuisca, essa stessa, ancora più direttamente e responsabilmente, al conseguimento di ogni possibile garanzia di tutela della salute del consumatore di prodotti di origine animale e dell'ambiente, nel quale l'animale stesso viene allevato.

a) *Legge n. 833 del 23 dicembre 1978* (Disciplina dei farmaci, prontuario farm., pubblicità ed informazione scientifica sui farmaci, artt. 2 - 29 - 30 e 31).

Del problema della produzione e distribuzione dei farmaci è tornato ad interessarsi, recentemente, il legislatore in occasione della emanazione della legge di riforma sanitaria, istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (4).

Questa legge, a proposito della produzione e distribuzione dei farmaci, sostiene che esse debbono essere regolate secondo criteri che siano coerenti con gli obiettivi del Servizio Sanitario, obiettivi che, in termini molto generici, possiamo individuare nel perseguimento della tutela della salute, intesa come diritto fondamentale del cittadino ed interesse della collettività.

Oltre a ciò, queste stesse attività di produzione e di distribuzione del farmaco debbono avvenire nel rispetto di criteri che siano coerenti con la funzione sociale del farmaco e con la prevalente finalità pubblica della produzione.

Al di là di questi principi che, pure, debbono trovare la loro attuazione in una legge dello Stato, che detti norme per la disciplina dell'autorizzazione alla produzione ed alla immissione in commercio dei farmaci; che detti norme per i controlli di qualità; per la regolamentazione del servizio di informazione scientifica sui farmaci, delle attività dei propagandisti e così via, resta, con tutto il suo peso, il contributo che la ricerca scientifica e la farmacologia veterinaria debbono dare al problema della tutela dell'uomo e dell'ambiente.

b) *Legge n. 28 del 21 febbraio 1980* (Sperimentazione organizzativa e didattica, art. 10).

Per quanto riguarda le attività di ricerca scientifica pubblica veterinaria, queste debbono necessariamente superare l'attuale debolezza che, in buona parte, tuttora risiede nella mancanza di un concreto tessuto connettivo capace di inserire la ricerca stessa nell'auspicato modello di sviluppo agricolo-zootecnico del Paese.

Altro aspetto di debolezza da superare è quello che può individuarsi nella mancanza di diffuse capacità gestionali, che consentano un ravvicinamento all'altra branca della ricerca scientifica veterinaria,

vale a dire a quella privata.

La recente legge del febbraio decorso, relativa alla delega al Governo per il riordinamento della docenza universitaria (13), può concorrere — sia pure modestamente — al raggiungimento di questi scopi se si ricorda il concetto previsto all'art. 10, concernente la sperimentazione cosiddetta « organizzativa e didattica », tramite la quale possano venire vagliati i criteri per la creazione e la utilizzazione pratica di centri per la gestione di servizi oppure di complessi tecnici, oltre che scientifici, a più strutture di ricerca e di insegnamento.

In questo ambito, quindi, può essere compresa la sperimentazione di nuove modalità didattiche finalizzate alla ricerca veterinaria applicata al miglioramento delle produzioni e della loro salubrità.

Nel 1979, intanto, lo stanziamento per la ricerca — pur nelle sue eterne ristrettezze — è aumentato del 24% circa rispetto all'anno precedente e dei 2.400 miliardi disponibili, 1.042 miliardi (vale a dire il 20% in più rispetto al 1978) sono stati devoluti al settore pubblico.

Da parte sua, a quanto mi risulta, la ricerca privata nazionale ha iniziato a programmare attività di ricerca che mirino alla individuazione di nuovi principi attivi di interesse esplicitamente veterinario, attraverso la realizzazione di condizioni sperimentali rigorosamente controllate, che prevedono la sperimentazione clinica su un numero elevato di animali di media e grossa taglia.

L'esecuzione, per esempio, di ricerche farmacologiche con traccianti radioattivi svolta non più — o non solo — su topini, cavie o conigli eleva sensibilmente il rispettivo onere finanziario.

Da questo punto di vista, quindi, vanno incoraggiate e sostenute tutte quelle forme di attività di ricerca, pubblica o privata, che vedano la concentrazione di investimenti e di personale — se necessario anche straniero — quale mezzo alternativo valido per contenere i costi, per garantire l'alta specializzazione e l'adeguamento sollecito agli obiettivi del momento.

Quanto, poi, al ruolo della farmacologia veterinaria, va ricordato che questa disciplina, a cominciare dagli anni 50, ha subìto, anche nel nostro Paese uno sviluppo proporzionalmente superiore rispetto alle altre branche della medicina veterinaria (1) e continuerà ancora più in avvenire a rappresentare un elemento fondamentale di garanzia della tutela dell'uomo e dell'ambiente, oltre che della salute dell'ani-

male, nella misura in cui essa influenzi oltre che a livello di laboratorio di diagnosi e di ricerca, anche sulla formazione dello studente sull'aggiornamento del laureato.

Ricerca farmacologica, quindi, e farmacologia veterinaria rappresentano i primissimi elementi di immediata attinenza con gli aspetti sanitari del problema dell'uso dei farmaci, da cui hanno tratto origine, e continueranno a trarla, le disposizioni di legge.

2) *Basi della normativa del farmaco in Italia.*

c) *R.D. n. 478 del 3 marzo 1927* (2).

L'evoluzione storica della normativa italiana è stata lenta, ma progressiva e costante; una prima citazione è quella che si rifà al R.D. del marzo 1927 (2) che, a proposito dell'autorizzazione a produrre specialità medicinali a scopo di vendita, aveva previsto, già allora, tutti quei requisiti fondamentali che caratterizzano, ancora oggi, buona parte degli elementi di base, necessari per ottenere appunto l'autorizzazione: descrizione della specialità da produrre, descrizione e pianta dei locali, mezzi tecnici disponibili, locali ed apparecchi adatti allo scopo e così via. Già allora era richiesta una relazione sulle ricerche scientifiche eseguite o, in mancanza, la domanda doveva essere corredata dalla « prescrizione sanitaria originale » della specialità, redatta da un medico o da un veterinario, insieme alle pubblicazioni scientifiche eventualmente intervenute, atte a dimostrare l'efficacia del medicamento.

d) *R.D. n. 1265 del 27 luglio 1934* (3).

In materia di produzione e commercio di specialità medicinali, la base normativa è costituita, comunque, dal Testo Unico delle leggi sanitarie (3) che subordinava la produzione, a scopo di vendita, di una specialità medicinale all'autorizzazione dell'allora Ministero competente dell'Interno.

Premesso che detto Testo Unico aveva già attribuito alla specialità veterinaria la stessa importanza che prospetta qualsiasi specialità umana — e ciò va opportunamente sottolineato — può brevemente ricordarsi che l'autorità centrale, già allora, aveva previsto la facoltà di sottoporre la specialità ad un esame diretto ad accertare, non solo la corrispondenza della composizione quali-quantitativa denunciata, ma

anche la presenza dei necessari requisiti di purezza e la corrispondenza delle indicazioni terapeutiche alla reale composizione del prodotto.

Salvo disposizioni diverse stabilite nelle convenzioni internazionali, a proposito delle specialità medicinali provenienti dall'estero (art. 166), pronte e confezionate per l'uso, è stato previsto che esse debbono aver ottenuto la registrazione in Italia, prima di essere poste in commercio.

Lo stesso T.U. ha previsto l'elenco ufficiale delle specialità medicinali, nazionali ed estere, compresi i principi delle autorizzazioni a variazioni e delle revoche.

3) *Produzione e commercializzazione del farmaco veterinario: specialità medicinali, presidi medico-chirurgici, galenici.*

e) *Circolare n. 19/S.F. del 30 gennaio 1970* (6).

A cavallo tra la normativa fondamentale che fa capo al citato T.U. (3) ed ai presupposti normativi indicati dalla legge n. 833/78 (4) di istituzione del Servizio Sanitario Nazionale, è stata emanata tutta una serie di provvedimenti che, in quanto applicabili, si riferiscono anche al farmaco veterinario e che, direttamente o meno, servono a garantire la tutela dell'uomo e dell'ambiente.

Una particolare citazione meritano le raccomandazioni fornite dal Ministero della Sanità per la descrizione delle caratteristiche tecnico-farmaceutiche e dei metodi di controllo di una specialità, emanate nel 1970 (6).

Dette norme, riprendendo lo spirito della I^a^ Direttiva della CEE sulle specialità medicinali, hanno, tuttavia, più in generale, richiamato i principi per indirizzare i produttori di specialità medicinali nella formazione e raccolta dei dati da sottomettere alle autorità competenti, preposte alla registrazione delle stesse specialità medicinali.

Per quanto riguarda, per esempio, la *descrizione del prodotto,* questa deve innanzitutto essere suddivisa in una parte che caratterizza la *composizione qualitativa* ed in un'altra che riguarda la *composizione quantitativa.*

In merito al primo punto, tutti i componenti vanno suddivisi in:

a) principio attivo o principi attivi;

b) costituenti del veicolo o dell'eccipiente, qualunque fosse la lo-

ro natura e quantità, compresi, quindi, gli eventuali coloranti, conservanti, stabilizzanti, ecc.

c) per i prodotti iscritti nella Farmacopea europea e italiana, va riportata la denominazione principale;

d) per gli altri prodotti non iscritti, va riportata la denominazione comune italiana e, in assenza di questa, quella comune internazionale, oppure, in mancanza anche di questa, la denominazione scientifica esatta, fatte salve eventuali specificazioni dell'origine e delle modalità di ottenimento.

Riferendosi, invece, ai requisiti della *composizione quantitativa* della specialità, a seconda della forma farmaceutica (fiala, compressa, gocce, emulsioni, sciroppi, granulati, ecc.), devono essere precisate determinate caratteristiche, per esempio, per le specialità liquide, il peso di ciascun componente per 100 ml di preparazione.

Per quanto riguarda, invece, il « *procedimento di fabbricazione* », questo deve essere descritto in modo da dare un'idea precisa delle varie operazioni che portano alla sua preparazione, compresa l'indicazione dei diversi stadi, nonché dell'attrezzatura utilizzata. Quest'ultima richiesta mira a valutare se i procedimenti impiegati per la realizzazione della forma farmaceutica possano o meno provocare eventuali alterazioni dei componenti.

Circa l'indicazione dei « *metodi di controllo* », relativi alle caratteristiche dei singoli componenti, questi metodi debbono corrispondere a quelli che effettivamente e sistematicamente vengono applicati nell'officina o stabilimento.

Fra l'altro, sono previsti « *controlli in corso di fabbricazione* » e controlli sul « *prodotto finito* »

Nel primo caso, debbono essere indicati dalla ditta i controlli da effettuarsi nelle fasi intermedie di lavorazione, allo scopo di assicurare la costanza delle caratteristiche tecnologiche della specialità e la regolarità della fabbricazione. Nel caso, dei *controlli sul prodotto finito,* vengono effettuati su un campione rappresentativo di ogni lotto di specialità medicinali prodotte.

Ovviamente, le tecniche analitiche di controllo del prodotto finito, oltre a dover essere descritte, chiaramente, in modo da non creare difficoltà o soggettività di interpretazione, debbono essere aggiornate e tener conto delle tecniche analitiche più moderne.

