

Farmacologia dei FANS ed implicazioni cliniche nel bovino da carne

Convegno Nazionale SIVAR - Veronafiere 4 Febbraio 2010

eventi
sivar

G. RE, M. MICILETTA, R. BARBERO

Dipartimento di Patologia Animale - Sezione di Farmacologia Veterinaria - Facoltà di Medicina Veterinaria di Torino Università degli Studi di Torino - Via Leonardo da Vinci, 44 - 10095 Grugliasco, Torino

La sindrome respiratoria bovina (BRD) è attualmente considerata una delle più importanti patologie in grado di causare gravi perdite nell'allevamento bovino da carne soprattutto per quanto riguarda i soggetti giovani. La sua eziologia, a carattere multifattoriale, vede il coinvolgimento di fattori ambientali e stressanti associati alla presenza di agenti patogeni come virus, batteri e micoplasmi (*Mycoplasma bovis*, *Mycoplasma dispar*), responsabili di una diminuzione delle difese dell'organismo, di lesioni a carattere infiammatorio a livello polmonare e di coinvolgimento dello stato generale del soggetto. I soggetti colpiti divengono inoltre quindi particolarmente esposti a colonizzazioni batteriche causate essenzialmente da *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, ed *Histophilus somni*, che aggravano il processo infiammatorio. Le lesioni infiammatorie riportate a carico dell'apparato respiratorio e del parenchima polmonare possono essere tali da causare una grave sintomatologia clinica con imponente ipertermia, tachipnea, dispnea, broncospasmo, edema polmonare, ottundimento del sensorio e anoressia con consistente debilitazione e possibile morte del soggetto in assenza di trattamento adeguato. Anche in assenza di un evento clinico acuto e grave risentimento sistemico, tale patologia determina comunque un impatto negativo di carattere sanitario ed economico soprattutto in quanto i vitelloni da carne colpiti presentano una riduzione dell'incremento ponderale nell'arco del periodo di permanenza in allevamento e quindi una ridotta resa alla macellazione. Tale effetto negativo sulle performances produttive è particolarmente evidente nei soggetti che vengono trattati per BRD per più volte consecutive, come conseguenza di una scarsa risposta alla terapia di primo intervento o per successive ricadute.

Una diagnosi precoce associata ad una terapia farmacologica in grado di ostacolare la proliferazione di agenti patogeni e di prevenire le lesioni infiammatorie sono alla base della risoluzione della sintomatologia clinica e della prevenzione del danno polmonare. Per svolgere questo ruolo, i farmaci appartenenti alla classe degli antinfiammatori devono possedere determinate caratteristiche farmacologiche quali: essere in grado di raggiungere i tessuti lesionati, il focolaio dell'infiammazione ed avere buona persistenza all'interno degli esudati. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) risulterebbero i composti d'elezione da utilizzare, almeno in prima istanza, nel trattamento delle sindromi respiratorie del bovino da carne.

Nell'allevamento del vitello a carne bianca le enteriti rivestono un'importanza pari alla BRD; esse sono patologie condizionate su base infettiva (virus, coliformi, salmonelle) e spesso si presentano come infezioni nosocomiali per le peculiari condizioni di allevamento di questa tipologia di bovini da carne.

Nei casi clinici di enterite polifattoriale nel vitello a carne bianca risulta utile l'impiego dei FANS in virtù dell'effetto antinfiammatorio/antiseptico ed anti-endotossico, permettendo un miglioramento del quadro clinico generale ed una più rapida *restitutio ad integrum* della mucosa intestinale danneggiata dal processo patologico.

Nel bovino da carne il trattamento antinfiammatorio è inoltre un complemento essenziale nella gestione delle patologie articolari, unitamente al corretto management del soggetto ed eventualmente al trattamento antibiotico e/o chirurgico se è riconosciuta una componente settica; la precoce istituzione di una terapia di questo tipo permette il controllo della reazione infiammatoria locale e del dolore, sia a livello periferico che centrale.

Nei bovini da ingrasso può inoltre risultare utile l'impiego dei FANS come terapia ancillare nel trattamento di patologie podali che si manifestano con un processo infiammatorio localizzato a livello digitale, quali la laminite esito di disequilibri nutrizionali - endotossiemia, o il flemmone interdigitale ("foot rot"), dove il processo infiammatorio locale è associato ad infezione dei tessuti molli del dito ed alla possibilità di risentimento sistemico con ipertermia. In quest'ultima patologia si ha infatti un'intensa reazione infiammatoria locale comprendente cellulite e necrosi tissutale, con possibilità di diffusione del processo infettivo-infiammatorio ai tessuti molli circostanti; in dipendenza dall'entità del fenomeno può risultare utile l'istituzione di un'adeguata terapia antinfiammatoria. L'uso dei corticosteroidi è in questo caso controindicato in virtù del loro ben noto effetto pro-infettivo ed antifibroblastico.

I FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI

In base alle loro caratteristiche chimiche i FANS vengono tradizionalmente classificati in acidi carbossilici, acidi enolici e derivati del paraminofenolo. Ciascuna di queste famiglie comprende a sua volta alcuni sottogruppi (Tabella 1). Il meccanismo dell'azione antinfiammatoria dei FANS è conosciuto fin dagli anni '70, quando si scoprì che gli effetti terapeutici dell'acido acetilsalicilico erano legati all'inibizione della produzione di importanti mediatori del processo flogistico, le prostaglandine (PGs), responsabili degli effetti vasomotori della fase acuta del fenomeno infiammatorio, i trombossani (TBXs), responsabili dell'aggregazione piastrinica e le prostaciline (PCs), tramite l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX) che ne catalizza la sintesi (Figura 1). I FANS esplicano la loro azione agendo come inibitori dell'enzima cicloossigenasi bloccando in questo modo la via cicloossige-

Tabella 1 - Classificazione delle principali molecole appartenenti alla famiglia dei farmaci antinfiammatori non steroidei.

Acidi carbossilici	Acidi acetici	Derivati del paraminofenolo
Salicilati: acido acetilsalicilico, acetilsalicilato di sodio, acetilsalicilato di lisina	Ossicami: piroxicam, meloxicam	acetaminofene (paracetamolo) acetanilide fenacetina
Acidi propionici: naprossene, ibuprofene, ketoprofene, carprofene	Pirazolonici: fenilbutazone, isopirina, dipirone metamizolo	
Acidi acetici: indometacina, diclofenac, sulindac, eietenac		
Acidi antranilici: acido meclofenamico, mefenamico, tolfenamico		
Acidi aminonicotinici: flunixin , clonixin		
Chinoline: cincofene		

nasica e producendo effetti anti-infiammatori, analgesici ed antipiretici. La COX è un'endoperossidasi che promuove la conversione dell'acido arachidonico, acido presente in forma esterificata nelle membrane cellulari, in endoperossidi intermedi e trasformati successivamente in prostaglandine (PGs), prostaciline e trombossani. L'acido arachidonico, liberato per attivazione della fosfolipasi A₂ in seguito ad uno stimolo flogogeno, costituisce tuttavia anche il substrato della via lipoossigenasica (5-LOX) che porta alla sintesi di leucotrieni, in particolare il leucotriene B₄, fattori chemiotattici responsabili dell'attivazione di elementi cellulari della serie bianca e richiamo dei leucociti a livello del focolaio flogistico. Sulla base di queste evidenze sono state inizialmente sintetizzate molecole in grado di inibire non selettivamente le isoforme COX-1 e COX-2 dell'enzima ("inibitori misti" o non selettivi), seguite da molecole in grado di inibire maggiormente

una delle due isoforme ("inibitori preferenziali"), di inibire selettivamente l'isoforma COX-2 (inibitori selettivi di cui fanno parte i "coxib") o ancora in grado di inibire contemporaneamente sia la via lipoossigenasica sia la via cicloossigenasica ("doppi inibitori"). Infatti, nel corso degli anni '90 sono state identificate, in diversi studi, almeno 2 isoforme di COX a cui sono state attribuite funzioni differenti. L'isoforma COX-1 è fisiologicamente presente nelle cellule che costituiscono la parete dei vasi, lo stomaco ed il rene ed è responsabile della sintesi di PGs coinvolte nel mantenimento del trofismo cellulare. Queste citochine (PGE₂ e PGI₂) svolgono un effetto protettivo a livello gastro-intestinale attraverso il controllo della secrezione di acido cloridrico, l'aumento della produzione di bicarbonato e muco, lo stimolo all'epitelizzazione e la regolazione di un adeguato flusso ematico locale (PGI₂). A livello renale, sebbene le PGs sintetizzate dalla COX-1 giochino un ruolo limitato in condizioni basali, diventano cruciali in condizioni di ipovolemia ed ipotensione. In questi casi consentono infatti, di mantenere un corretto flusso ematico renale ed una normale formazione di urina. A livello ematico, le PGs presentano vari effetti sulle piastrine, ma è soprattutto il trombossano A₂ ad esercitare una potente induzione dell'aggregazione piastrinica. L'isoforma COX-2 al contrario, ad esclusione di alcuni distretti dell'organismo, non sarebbe normalmente presente a livello cellulare, ma la sua sintesi verrebbe indotta dalla presenza di citochine o altri mediatori dell'infiammazione. La COX-2 quindi è ritenuta responsabile della sintesi di PGs che intervengono nella fase acuta del processo infiammatorio.

Oltre alla ben documentata attività sulle COX alcuni FANS hanno dimostrato degli effetti addizionali cicloossigenasi-indipendenti evidenziabili a livello molecolare, quali fra tutti l'inibizione/produzione e rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS), l'inibizione del rilascio di citochine pro-infiammatorie e l'interferenza con fattori nucleari di trascrizione. Queste azioni potrebbero contribuire all'effetto farmacologico dei FANS, ma sono tuttavia da considerarsi dipendenti dal modello sperimentale nel quale sono state osservate, rendendo difficile una generalizzazione a condizioni sperimentali diverse o alle concentrazioni di farmaco raggiunte nei tessuti.