Per quanto riguarda gli eccipienti, nei casi in cui si tratti di so-

stanze dall'impiego non comune, i costituenti dell'eccipiente stesso debbono essere oggetto di riconoscimento.

A parte, poi, le prove tossico-farmacologiche presentate con la domanda di registrazione del prodotto — sulle quali tornerò subito — sono previsti controlli di innocuità o di tolleranza locale sull'animale ogni volta che si debba accertare la qualità del medicamento.

Naturalmente, sono previste anche « *prove di stabilità* » che richiedono la descrizione della ricerca o delle ricerche che hanno permesso di stabilire il periodo di validità del prodotto e, se necessario, vanno specificate anche le particolari condizioni previste per la conservazione del prodotto.

Tutti questi elementi, tracciati nelle linee essenziali, trovano applicazione non solo al momento della richiesta di registrazione, ma anche in sede di richieste di variazione di composizione o di aggiornamento o revisione dei metodi di analisi già depositati agli atti del Minstero della Sanità.

4) *Sicurezza dei farmaci.*

f) *Circolare n. 147/S.F. del 27 ottobre 1972* (7).

Nel 1972 è stata emanata una norma, relativa alle *prove tossicologiche e farmacologiche dei medicamenti* (7).

Particolare importanza è stata attribuita, in questo caso, alle prove sulla *farmacodinamica,* intendendo per essa lo studio delle variazioni che vengono provocate dal farmaco sulle funzioni dell'organismo, sia umano, sia animale, tanto nel caso di funzioni normali, quanto nel caso di funzioni sperimentalmente alterate.

Le ricerche scientifiche che accompagnano la domanda di registrazione debbono interessarsi anche di *cancerogenesi,* ovviamente nel caso di quelle sostanze che persentano una stretta analogia chimica con i composti già riconosciuti cancerogeni o cocancerogeni e per tutte quelle sostanze che, nel corso dello studio tossicologico a lungo termine, abbiano provocato manifestazioni istologiche sospette o rilevato attività biochimiche preoccupanti.

Un valore fondamentale è stato, poi, attribuito, dalla stessa norma, allo studio che la casa produttrice deve compiere sulla sorte che il medicamento, di cui si vuole ottenere la registrazione, subisce nel-

l'organismo. Si tratta della cosiddetta *farmacocinetica,* che comprende l'assorbimento, la suddivisione, il metabolismo e l'eliminazione del farmaco somministrato.

Lo studio di queste diverse fasi va fatto con metodi fisici, chimici o biologici e con il rilievo dell'attività farmacodinamica stessa della sostanza.

5) *Presupposti normativi sui residui e tempi di sospensione.*

g) *Circolare n. 7/S.F. del 16 gennaio 1971* (8).

Nel gennaio del 1971, con apposita circolare (8), la Direzione Generale del Servizio Farmaceutico del Ministero, in considerazione dell'uso sempre più largo, di specialità medicinali per uso veterinario, che richiedono anche alti dosaggi, ha richiamato l'importanza dello studio, nei prodotti animali, dei residui dei principi attivi come tali o dei loro metaboliti, ai fini della tutela dell'uomo e dell'ambiente.

L'accento è stato posto, sin da allora, oltre che sull'uso dei prodotti chemioterapici ed antibiotici e sui prodotti naturali o di sintesi ad azione ormonale ed antiormonale, anche sui presidi medico-chirurgici destinati alla disinfestazione da ectoparassiti, alla disinfezione della mammella e così via; è noto, infatti, che il principio attivo, attraverso la cute e le mucose, può essere in parte riassorbito dall'organismo ed accumularsi negli organi oppure essere eliminato con secreti ed escreti.

A tale scopo, tutte le case produttrici di questi prodotti, da allora, sono state sottoposte all'obbligo di dover esaurientemente dimostrare, attraverso ricerche scientifiche, il tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e l'utilizzazione, da parte dell'uomo, dei prodotti zootecnici degli animali trattati, proprio per garantire la tutela della salute del consumatore.

Tale obbligo ha riguardato non solo le nuove specialità medicinali e presidi medico-chirurgici da registrare, ma anche quelle già registrate, appartenenti ai gruppi sopracitati.

In particolare, le varie ditte interessate furono invitate, entro il 31 luglio dello stesso anno, (in pratica, usufruendo del margine di sei mesi) a presentare al Ministero della Sanità, le documentazioni scientifiche, atte a chiarire la farmacocinetica dei principi attivi in esse contenuti.

h) *Lettera circolare del 16 marzo 1976.*

Come diretta conseguenza del provvedimento sopracitato, si è verificata, da parte delle Case farmaceutiche interessate, una serie di attività di sperimentazione e controllo, che ha coinvolto un numero cospicuo di laboratori autorizzati e di Cliniche o Istituti di ricerca veterinaria. Nell'occasione, il Ministero della Sanità ha ritenuto utile inviare ai Presidenti delle Giunte Regionali ed al Ministero della Pubblica Istruzione (Direzione Generale Istruzione Universitaria) e per conoscenza ai Presidi delle Facoltà di Veterinaria una lettera circolare (14) perché tutti gli Istituti universitari che utilizzino, eventualmente, farmaci e principi attivi per esperimenti « in campo », sia di ordine clinico-farmaceutico, sia tossicologico, abbiano cura di rimuovere ogni possibilità che eventuali residui di sostanze o di principi attivi ad azione farmacologica, sperimentati su animali, potessero essere ancora presenti nelle loro carni o prodotti e come tali immessi al consumo alimentare umano.

Se, infatti, è vero che il disposto dell'art. 33 della Costituzione (15) stabilisce che la ricerca scientifica è libera, per cui ne discende la possibilità per lo sperimentatore di stabilire le modalità ed i mezzi della propria attività nell'ambito degli Istituti di ricerca, è anche vero che allorché le derrate di animali oggetto di sperimentazione vengono trasferite al consumo umano, non possono essere disattese le norme sanitarie che disciplinano il settore, tra le quali appare superfluo richiamare l'art. 32 della Costituzione (15), il quale prevede la tutela della salute pubblica come fondamentale diritto dell'individuo ed interesse della collettività.

In rapporto a ciò, il Ministero della Sanità, sulla base di quanto era stato già previsto a livello degli Uffici Veterinari Provinciali, ha prospettato la necessità che i ricercatori prendessero, preventivamente, intese con gli organi regionali competenti, cui spetta la vigilanza sanitaria del settore.

Nel quadro della tutela dell'uomo nei confronti della terapia veterinaria si inserisce anche la questione del trattamento terapeutico delle bovine in lattazione colpite da mastite clinica.

Al riguardo, va ricordato che il Ministero della Sanità, nel 1971, ha diramato ai veterinari provinciali — interessando contemporaneamente le Regioni — una prima circolare, la n. 147 del 5 agosto (10),

intesa a promuovere la lotta pianificata contro queste infezioni.

Tre anni dopo, a seguito dell'esperienza fatta nel frattempo in Italia e tenuto conto dei più recenti orientamenti che si venivano delineando nella CEE, le istruzioni del Ministero della Sanità sono state, a loro volta, aggiornate tramite la circolare n. 119 del settembre 1974 (11).

La impostazione dei piani di lotta era prevista su base volontaria e, entro determinati limiti, si sarebbe dovuta adeguare alla situazione della zona degli allevamenti da controllare. Tra gli interventi fondamentali, era stato, comunque, previsto il trattamento terapeutico delle bovine in lattazione colpite da mastite clinica, con esclusione di quelle che, a seguito di ripetute recidive vanno eliminate; era stato ancora previsto il trattamento delle bovine in lattazione colpite da mastite subclinica, soltanto però nei casi in cui la terapia rappresentasse l'unica via per evitare una rapida diffusione della malattia.

In ogni caso, qui preme sottolineare che, ai fini della tutela del consumatore, i trattamenti antibiotici — profilattici o terapeutici — debbono essere, intanto, effettuati direttamente dal veterinario, proprio allo scopo di evitare, insieme agli abusi ed agli interventi inadeguati, la presenza di residui nel latte.

Da parte sua, il veterinario è obbligato, nel caso che egli intervenga su bovine in lattazione, a denunciare il trattamento effettuato, tramite apposito modulo da inviare, in copia, al Centro di raccolta del latte, al veterinario provinciale ed allo stesso proprietario degli animali.

Tra gli altri dati utili, sull'apposito modulo va indicato il periodo minimo durante il quale il latte non può essere destinato al consumo alimentare umano.

Com'era nelle previsioni e negli auspici, già l'anno dopo, cioè nel 1975, la Regione Lombardia è stata promotrice della legge regionale n. 35 (12), che rappresenta il primo provvedimento riguardante gli interventi sanitari per il miglioramento qualitativo del latte. A questa legge è seguita, in pratica, l'istituzione del Centro per lo studio del latte e delle mastiti presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Brescia.

Successivamente, come è noto, altre Regioni hanno emanato un provvedimento similare.

6) *Attività di revisioni e di pubblicità programmate.*

i) *D.M. 18 dicembre 1979 - D.M. 19 marzo 1980.*

Un cenno esemplificativo va, infine, fatto alle procedure per la programmata revisione delle specialità medicinali, prevista dall'art. 29 della legge n. 833/78 (4), e che, recentemente, ha riguardato una prima azione di carattere generale. Un provvedimento dello scorso anno (31) ha stabilito, infatti, che i titolari di specialità medicinali registrate in data anteriore al 1° gennaio 1975 debbano presentare al Ministero della Sanità (D.G. Serv. Farmaceutico) adeguate informazioni e documentazioni scientifiche, allo scopo di dimostrare la permanenza e validità delle condizioni necessarie per il mantenimento della registrazione delle stesse specialità medicinali.

I principi contenuti nel decreto in argomento sono stati dettagliatamente riportati ed illustrati in una successiva circolare del marzo di quest'anno (32).

Ai fini, poi, del perseguimento di quei principi che, in fondo, mirano, tutti insieme, a tutelare la salute dell'uomo, anche nei rapporti di quei farmaci non sottoposti all'obbligo di ricetta e non compresi nei prontuari terapeutici, va citata una recente norma del marzo scorso (30) che ha richiamato talune procedure per il rilascio delle licenze di pubblicità previste dall'art. 201 del T.U. delle leggi sanitarie (3).

Premesso che la pubblicità non deve arrecare pregiudizio alla sanità pubblica e non deve, comunque, prevedere concetti falsi o imprecisi oppure non controllabili, è stata vietata, in ogni caso, la pubblicità di specialità medicinali che, fra l'altro, attribuisca al prodotto una efficacia o indicazioni terapeutiche diverse da quelle riconosciute dal Ministero della Sanità, in sede di autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo provvedimento, si ripete, non riguarda i farmaci sottoposti all'obbligo della presentazione di ricetta medica e, comunque, di quelli contenuti nel prontuario terapeutico, per i quali è, invece, vietata ogni forma di propaganda e di pubblicità presso il pubblico, richiamata, recentemente, dall'art. 31 della più volte citata legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (4).

7) *Proposte di direttive C.E.E. sul ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali veterinarie* (15).

Per quanto riguarda le iniziative legislative in atto, aventi rapporti con la CEE, va ricordato brevemente che sono in corso di studio due proposte di direttive del Consiglio comunitario, riguardante la prima il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri, relative ai medicinali veterinari e la seconda il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri, riguardanti norme e protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali per uso veterinario. Dette proposte sono state presentate al Consiglio dalla Commissione il 13 maggio 1976 (15).

Entrambe sono state riconosciute incidenti direttamente sulla instaurazione o sul funzionamento del Mercato Comune e a norma dell'art. 100 del Trattato istitutivo della Comunità (16), è prevista la consultazione dell'Assemblea e del Comitato economico e sociale, in quanto la esecuzione di queste direttive potrà comportare, in uno o più Stati membri, una modificazione nelle disposizioni legislative vigenti.

La direttiva sulla legislazione dei medicinali veterinari, in sintesi, si prefigge di conseguire l'obiettivo della libera circolazione dei medicinali veterinari stessi; di evitare che i controlli effettuati in uno Stato membro siano ripetuti in un altro Stato membro; di applicare ai medicinali veterinari le condizioni di fabbricazione e di importazone da Paesi Terzi e la concessione della relativa autorizzazione, previste nella direttiva CEE n. 75/319 del Consiglio, la quale, a sua volta, riguarda il ravvicinamento di tutte le norme legislative, regolamentari ed amministrative delle specialità medicinali umane (17).

Sono ovviamente escluse da questa proposta di direttiva gli additivi incorporati negli alimenti per gli animali e gli alimenti complementari per gli animali, già disciplinati dalla direttiva 524/70 CEE del Consiglio del 23 novembre 1970 (18) e successive modifiche.

L'altra proposta di direttiva, relativa ai protocolli analitici, tossico-farmacologici e clinici in materia di prove effettuate su medicinali ad uso veterinario tende, invece, a superare le attuali divergenze che esistono in materia di controllo dei medicinali veterinari.

Si vuole, pertanto, attribuire la giusta importanza ai mezzi per arrivare alla tutela della salute dell'uomo, attraverso un controllo che

avvenga, però in base a norme comuni per la condotta delle prove e per la costituzione e presentazione dei fascicoli.

Evitando, in poche parole, le divergenze, di valutazione, si dovrà anche arrivare alla realizzazione del principio in base al quale l'autorizzazione alla immissione in commercio avverrà dopo che documenti ed informazioni avranno messo in risalto — tenuto conto anche della destinazione del medicinale — l'aspetto favorevole della bilancia tra l'efficacia ed i rischi potenziali.

La massima importanza sarà presentata dalla « qualità » delle prove, indipendentemente da chi o da dove esse siano state eseguite, dopo aver fissato, comunque, una procedura che istituisca una stretta cooperazione fra gli Stati membri e la Commissione in sede di Comitato Permanente dei medicinali.

Quanto alla posizione nazionale in merito alle proposte di cui sopra, si è subito auspicato che l'armonizzazione fosse di tipo orizzontale, comprendente da una parte tutti i medicinali veterinari e, dall'altra, tutta l'alimentazione medicata; ciò, allo scopo di disciplinare, in questo secondo settore, tutti i prodotti che, al momento, si trovano inseriti nella direttiva additivi nei mangimi, pur trattandosi di sostanze medicamentose. Venendo disciplinati alla stessa stregua gli integratori medicati ed i medicinali, l'integratore medicato potrebbe essere fabbricato con qualsiasi tipo di principio attivo al di fuori di qualsiasi lista positiva, a condizione che corrisponda alle norme e protocolli previsti dall'apposita direttiva; d'altra parte, la produzione dell'integratore medicato potrebbe essere svolta solo da imprese autorizzate ai sensi della vigente normativa nazionale.

In Italia, per gli integratori medicati vige una lista limitata « positiva » di principi attivi, autorizzati con una procedura di cui si dirà più avanti; tale linea di prudenza e di innocuità stabilita nella medicazione per via alimentare (diretta, com'è noto, oltre che all'animale ammalato, che tende a mangiare meno, a tutti gli animali dell'allevamento colpito), verrebbe a cadere nel caso dei medicinali veterinari che, per il tipo, costo maggiore e caratteristiche di distribuzione, vengono usati soltanto nel singolo animale ammalato.

L'Amministrazione sanitaria vuole, quindi, evitare l'autorizzazione per l'alimentazione medicata (premiscele), di principi attivi che comportino rischi per la salute dell'uomo; su questa base e tramite l'elenco limitato e sicuro di principi attivi utilizzabili ha consentito

la preparazione degli integratori previsti dalla normativa vigente d imprese non farmaceutiche. Ciò ha, ovviamente, comportato la nascita di un settore industriale (integratoristi), specializzato in questo tipo di produzione, che, nella proposta CEE, verrebbe ribaltato, a parte il già citato rischio per il consumatore di prodotti animali, per i motivi accennati.

Ne consegue la necessità di uno stralcio degli integratori medicati dalla direttiva in argomento, con la previsione di una disciplina che contempli, per questi, una lista positiva di sostanze di riconosciuta innocuità; detta lista positiva dovrebbe, inoltre, essere stilata con una procedura comunitaria che preveda l'unanimità (direttiva del Consiglio) e ciò allo scopo di salvaguardare, sul piano sanitario, i Paesi maggiori importatori di animali e relativi prodotti (34); la normativa sulle premiscele medicamentose, infine, dovrebbe prevedere particolari disposizioni capaci di combattere l'abusivismo, legato all'uso di materie prime direttamente da parte dell'allevatore.

8) *Basi normative sugli integratori medicati per mangimi* (Disciplina della preparazione e del commercio dei mangimi - Protocollo sperimentale - Decreti di applicazione (19) (20) (21) (22).

Un secondo importante settore della normativa italiana riguardante la tutela dell'uomo e dell'ambiente in rapporto alla terapia veterinaria è quello, poi, che fa capo alla disciplina della preparazione e del commercio dei mangimi del 1963 (19), successivamente modificata con la legge n. 399 del marzo 1968 (20), da cui sono discesi i vari decreti di applicazione.

Prima di ricordare brevemente i principi riportati dal D.M. 4 agosto 1969 (21), in merito all'autorizzazione dell'impiego in Italia di un additivo terapeutico, va subito detto che l'additivo deve presentare determinati requisiti. Detti requisiti sono stati formalizzati in una apposita linea-direttrice, elaborata e vagliata da vari organi tecnici.

Si tratta del cosiddetto « Protocollo sperimentale per l'accertamento dei requisiti di nuove sostanze a composizione chimica definita, da impiegarsi in alimentazione zootecnica ». La relativa documentazione subisce una prima valutazione di massima da parte dei Servizi Veterinari del Ministero della Sanità che la sottopone per un primo vero e proprio vaglio tecnico, ad una Commissione di Esperti. Detta

Commissione è costituita da studiosi, a livello universitario, in discipline biomediche. Essa costituisce un supporto alla Commissione Tecnica prevista, a suo tempo, dall'art. 9 della legge n. 281/63 (19), la quale per essere stata inizialmente concepita con criteri a carattere prevalentemente economico-sociale, prima ancora che strettamente tecnici, non in tutte le occasioni ha potuto presentare gli attesi requisiti di competenza specifica.

Una modifica, in corso di esame, della legge n. 399/68 (20), tuttavia, prevede la presenza di un numero più elevato di tecnici ed una riduzione di persone che, per le funzioni che svolgono normalmente presso le Amministrazioni di appartenenza, non possono definirsi altro e tanto qualificate per quei compiti più specifici che la normativa sui mangimi assegna loro.

Quando il caso lo richieda, il motivato parere tecnico espresso dalle due citate Commissioni, viene sottoposto al vaglio del Consiglio Superiore della Sanità (28), che, come è noto, costituisce l'organo istituzionale di cui si avvale per la bisogna, il Ministero della Sanità.

In ogni caso, l'additivo, per poter ottenere l'immissione nella pratica, è necessario che venga dimostrato che, oltre a non essere dannoso per l'animale a cui sarà destinato, non è dannoso neppure per l'uomo e l'ambiente.

La sostanza, in ogni caso, va descritta e caratterizzata dal punto di vista sia chimico, sia fisico.

Debbono essere forniti i metodi di identificazione e di dosaggio della sostanza tal quale, negli integratori e nei mangimi, negli alimenti di origine animale destinati all'uomo, nei liquidi fisiologici e nelle feci.

Ai fini, poi, di stabilire i tempi di sospensione e di ottenere la non dosabilità dei residui nelle carni o in altri prodotti alimentari, si deve conoscere il comportamento della sostanza dopo la sua somministrazione all'animale; in pratica, vengono richiesti studi sul metabolismo e sui residui.

Un altro vincolo è costituito dagli studi tossicologici e di tollerabilità della sostanza e dei residui ad essa correlati (tossicità acuta, subacuta e cronica, di relais, teratogenesi).

Quali prove complementari sono previste prove di mutagenesi della sostanza e dei metaboliti ove possibile e, quindi, attività cancerogena della sostanza in esame e dei metaboliti, ove possibile; residui

e trasformazione industriale dei prodotti alimentari, ai fini di valutare la idoneità dei prodotti animali alla lavorazione e trasformazione industriale.

Per quanto riguarda la *tutela dell'ambiente,* il protocollo sperimentale ha previsto ricerche di carattere ecologico, con riferimento al principio attivo ed ai suoi metaboliti nelle feci e nelle urine delle specie animali a cui è destinato l'additivo; ancora, alla cinetica degradativa sempre nelle feci e nelle urine, nel terreno, nelle acque, nonché ricerche sugli effetti dei metaboliti o del principio attivo sulla microbiologia del terreno, sulla vegetazione e sulla vita acquatica (29).

Sono stati previsti, infine, studi e ricerche su eventuali possibilità di rischio per l'uomo, per quanto si riferisce agli addetti alla manipolazione degli alimenti additivati, quali, per esempio, prove di allergologia e di tossicità per inalazione e per via cutanea.

Una particolare citazione merita il D.M. 4 agosto 1969 (21) e successive modifiche, che riguarda l'elenco e le condizioni di uso dei principi attivi ammessi nella preparazione degli integratori medicati per mangimi, destinati alla terapia di alcune malattie degli animali.

I principi fondamentali di questo decreto riguardano varie forme, dirette ed indirette, di tutela per l'uomo e l'ambiente.

Per esempio, tra le caratteristiche dei locali di preparazione, sono stati previsti la dotazione di un idoneo impianto di raccolta e di scarico delle acque di rifiuto e, per ovvii motivi, il divieto di conservare, nei locali di lavorazione e di deposito, materiali pericolosi quali insetticidi, anticrittogamici, concimi chimici ed altre eventuali sostanze estranee alla lavorazione dei mangimi e, quindi, degli stessi integratori medicati per la terapia.

La fabbricazione e vendita di questi integratori medicati per la terapia è subordinata, poi, alla disponibilità di un proprio laboratorio, munito di attrezzature idonee al controllo quali-quantitativo dei principi attivi utilizzati; è chiaro che se uno stabilimento produce, per esempio, unicamente sulfamidici non è necessario che esso sia munito delle apparecchiature per il controllo di tutti gli altri principi attivi medicamentosi previsti negli allegati ai Decreti Ministeriali (22). Detto laboratorio, a sua volta, deve avvalersi dell'opera di un laureato in farmacia o scienze agrarie o in chimica o in veterinaria, iscritto all'Albo (art. 7 della legge n. 281/63 e successive modifiche (19) e che

abbia competenza in metodiche di analisi per i singoli prodotti fabbricati (art. 2 del D.M. 4.8.1969 (21)).

9) *Decreti ministeriali di applicazione della Legge n. 281/63* (Diagnosi, prescrizione veterinaria e tempi di sospensione (21) (22).

L'uso di mangimi integrati per la terapia è consentito solo su prescrizione di un veterinario, iscritto all'albo professionale, il quale, a mezzo di diagnosi (eventualmente integrata da ricerche di laboratorio eseguita presso Istituti riconosciuti), abbia individuato una malattia infettiva o infestiva, per la quale è giustificato un intervento terapeutico attraverso l'alimentazione.

Sempre lo stesso D.M. (21) prevede, in particolare che la prescrizione veterinaria riporti l'esatta indicazione dell'integratore medicato o del mangime integrato medicato e, quindi, la dose di impiego, la specie e la categoria di animali da sottoporre a trattamento.

Quanto alla durata del trattamento, va ricordato che le indicazioni riportate nell'allegato al decreto stesso sono orientative e, quindi, il veterinario le può variare in ragione dei risultati che, nel singolo caso, egli vuole conseguire; la posologia o dose di impiego prescritta, invece, non deve discostarsi dalle norme previste.

Va evidenziato, a questo punto, il carattere restrittivo attribuito agli integratori ed ai mangimi medicati per la terapia, dovuto alla necessità di limitarne l'uso a situazioni patologiche, delle quali sia stata preventivamente accertata la diagnosi; ciò si ricollega a quanto sopra ricordato in merito alla necessità che gli alimenti, all'atto della loro immissione nel circuito commerciale, risultino esenti da residui dei principi attivi somministrati.

Per quanto riguarda sempre la « durata del trattamento », va ricordato che il più recente D.M. 10 giugno 1977 (25) (relativo alle condizioni d'uso delle associazioni consentite fra i principi attivi ammessi nella preparazione degli integratori medicati per mangimi destinati alla terapia di alcune malattie degli animali), non la indica lasciando al veterinario il compito di stabilirne i limiti ritenuti più idonei. Questo vincolo contribuisce a spingere l'allevatore all'impiego dell'integratore medicato solo sotto il controllo del veterinario.

Per quanto riguarda gli allevatori, permangono alcune difficoltà obiettive circa i risultati che si ottengono dalla miscelazione degli

additivi, nonostante precise norme di legge; una miscelazione non adeguata continuerà a proporre il problema dei residui in animali che assumono più mangime, mal miscelato, ed inefficacia di trattamento in altri che non ne assumono e, quindi, per questi ultimi sussiste il problema sanitario.

Altro aspetto degno di attenzione è costituito dai cosiddetti « tempi di interruzione » previsti nell'allegato allo stesso Decreto 4.8.1969 (21), dalla cui osservanza o meno continua a dipendere, in varia misura, la presenza di residui nelle carni, in particolare, di animali macellati di necessità.

In questo caso può, forse, sostenersi che la norma vigente riveste un carattere paternalistico, nel senso che viene indicato il tempo di sospensione e niente viene detto sulla quantità eventuale di residuo che, al limite, potrebbe riscontrarsi nella derrata; per certi aspetti, il cosiddetto « residuo zero » in pratica previsto dalla normativa a cui attualmente possiamo rifarci, potrebbe anche apparire discutibile, soprattutto perché i risultati di laboratorio possono essere influenzati, in determinati casi, dalla metodica di analisi cui ci si serve o dalla conservazione e dal trasporto dei campioni della derrata in esame.

Un riferimento può farsi alla legge n. 283 del 1962 (23), che modificando taluni articoli del T.U. delle leggi sanitarie del 1934 (3), disciplina l'igiene della produzione e vendita delle sostanze alimentari (34).

10) *Accertamenti diagnostici e indirizzi terapeutici* (Circolare n. AG. 7 del 1979 (26)) - *Importazione fraudolenta dall'estero* (Circolare n. AG. 7/1748 del 1979 (27)).

V'è, infine, brevemente da aggiungere che l'insorgenza di ceppi batterici « a resistenza trasferibile », la quale, com'è noto, interferisce sfavorevolmente nella terapia di affezioni batteriche dell'uomo, in qualche caso, può andare al di là delle intenzioni degli allevatori, nel senso che taluni laboratori di analisi, in occasione della determinazione degli spettri antibatterici eseguita su materiale proveniente dagli allevamenti interessati, suggeriscono, talvolta, antibiotici o chemioterapeutici particolarmente sensibili nei confronti dei ceppi di germi isolati, ma, nello stesso tempo, non sempre registrati come specia-

lità medicinali veterinarie o come additivi in alimentazione medicata (26).

A ciò consegue, inevitabilmente, una domanda illecita sul mercato di determinati farmaci, anche di importazione fraudolenta che, alla infrazione di carattere fiscale ed alla concorrenza sleale all'industria farmaceutica nazionale, assommano un rischio reale per la salute dei consumatori. Dette specialità risultano, infatti, ancora più pericolose, in quanto non recano, sulla confezione, i tempi di sospensione da rispettare e non può nemmeno escludersi che vengano prodotti con principi attivi comunque pericolosi (27).

BIBLIOGRAFIA

1) FAUSTINI R. (1976): Farmacologia Veterinaria, Organizz. Ed. Medico-Farmaceutica, Milano.
2) R.D. n. 478 del 3 marzo (1927): Approvazione del regolamento contenente norme per la produzione ed il commercio delle specialità medicinali (G.U. n. 87 del 14/4/1927).
3) R.D. n. 1265 del 27 luglio (1934): Testo Unico delle leggi sanitarie (Suppl. Ord. G.U. n. 186 del 9/8/1934).
4) Legge n. 833 del 23 dicembre (1978): Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale (Suppl. Ord. G.U. n. 360 del 28/12/1978).
5) Legge n. 752 del 22 ottobre (1973): Ratifica ed esecuzione della convenzione europea relativa alla elaborazione di una farmacopea europea adottata a Strasburgo il 22/7/1964 (G.U. n. 308 del 29/11/1973).
6) Circolare n. 19/SF del 30 gennaio (1970): Istruzioni per la descrizione delle caratteristiche tecnico-farmaceutiche e dei metodi di controllo di una specialità (Min. Sanità, D.G.S.F.).
7) Circolare n. 147/SF del 27 ottobre (1972): Norme per i saggi farmacologici e tossicologici dei medicamenti (Min. Sanità, D.G.S.F.).
8) Circolare n. 7/SF del 16 gennaio (1971): Residui di sostanze medicamentose nei prodotti di origine animale destinati all'alimentazione umana (Min. Sanità, D.G.S.F.).
9) Circolare n. 154/SV del 20 agosto (1971): Sull'impiego dei farmaci per uso veterinario (Min. Sanità, D.G.S.V.).
10) Circolare n. 147 del 5 agosto (1971): Profilassi delle mastiti bovine (Min. Sanità, D.G.S.V.).
11) Circolare n. 119 del 16 settembre (1974): Profilassi delle mastiti bovine (Min. Sanità, D.G.S.V.).

12) Legge Regionale n. 35 del 24 marzo (1975): Interventi Sanitari per il miglioramento qualitativo del latte (Boll. Uff. Reg. Lombardia, I° Suppl. al n. 13 del 26/3/1975).
13) Legge n. 28 del 21 febbraio (1980): Delega al Governo per il riordinamento della docenza universitaria e la sperimentazione organizzativa e didattica (G.U. n. 54 del 25/2/1980).
14) Lettera circolare 16 marzo (1976): Istituti scientifici di ricerca. Impiego di farmaci e di principi attivi per sperimentazione (Min. Sanità, D.G.S.V.).
15) Commissione CEE (1976): Proposte di direttive del Consiglio sul ravvicinamento delle legislazioni sui medicinali veterinari (G.U. della CEE n. C/152 del 5/7/1976).
16) Trattato istitutivo della CEE (1957): 25 marzo, Roma - Commentario, Ediz. Giuffré, 4 volumi, 1965.
17) Direttive CEE del 20 maggio (1975): Sul ravvicinamento delle disposizioni legislative regolamentari ed amministrative relative alle specialità medicinali (G.U. della CEE n. L 147 del 9/6/1975).
18) Direttiva del Consiglio (70/524/CEE) del 23 novembre 1970 (G.U. delle Comunità Economiche Europee del 14/12/1970 n. L 270).
19) Legge n. 281 del 15 febbraio (1963): Sulla disciplina della preparazione e del commercio dei mangimi (G.U. n. 82 del 26/3/1963).
20) Legge n. 399 dell'8 marzo (1968): recante modificazioni della L. 15/2/1963, n. 282, sulla disciplina della preparazione e del commercio dei mangimi (G.U. n. 98 del 17/4/1968).
21) D.M. 4 agosto (1969): Elenco dei principi attivi ammessi nella preparazione degli integratori medicati per mangimi destinati alla terapia di acune malattie degli animali (G.U. n. 236 del 17/9/1969).
22) Circolare n. 406/PI del 19 giugno (1971): Disciplina della preparazione e commercio dei mangimi e degli integratori e D.M. 4/8/1969 - Min. Industria.
23) Legge 30 aprile n. 283 (1962): Disciplina igienica della produzione e vendita delle sostanze alimentari e delle bevande (G.U. n. 139 del 4/6/1962).
24) D.M. 11 ottobre (1978): Limiti di cariche microbiche tollerabili in determinate sostanze alimentari e bevande (Suppl. Ord. G.U. n. 346 del 13/12/1978).
25) D.M. 10 giugno (1977): Elenco delle associazioni consentite tra i principi ammessi nella preparazione degli integratori medicati per mangimi destinati alla terapia, ecc. (G.U. n. 196 del 19 luglio 1977).
26) Circolare n. AG. 7/1747 del 5 luglio (1979): Accertamenti di laboratorio su materiale patologico e relativi indirizzi terapeutici (Ministero della Sanità, Servizi Veterinari).
27) Circolare n. AG. 7/1748 del 5 luglio (1979): Importazione dall'estero di specialità medicinali e vaccini ad uso veterinario, non registrati in Italia (Ministero della Sanità, Servizi Veterinari).

28) D.L. 11 febbraio (1961), n. 257: Disciplina organi consultivi Ministero della Sanità e dell'Ufficio medico-legale (G.U. n. 99 del 21/4/1961).
29) MALETTO S. (1979): La ricerca scientifica per la sicurezza nell'integrazione dei mangimi. - Convegno sulla integrazione dei mangimi e tutela dell'uomo e dell'ambiente, 15 marzo, Verona.
30) D.M. 19 marzo (1980): Criteri e procedure per il rilascio delle licenze di pubblicità previste dall'articolo n. 201, 3° comma, del T.U.LL.SS. (G.U. n. 86 del 27/3/1980).
31) D.M. 18 dicembre (1979): Procedure per la revisione generale delle specialità medicinali (G.U. n. 351 del 28/12/1979).
32) Circolare n. 29/S.F. del 27 marzo (1980): Procedure per la revisione generale delle specialità medicinali.
33) Circolare n. 135/S.V. del 14 agosto (1970): Legge 15/2/1963 e successive modifiche. - Integratori medicati per mangimi e mangimi medicati.
34) SCHIAVO A. (1980): Sui vincoli igienico-sanitari e giuridici nella utilizzazione degli additivi in alimentazione animale. Convegno del-Ass. Naz. Ind. Chimica, Verona, 9 marzo (in corso di stampa).

DISCUSSIONE

D. - Prof. E. MAGGI

Delucidazioni sul problema dei residui nei muscoli e formazione di metaboliti dei sulfamidici.

R. - Prof. HOJI

Figura n. 1. Questa figura mostra i metaboliti della sulfonamide in alcune specie animali. Si può constatare che in conigli, cavie, ratti, il maggiore metabolita è l'N 4 acetile. Il cane non mostra alcuna attività di acetilazione.

FIGURA 1: Metabolismo della sulfadimetossina.

	Metabolita (%)				
	Sulfadimetossina	N_1-glicuronide	N_4-glicuronide	N_4-solfato	N_4-acetile
Coniglio	1	0	7	0	92
Cavia	16	5	13	0	66
Ratto	40	7	5	2	46
Cane	64	19	17	0	0
Scimmia	6	79	3	tracce	21
Uomo	8	61	8	0	21

J. W. Bridges e coll.: Biochem. J., *109*, 851-856 (1968)

Nella scimmia e nell'uomo la massima eliminazione di metaboliti è sotto forma di glucoronide. Per quanto riguarda il suino, per quanto ne so, si comporta come il ratto ed il maggiore metabolita è l'N 4 acetile. Dopo 3 giorni abbiamo trovato solamente 0,1 ppm di sulfamidico nel muscolo, ma talvolta abbiamo esaminato il muscolo sede dell'iniezione.

Alcuni ricercatori cercano i residui nel tessuto adiposo: è noto che il tessuto adiposo non ha circolazione attiva; i sulfamidici rimangono nel tessuto adiposo, a volte, per più di un mese. Ciò rappresenta un problema: noi dovremmo fare attenzione e praticare l'iniezione ai suini, solo nel muscolo o sottocute o intraperitoneale.

D. - Dr. G. Campana

Ci sono esperienze e dati sull'impiego della sulfamonometossina nelle colibacillosi dei suinetti e dei vitelli?

R. - Prof. Hoji

Nella Figura n. 2 potete osservare alcuni dati relativi al tratta-

Figura 2: Effetti terapeutici della sulfamonometossina nella diarrea dei suinetti.

	Numero di suini trattati			Numero di suini che non potevano essere guariti
	Numero di suini trattati una volta	Numero di suini trattati due volte	Numero di suini trattati tre volte	
Numero di suini esaminati	60	10	2	2
Frequenza della guarigione (%)	81,1%	13,5	2,7	2,7
Tempo richiesto per la guarigione (ore)	17,5	44,7 21,5 22,9	72,5	

mento della diarrea dei suinetti con sulfamonometossina. Nell'81,1% dei casi la sulfamonometossina viene somministrata una sola volta. Solo in dieci casi si ha bisogno di una seconda iniezione e solo in due casi di tre iniezioni. Il tempo medio di trattamento è di 22,9 ore. La sulfamonometossina ha dimostrato di essere un farmaco molto efficace contro la diarrea dei suinetti.

La diarrea neonatale dei suinetti, la colibacillosi, è molto difficile da curare e un sulfamidico che non sia molto efficace non può combattere adeguatamente la malattia. Noi comunque raccomandiamo un trattamento combinato. La Figura n. 3 mostra uno schema di questo trattamento. Come si può notare la sulfamonometossina viene associata ad acido tranexamico e con soluzione glucosata al 5%. Questa combinazione di farmaci è efficace contro la colibacillosi. La sulfamonometossina è efficace contro l'Escherichia coli e l'acido tranexamico è un agente antitossico. La soluzione glucosata al 5% viene somministrata con molta acqua. Quando un suinetto mostra sintomi di diarrea, subisce notevoli perdite di liquidi, perciò è opportuno somministrare immediatamente elevata quantità d'acqua. Voglio sottolineare l'importanza che questa soluzione glucosata sia al 5%. Usando concentrazioni maggiori, al 25 o 50%, si ottengono effetti controproducenti con la morte dei suinetti. Ricordate: la soluzione glucosata deve essere al 5%.

D. - Dr. Q. Fornoni

Attività della sulfamonometossina nella toxoplasmosi dei suini: notizie possibilmente circostanziate.

D. - Dr. P. Gatti

Impiego della sulfamonometossina nella profilassi della toxoplasmosi negli animali familiari.

FIGURA 3: Risultati di esperimenti con sulfamonometossina e acido tranexamico in associazione contro la diarrea dei suinetti.

	Numero di suinetti esaminati (con diarrea)	Numero di giorni necessari per la guarigione				Numero di animali che morirono	Frequenza della guarigione %	Mortalità %
		1	2	3	4			
Colibacillosi neonatale	57	54 (94,7)	1 (1,8)	1 (1,8)		1	98,2	1,8
Colibacillosi	135	118 (87,4)	12 (8,9)	3 (2,2)	1 (0,7)	1	99,3	0,7
Totale	192	172 (89,6)	13 (6,8)	4 (2,1)	1 (0,5)	2	99,0	1,0

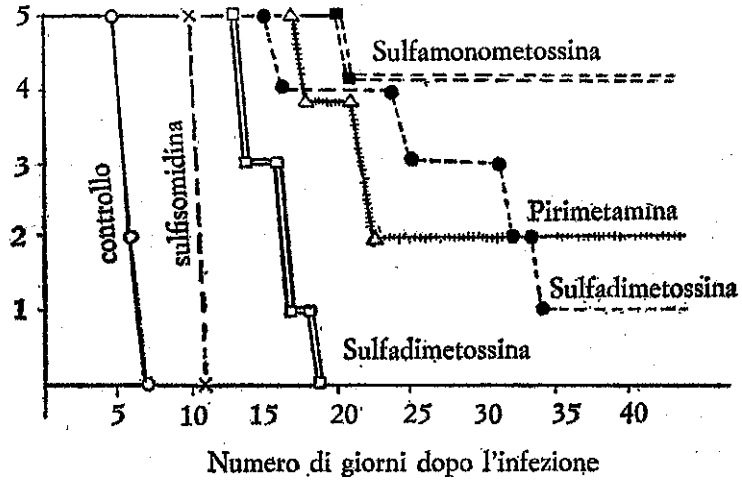
Le cifre fra parentesi ( ) indicano la frequenza della guarigione del giorno (%), una volta al giorno per tre giorni (un massimo di 4 giorni).

50 mg/kg di sulfamonometossina
1,25 mg/kg di acido tranexamico
2 ml/kg di soluzione glucosata al 5%
} iniezione per via intraperitoneale

Figura n. 4. Questa figura mostra in che misura alcuni sulfamidici sono efficaci contro la toxoplasmosi dei topini. La sulfamonometossina è molto efficace: in una prova durata cinque mesi si vide che quattro topini infettati e trattati con sulfamonometossina arrivarono al termine della prova.

I controlli furono uccisi sette giorni dopo l'inoculazione. Altri sulfamidici hanno prolungato la vita dei topini, ma tutti i topini sono morti entro venti giorni. La sulfadimetossina ha avuto un solo superstite, un altro sulfamidico due. Penso che da questi risultati si possa dire che la sulfamonometossina è il farmaco più efficace nel trattamento della toxoplasmosi. Inoltre questi animali, dopo il trattamento con sulfamonometossina si sono mostrati normalmente fecondi. Mi riferisco alla Figura n. 5. Questa riporta dati relativi alla toxoplasmosi nei suini. Come potete vedere la sulfamonometossina è efficace nel 96,4%. La sulfadimetossina nel 60%.

Figura 4: Esperimenti per il trattamento di topini infettati con il ceppo RH del toxoplasma (vari agenti aggiunti al mangime a un tasso dello 0,06%, ogni giorno, per 7 giorni).



La sulfamonometossina in associazione con pirimetamina è efficace

FIGURA 5: Risultati di prove di campo nella toxoplasmosi del suino.

	Numero di animali trattati	Numero di animali guariti	Numero di animali morti	Frequenza della guarigione %
Sulfamonometossina	28	27	1	96,4
Sulfadimetossina	15	9	6	60,0
Sulfamonometossina o sulfadimetossina + pirimetamina	12	11	1	91,7
Sulfafenazolo	5	4	1	80,0

nel 91,7% dei casi. Questa tabella dimostra come la sulfamonometossina sia efficace anche nella pratica. La profilassi che noi raccomandiamo in Giappone è di 100 ppm ai suinetti dallo svezzamento fino all'ingrasso. La sulfamonometossina viene usata anche nel trattamento della toxoplasmosi del cane e del gatto.

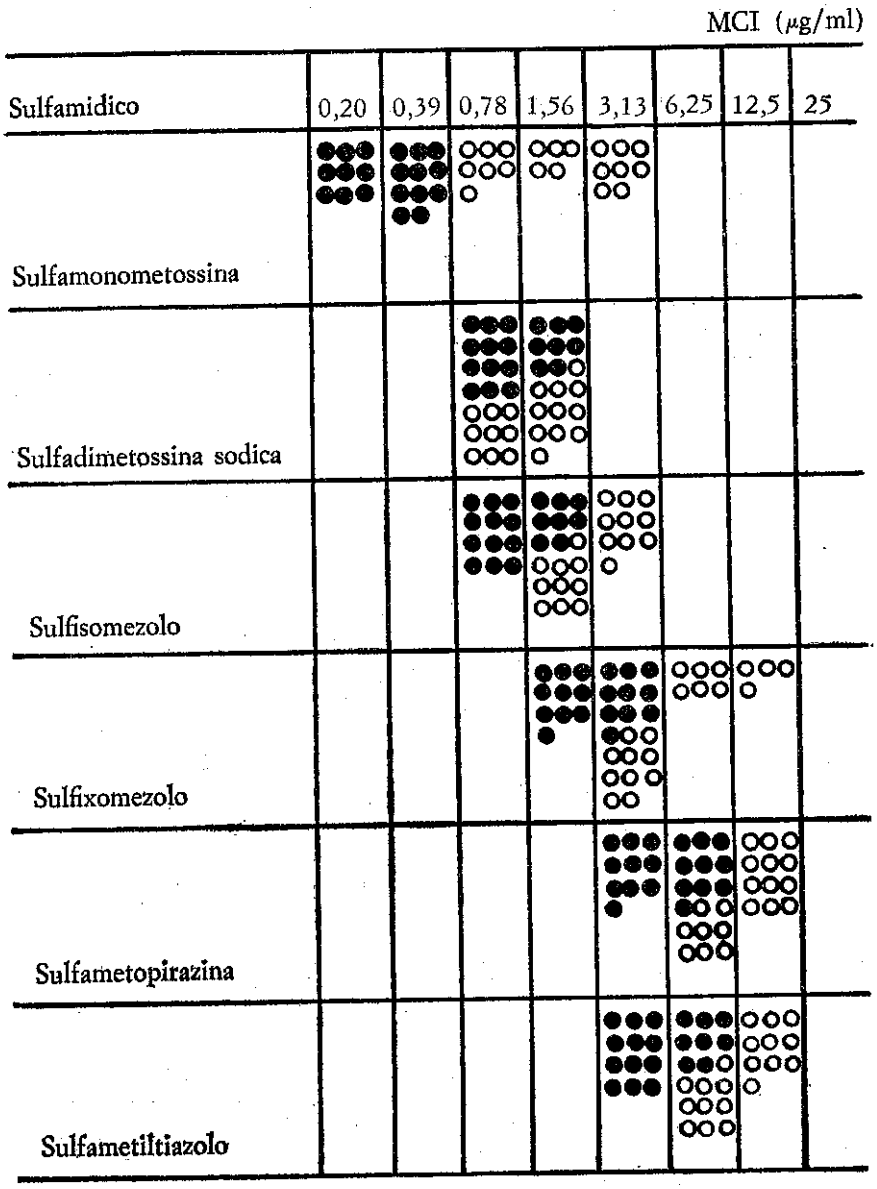
D. - Dr. E. GERVASI

Quali sono le possibilità d'impiego della sulfamonometossina nella rinite atrofica del suino ed in particolare: livelli terapeutici, durata del trattamento, eventuali associazioni con antibiotici?

R. - Prof. HOJI

Mi riferisco alla Figura 6 che mostra l'attività di alcuni sulfamidici nei confronti della Bordetella bronchiseptica. Da questi dati penso si possa dire che la sulfamonometossina è il sulfamidico più efficace nel trattamento della rinite atrofica del suino. Nella Figura 7 sono riportati i dosaggi raccomandati per la profilassi della rinite atrofica. Noi consigliamo il trattamento a partire da due-tre settimane

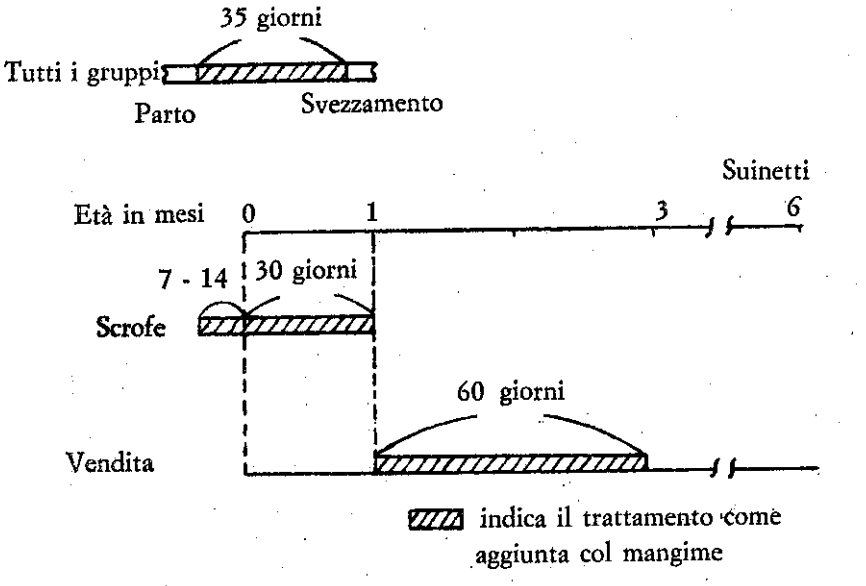
FIGURA 6: Attività antibatterica di alcuni sulfamidici contro la Bordetella bronchiseptica ' Alcaligenes bronchisepticus '.



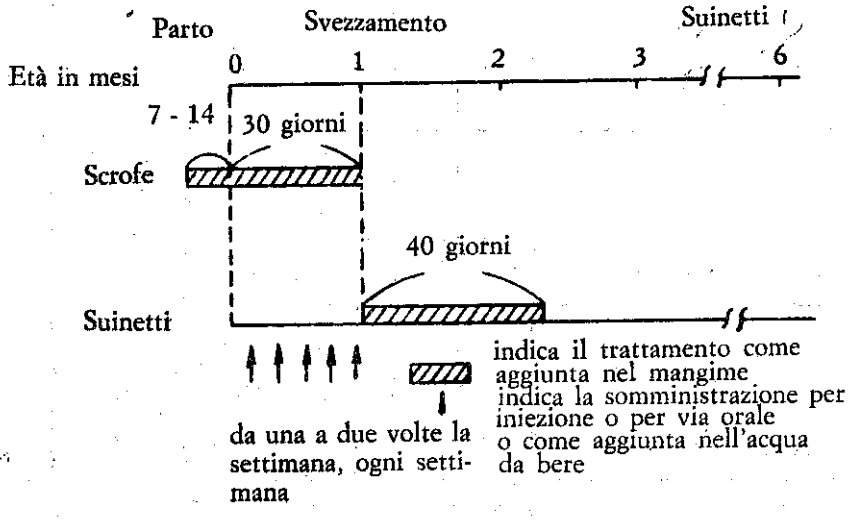
● conta dell'inoculo = 10^4
periodo di incubazione : 2 giorni

○ conta dell'inoculo = 10^6
periodo di incubazione : 1 giorno

FIGURA 7: Schema di dosaggio per la rinite atrofica
(Programma di trattamento base)



(Programma di trattamento applicato)



prima dello svezzamento fino a 60 giorni. Voi sapete che nella rinite atrofica quando si osservano i sintomi nessun trattamento si rivela ormai efficace.

La profilassi quindi è il solo intervento da adottare. È efficace l'associazione sulfametazina con tetraciclina. Quindi la sulfamonometossina sarà più efficace in combinazione con qualche antibiotico, ma non abbiamo dati relativi a prove effettuate con farmaci in associazione.

D. - Dr. F. Caleffi

È riconosciuto ai sulfamidici un potere auxinico? Se sì, quale è il sulfamidico più indicato e quale il dosaggio?

R. - Prof. Hoji

Molti sulfamidici possono essere utilizzati per migliorare l'accrescimento. Noi abbiamo provato 50 ppm nel mangime, cioè 50 g/ton. e la sulfamonometossina come la sulfadimetossina hanno dimostrato di migliorare la crescita. Tuttavia ciò non è economico perché i sulfamidici sono abbastanza cari. Perciò non ci sentiamo di raccomandare questo impiego.

D. - Dr. Carteri

Ci sono effetti collaterali indesiderati durante la gestazione, e quali sono i limiti di tollerabilità nei feti dei mono e dei poligastrici?

R. - Prof. Hoji

Abbiamo alcuni dati relativi alla teratogenicità dopo somministrazione in topini e ratti. Qualche volta si sono rilevati effetti teratogeni con dosi superiori a 300mg/kg. Questo dosaggio è 6-7 volte il dosaggio massimo normalmente usato. Nei conigli, nei suini, non si sono rilevati effetti teratogeni o tossici alle dosi usuali d'impiego. Per quanto riguarda il feto non abbiamo esperienze, ma spesso abbiamo consigliato il trattamento preventivo della toxoplasmosi con la somministrazione di 50 mg/kg di sulfamonometossina in animali gravidi, una o due settimane prima del parto e non abbiamo rilevato alcun effetto indesiderabile per il feto o per la madre.

D. - Dr. Belluzzi

Vorrei qualche chiarimento su sinergismi e antagonismi dei sulfamidici con gli antibiotici.

R. - Prof. Hoji

Mi riferisco alla Figura 13, e dico subito che personalmente non credo a quanto appare in questo schema: non credo che i sulfamidici manifestino antagonismi. Molti medici sostengono che sulfamidici e penicillina sono talvolta molto utili in associazione. A mio avviso i sulfamidici non danno sinergismi con gli antibiotici: si può verificare più semplicemente una somma degli effetti. Questa è la mia opinione.

D. - Prof. E. Cabassi

Ci sono esperienze e dati sulla sulfamidoresistenza trasferibile in campo veterinario?

R. - Prof. Hoji

L'azione dei sulfamidici viene talvolta provata « in vitro »: si possono verificare molti casi in cui i sulfamidici mostrano di subire la resistenza batterica. « In vivo » però, secondo me le cose sono molto diverse. Una delle ragioni è che l'effetto antagonista dell'acido para-aminobenzoico è circa 1000 volte maggiore « in vitro ». Così i dati « in vitro » ed « in vivo » sono completamente diversi. Riguardo ai batteri, voi sapete che alcuni di essi sono talvolta sulfamido-resistenti, ma la questione della resistenza batterica è spesso difficile da chiarire. Alcune specie di batteri si mostrano molto raramente resistenti ai sulfamidici. Per quanto ne so, sulfamonometossina e sulfadimetossina non sembrano far insorgere resistenze nei protozoi.

D. - Dr. De Toni

Qual'è il sulfamidico di elezione per il trattamento della salmonella gallinarum?

R. - Prof. Hoji

Ho qualche esperienza circa questo agente patogeno. Voi sapete che il pulcino infetto muore due o tre giorni dopo la schiusa, ma se si impiega sulfamonometossina allo 0,1% o 0,2% nel mangime si evita la mortalità. Tuttavia l'agente patogeno può venire isolato anche dopo un mese. Così non ci sentiamo di proporre la sulfamonometossina per eliminare la salmonella gallinarum, ma possiamo usarla per limitare la mortalità nei pulcini.

D. - Dr. F. Rossi - Dr. T. Lemmi

Notizie e dati circa l'impiego della sulfamonometossina nei polli e nei conigli.

R. - Prof. Hoji

Sulfamonometossina, sulfadimetossina e sulfacloropiridazina sono i sulfamidici più efficaci contro la coccidiosi aviaria. Nella coccidiosi dei conigli, secondo me, sulfadimetossina e sulfamonometossina sono veramente efficaci. Usando 75 mg/kg per 3-5 giorni si possono arrestare i danni causati dalla coccidiosi nei conigli. È possibile intervenire usando una qualsiasi delle vie di somministrazione: per via orale nel mangime o in acqua da bere, o per via parenterale: è davvero la stessa cosa.

D. - Prof. R. Del Monte

La toxoplasmosi costituisce un problema in Italia, quali sulfamidici sono attivi e a che livelli, in particolare nei suini?

R. - Prof. Ballarini

La seconda parte della domanda ha già ottenuto la risposta dal Prof. Hoji con la tabella che avete visto. Per quanto riguarda il problema delle toxoplasmosi in Italia posso tentare di rispondere io. Vorrei chiarire subito che la risposta ha due aspetti: se consideriamo l'in-

fezione da toxoplasma, e come tale rivelabile con indagini sioerologiche, la risposta è che la toxoplasmosi è largamente diffusa in tutte le specie animali nelle quali è stata riscontrata. Si giunge ad avere il 90% e più di positività nelle specie selvatiche o nelle specie che hanno frequenti contatti con l'ambiente esterno, topi, cani, ratti, conigli, volpi, colombi liberi, ecc...; diminuisce un po' nelle specie che vivono in ambienti condizionati, ad esempio i colombi di allevamento, i polli di allevamento ecc.; si riduce ancora di più quando gli allevamenti sono completamente al chiuso. Comunque, percentuali del 15-20-30% dei soggetti presenti negli ambienti rientrano in una cosiddetta normalità. Per quanto invece riguarda il significato di questa infezione, le cose variano a seconda dell'accuratezza con cui si fanno gli esami con cui si ricerca questo protozoo. Esiste anche in Italia l'aborto nelle scrofe da toxoplasma, esiste la mortalità neonatale da toxoplasma, ma se in una porcilaia c'è un aborto e viene fatta una sierodiagnosi per leptospirosi e la sierodiagnosi è positiva, si dice che l'aborto è dovuto a leptospira e non si cerca il toxoplasma. È chiaro che un'infezione clinicamente non significativa in soggetti con dei tassi di anticorpi leptospirotici positivi possono mascherare una toxoplasmosi invece presente. La ricerca della toxoplasmosi in questo caso quindi non si può fare con l'indagine sierologica ma nei casi clinicamente rilevati, la diagnosi per malattie di questo tipo va fatta su basi istologiche sulla base di ricerche necroscopiche, sull'inoculazione di animali, e questo, voi lo capite, comporta una notevole complessità di ricerche. Evidentemente quando le diagnosi delle altre infezioni abortigene nella scrofa non danno dei risultati, non dico soddisfacenti ma pure non completamente chiari, è sempre opportuno fare la ricerca. Io per esempio fin dal 1962-63 ho trovato proprio nella Pianura Padana casi di aborto di scrofe per toxoplasma; la malattia quindi esiste. Non avendo a disposizione dati di precise ricerche a questo riguardo non possiamo neanche valutare che effetto hanno avuto i trattamenti terapeutici passando da un'era sulfamidica a un'era invece più antibiotica che sulfamidica. È comunque un problema da tenere ben presente.

D. - Dr. E.D. MANFRINATO

Effetti sulla fisiologia, attività digerente del rumine a seguito della somministrazione di antibiotici o sulfamidici nei poligastrici.

D. - Dr. SEGHESIO

Vista l'elevata concentrazione ruminale raggiunta dai sulfamidici, vorrei avere delucidazioni su una loro eventuale azione dannosa a carico della popolazione microbica ruminale.

R. - Prof. BALLARINI

A questo riguardo precise ricerche non esistono, o non sono abbastanza ampie. Esiste invece un'ampia indicazione pratica che dice che trattamenti sulfamidici fatti per via parenterale ma anche per via orale a livelli terapeutici a bovini con rumine funzionante e per tempi compatibili con la terapia, quindi si può giungere anche a dieci-quindici giorni, non modificano sensibilmente l'attività ruminale, in quanto non sono attivi sui protozoi e sui cigliati che costituiscono la flora ruminale e sui batteri della normale microflora fermentante del rumine. Discorsi invece a parte per i batteri patogeni contenuti nel rumine, ad esempio su quel 5% di colibacilli che sono già normalmente presenti nel contenuto ruminale. Per quanto riguarda invece l'accenno « somministrazione di antibiotici » io penso che non sia opportuno neanche affrontare questa domanda in quanto parlare di antibiotici nei riguardi dei problemi del rumine si penetra in un settore troppo complicato. Basterà ricordare che esistono antibiotici che gravemente deprimono il funzionamento del rumine — esempio le tetracicline che danno grossi danni — e quelli che invece migliorano il funzionamento del rumine e ve ne sono due, la flavomicina e il monensin che oggi incominciano ad essere utilizzati proprio per modulare in senso favorevole l'attività ruminale. Nuovo settore che si sta aprendo alla veterinaria, sia parte zootecnica che parte terapeutica.

D. - Dr. G. BRISIGHELLA

Quali sono le possibilità di cura delle artriti con i sulfamidici?

R. - Prof. BALLARINI

È chiaro che si tratta di artriti batteriche, ed i risultati con il sulfamidici si possono ottenere, ma a patto di eseguire delle terapie con somministrazioni a dosi elevate in modo da avere elevati picchi ematici che possono comportare un sufficiente passaggio di farmaco a livello di focolaio infiammatorio. Se invece si ha a che fare con artriti in cui la componente batterica è minoritaria e invece è prevalente la componente allergica e iperreattiva o anche quando esistono già evidenti fenomeni di cicatrizzazione o connettivizzazione, è chiaro che l'attività antibatterica, in questo caso, darà dei risultati estremamente bassi se non completamente deludenti.

D. - Dr. A. GRANATA

Quale tipo di sulfamidico impiegare nella mastite acuta, quale via, locale o endovenosa, quale dose da somministrare?

R. - Prof. BALLARINI

Per la mastite acuta, io intendo mastite parenchimatosa acuta, il trattamento sulfamidico che resta ancora di elezione è da effettuare per via endovenosa, affinché il farmaco possa passare dal sangue al parenchima mammario. Abbiamo visto dalle tabelle del Prof. Hoji che il passaggio dal sangue al latte è ostacolato dal diverso pH, ma che nelle mastiti parenchimatose acute il latte assume un pH verso l'alcalino e si elimina questa barriera di pH ed il sulfamidico passa con una certa facilità dal sangue al focolaio infiammatorio acuto mastitico.

Se poi consideriamo che esiste una forte essudazione plasmatica e che una parte del sulfamidico è legata al plasma, questo secondo elemento fa sì che il sulfamidico — è errato quello che sto per dire però l'immagine è utile — si concentri o abbia una specie di trofismo nel focolaio infiammatorio acuto mammario. Per cui si può dire che qualunque sulfamidico è facilitato nel passaggio. È chiaro che si possono usare sulfamidici di vecchio tipo ad alto dosaggio e con intervalli, almeno i primi due, di 12 ore, il secondo e terzo ogni 24 ore, oppure

con sulfamidici con un tempo di eliminazione più lento tipo la sulfomonometossina — che abbiamo citato diverse volte — con somministrazioni ogni 24 ore. Ma un punto molto importante è che il trattamento sulfamidico, essenziale, è però insufficente da solo, in quanto questo trattamento blocca la moltiplicazione e quindi l'azione patogena degli E. coli, ma la possibilità di ricupero del focolaio dipende dalla integrità dell'endotelio dei vasi, e se l'endotelio vasale è alterato si formano trombosi per cui non è più possibile il riassorbimento dell'edema. Quindi si passa da un fenomeno di infiammazione acuta a una sclerosi, a un sequestro. Per favorire una buona vitalità dell'endotelio vasale, è indispensabile un trattamento con glicocorticoidi ad elevata dose. Il glicocorticoide nel trattamento precoce entro le prime 12-24 ore al massimo dall'inizio della mastite parenchimatosa acuta non ha un effetto antiinfiammatorio, non ha un effetto anti-edematoso, ma solamente un effetto di protezione degli endoteli vasali, quindi apre la possibilità del recupero della funzionalità dell'organo. Ho voluto precisare questi aspetti per non ingenerare degli errori di interpretazione.

D. - Dr. Di Donato

Pur avendo una emi-vita breve, perché i moderni sulfamidici hanno un tempo di interruzione di 21 giorni?

R. - Prof. Ballarini

Lei pone una domanda direi più politica che scientifica. Perché dico che è una domanda politica? perché il problema dei tempi di sospensione è stato elaborato in tempi successivi e le decisioni prese nei tempi passati gravano ancora su quelle che vengono prese oggi. Per cui quando si partì stabilendo per i sulfamidici, per esempio 21 giorni e il Prof. Hoji ha indicato che certi sulfamidici iniettati sotto cute al maiale possono rimanere nel grasso anche per un mese, voi capite che quando il legislatore si è messo nella posizione di una certa lunghezza di tempi di sospensione difficilmente recede. D'altra parte si è contrari in linea di massima ad una proliferazione dei numeri nei tempi di sospensione. Mi spiego: si ha paura di trovarsi di fronte, en-

tro breve tempo, a farmaci che possono avere tempi di sospensione di un giorno, due, cinque, sette, nove, dieci giorni, per cui il veterinario si viene a trovare di fronte ad un numero di dati spaventoso. C'è proprio la tendenza a giungere ai tempi di sospensione fissi e pre-stabiliti, ossia fare delle fasce, la fascia zero, la fascia tre giorni, la fascia sette giorni, la fascia quattordici e la fascia ventotto. Senza fare distinzioni di singole categorie nell'ambito della fascia, se si arriverà a questo allora il veterinario dovrà conoscere solo la fascia in cui il farmaco cade, ma conoscendo quel farmaco potrà giocare un poco nell'ambito di questa fascia sulla base delle proprie responsabilità. Di questo argomento se ne riparlerà poi: ho visto che c'è una domanda per il Prof. Schiavo a questo proposito.

D. - Dr. A. D'Annibale

Antibiotici e sulfamidici più idonei e meno dannosi a scopo auxinico e loro meccanismo d'azione.

R. - Prof. Ballarini

Per quanto riguarda i sulfamidici, elimino subito gli antibiotici perché vorrei rimanere nel tema, il Prof. Hoji ha già dato una risposta. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione io credo di essere nell'onesto dicendo che non si conosce, scientificamente e realmente. Esistono delle ipotesi. Esistono dei modi di vedere. Oggi, uno dei modi di vedere che ancora va, ma non si sa per ancora quanto tempo possa seguitare ad andare, è quello di un equilibrio della flora microbica intestinale più favorevole. È un discorso un po' vago, in quanto voi sapete che stanno uscendo nuovi antibiotici che oltre a questa attività normalizzatrice della flora microbica — diciamo eubiotica — hanno anche un'attività diretta sulla parete cellulare e intestinale e favoriscono l'assorbimento dei principi nutritivi. Cioè si tratterebbe di un'attività di membrana che si avvicina molto a quella degli ormoni, voi quindi capite la pericolosità di discorsi di questo tipo. Comunque il meccanismo d'azione di un auxinico certamente non lo conosciamo, ma abbiamo qualche idea un po' generale. Il meccanismo comunque è complesso e varia da organismo a organismo, da specie a

specie e da microrganismo e microrganismo. Per i sulfamidici è ripeto — concludendo questa domanda — più accettabile l'ipotesi di una modulazione favorevole del microbismo intestinale. Infine, l'ultima domanda che è stata fatta, che ho tenuta per ultima perché « in cauda venenum » e proprio perché tratta di rettili.

D. - Dr. O. Grazioli

Esiste un'analoga efficacia nella patologia da pseudomonas e proteus del tratto urinario degli animali omeotermi?

R. - Prof. Ballarini

Ringrazio per la fiducia che ha espresso: è noto agli specialisti che i sulfamidici sono molto efficaci nelle malattie dei rettili da pseudomonas e da proteus. Il fatto che i sulfamidici mantengono una buona efficacia nelle malattie da pseudomonas e proteus nei rettili è quasi certamente legata al fatto che i rettili non sono oggetto di intensa terapia veterinaria. Per cui siamo agli inizi di una terapia, io consiglio al Dott. Grazioli di non curare troppo perché altrimenti fra qualche anno si troverà nei pasticci. Seconda considerazione, il fatto che pseudomonas e proteus anche nei rettili siano ancora sensibili ai sulfamidici, ci riporta a quel fatto che vi dicevo nell'introduzione, e cioè che i sulfamidici, nonostante tutto, mantengono una buona attività e sono meno erosi degli antibiotici di fronte alla chemioantibiotico resistenza. Per quanto riguarda il problema della terapia del tratto urinario, vorrei però mettere in evidenza un fatto. Noi abbiamo parlato di attività dei sulfamidici sui microrganismi, ricordiamoci però che i sulfamidici vengono eliminati attraverso il rene e quindi sono presenti nelle vie urinarie, in forma acetilata, non tutti, ma in buona parte in forma acetilata. La forma acetilata è poco o niente attiva come farmaco, per cui nelle vie urinarie non abbiamo più un sulfamidico attivo, ma abbiamo un sulfamidico inattivato dall'organismo. È la stessa cosa che capita ad esempio con il cloramfenicolo, che per via urinaria viene eliminato come glucuronato, non più attivo, mentre ad esempio il tiamfenicolo viene eliminato per via urinaria in forma ancora attiva e quindi è effi-

cace. Questi sono i motivi di una minore attività dei sulfamidici nelle infezioni da pseudomonas del tratto urinario degli animali omeotermi.

D. - Dr. D. Biasi

Si è parlato della Sulfamonometossina, delle sue qualità e della sua efficacia. Ma questo principio attivo è disponibile?

R. - Prof. Ballarini

Si è parlato di questo sulfamidico, delle sue qualità e della sua efficacia e visto che esso è apparso sempre per ultimo nelle tabelle come il meno tossico e per primo fra i più efficaci, penso sia opportuno concludere col dire che questo sulfamidico scoperto e brevettato dalla Daiichi Seiyaku Co. Ltd. di Tokio, Giappone, è ora disponibile anche in Italia e distribuito dalla IZO S.p.A. sotto il nome di Daimeton.

D. - Dr. S. Crotti

Un veterinario può ricettare farmaci non di uso veterinario?

R. - Prof. Schiavo

È possibile ricettare detti farmaci sempre che si tratti di prodotti registrati, acquistati in farmacia; ovviamente, esiste un elemento intrinseco di limitazione, nel senso che il loro uso resta circoscritto alla pratica professionale che riguarda i « piccoli animali » e ciò per evidenti motivi di ordine economico.

D. - Dr. C. Cappelli

A che punto è la questione dell'istituzione dell'armadio veterinario?

R. - Prof. Schiavo

È questa una domanda che richiede alcune brevi premesse e precisazioni.

Intanto, va subito ricordato che il T.U. delle Leggi Sanitarie prevede che il Ministero per la Sanità riveda periodicamente, ogni 5 anni, e pubblichi sulla Farmacopea Ufficiale, l'elenco dei prodotti che il farmacista non può vendere senza ricetta medica.

Poiché, però, a cominciare dagli inizi degli anni 70 si manifestò nel Paese il fenomeno di un vero e proprio consumismo, anche del farmaco veterinario, assieme ad alcuni provvedimenti tesi a controllare meglio la situazione, il Ministero della Sanità promosse un'indagine, sia sull'assorbimento medio annuale dei farmaci per uso veterinario, sia sulla loro distribuzione.

A proposito di quest'ultimo aspetto le indagini svolte misero in evidenza che solo il 10% circa di essi veniva distribuito regolarmente tramite le farmacie; il 70% circa riguardava la quota distribuita tra i grossisti e l'industria alle aziende direttamente; il restante 20% circa interessava il quantitativo distribuito dai veterinari. Tra i motivi che determinavano tale situazione furono individuati lo sviluppo degli allevamenti intensivi che, di per sé, richiede considerevoli quantitativi di farmaci, sia preventivi che curativi; l'incapacità delle farmacie a soddisfare queste nuove esigenze, anche per l'impegno principale a soddisfare le richieste del settore umano; la concessione di notevoli sconti praticati sul prezzo di vendita che, raggiungendo il 30-60% a seconda dei casi, portava ad un maggior uso di farmaci giacché, spesso, anche per le somme scontate, vengono ceduti agli allevatori corrispondenti quantitativi di farmaci.

Non vi è dubbio che la responsabilizzazione, previa una disciplina più adeguata (che potrà derivare dalla legge n. 833/78, così come ho ricordato nel corso della relazione) di nuovi canali di distribuzione, peraltro radicati e consolidati (presso talune categorie interessate) da giustificazioni di ordine pratico, oltre che logistico ed economico, consentirebbe di raggiungere il duplice scopo di un più efficace controllo sanitario e della eliminazione di quei canali che non offrono nessuna garanzia in proposito.

D'altra parte, è noto come in Olanda, per esempio, una legge del 1964 abbia limitato ai veterinari l'uso degli antibiotici e la loro consegna agli allevatori; in Francia è possibile un rifornimento diretto alle associazioni di allevatori previa autorizzazione dell'amministrazione sanitaria, dopo aver assicurata un'idonea assistenza da parte di propri

veterinari. Anche in Germania è consentita la distribuzione di farmaci ad opera del veterinario.

Se ci riferiamo all'Italia, possiamo fare, intanto, almeno due affermazioni, oltre al riferimento chiaro della citata legge n. 833/78 di riforma sanitaria. È possibile una distribuzione del farmaco al di fuori della farmacia codificata per gli integratori medicati per mangimi, opportunamente definiti anche come specialità medicinali in veicolo alimentare; detta distribuzione può essere, infatti, effettuata anche da esercizi adibiti alla vendita di prodotti zootecnici sotto controllo responsabile di laureati e dietro esibizione di prescrizione veterinaria.

L'altra affermazione consente di ricordare che, in effetti, anche in Italia il veternario può distribuire il farmaco purché da tale attività non tragga profitto, neppure a titolo di rimborso spese. Si tratterebbe dei farmaci cosiddetti di emergenza, per il cui uso nessuna sentenza della magistratura ha mai espresso una condanna, a meno che non fosse stata dimostrata una sorte di profitto, quale partecipazione a percentuali, vendita di saggi gratuiti, ecc. Con ciò voglio dire che, in pratica, nessuno contesta la necessità che il veterinario curando l'animale sul posto, spesso isolato, controlli l'uso del medicinale.

Si tratta, ora, di soddisfare le aspettative del veterinario attraverso una legislazione più chiara ed aggiornata; è quello che tutti ci attendiamo dalla riforma sanitaria.

D. - Dr. F. Caleffi

Come può il veterinario ispettore delle carni sapere se sono stati rispettati i tempi di sospensione del farmaco quando la recente riforma sanitaria non riconosce la figura del veterinario aziendale a cui dovrebbe essere assegnata la responsabilità del cosidetto armadio farmaceutico?

Carenza della legge?

Misconoscenza delle attuali situazioni di allevamento?

R. - Prof. Schiavo

In buona parte credo di aver fornito elementi di risposta anche a questa terza domanda, certamente per quanto riguarda gli ultimi punti.

Limitatamente, invece, alla prima parte della domanda, peraltro molto interessante, può aggiungersi che più di qualche collega non ha compreso, al momento giusto, il senso e l'importanza delle disposizioni legislative del 1969 e successive, che ho ricordato prima, sugli integratori medicati. Mi riferisco alla ricettazione veterinaria, alla durata del trattamento, all'indicazione del farmaco, al reperto diagnostico di laboratorio, ecc. che non riguarda solo l'uso degli integratori medicati, giacché le stesse specialità riportano sui foglietti illustrativi le modalità d'uso ed i tempi di sospensione. Ogni specialità registrata è oggetto di pubblicazione con decreto ministeriale e il veterinario che curi un animale sa e deve sapere se e quando questo può essere destinato al macello; da parte sua, il direttore di macello, anche su indicazione del veterinario curante, può eseguire i controlli per l'accertamento dei residui.

I vincoli previsti dalla legislazione del 1969 e, per esempio, dallo stesso Decreto del giugno 1977, senza dubbio contribuiscono a spingere l'allevatore all'uso dell'integratore medicato solo sotto il controllo del veterinario.

Non vi è dubbio che la figura del veterinario di azienda, attraverso un controllo all'origine, potrà svolgere una azione « sociale » notevole, evitando il controllo al macello che è necessariamente saltuario e dannoso per l'economia allorché comporta la distruzione delle carcasse, ma non sono certo legate al solo « veterinario di azienda » o all'« armadio veterinario » la lotta all'abusivismo dei farmaci, la presenza dei residui indesiderabili nei prodotti di origine animale e la disinformazione o il « non aggiornamento » veterinario e, prima ancora, dell'allevatore.

Prof. Ballarini

CONCLUSIONI DEL COORDINATORE

È mio compito cercare di trarre qualche conclusione. Innanzitutto desidero ringraziare gli intervenuti non solo della loro presenza, ma della loro fattiva collaborazione, avendo posto domande che hanno dato la possibilità ai relatori e soprattutto al Prof. Hoji, che ringrazio in modo particolare, di chiarire numerosi aspetti che non avrebbero potuto essere illustrati nel corso delle relazioni. In conclusione che cosa appare evidente? Innanzitutto si è accentuata la peculiarità delle singole specie nei riguardi della farmacologia e della farmacoterapia, per cui trasportare una posologia per kg/peso vivo, da un pollo a un bovino, a un maiale, vedete che è diventato assolutamente impossibile. Questa non è una difficoltà, questo è un elemento di qualificazione del veterinario, il quale veterinario diventa sempre più indispensabile per una corretta terapia. Il passaggio del farmaco sotto controllo veterinario o attraverso il veterinario, come volete, diventa sempre più indispensabile. Il veterinario quindi non è soltanto il depositario di una serie di conoscenze, ma anche l'interprete di una patologia che deve curare, perché, ripeto per la terza volta, noi non curiamo, purtroppo, animali sani, ma curiamo prevalentemente animali ammalati, in base di dati la cui interpretazione è solo compito esclusivo del veterinario, che in questi dati basa la possibilità di intervento. Un altro fatto è importante: la ricerca sui farmaci, non solo per dare farmaci più efficaci, non solo per dare farmaci più sicuri, ma soprattutto per dare insieme al farmaco le conoscenze necessarie ad un suo corretto e completo impiego. Oggi, il problema quindi non è quello di vendere un sulfamidico, ma anche di fornire un insieme di conoscenze indispensabili ad un corretto uso del sulfamidico stesso. Sono la distribuzione, la divulgazione della conoscenza e dell'informazione che diventano più importanti dell'oggetto stesso che sembra apparentemente supportare

da solo la vendita. Allora voi capite che cambia notevolmente l'aspetto, la filosofia di chi si occupa del problema-farmaci. Giustamente nella sua introduzione il collega Schiavo ne ha accennato, il collegamento necessario fra industria, la ricerca privata, la ricerca pubblica nelle sue varie competenze, la ricerca pubblica di individuazione delle nuove molecole, e di controllo di queste molecole e, perché siamo in un Paese democratico, il veterinario deve essere al corrente di tutto questo. È quello che abbiamo cercato di fare nel limite del nostro tempo e delle nostre possibilità, oggi, e vi ringraziamo di nuovo della vostra partecipazione.

Finito di stampare
da La Nuova Cartografica - Brescia
nel settembre 1980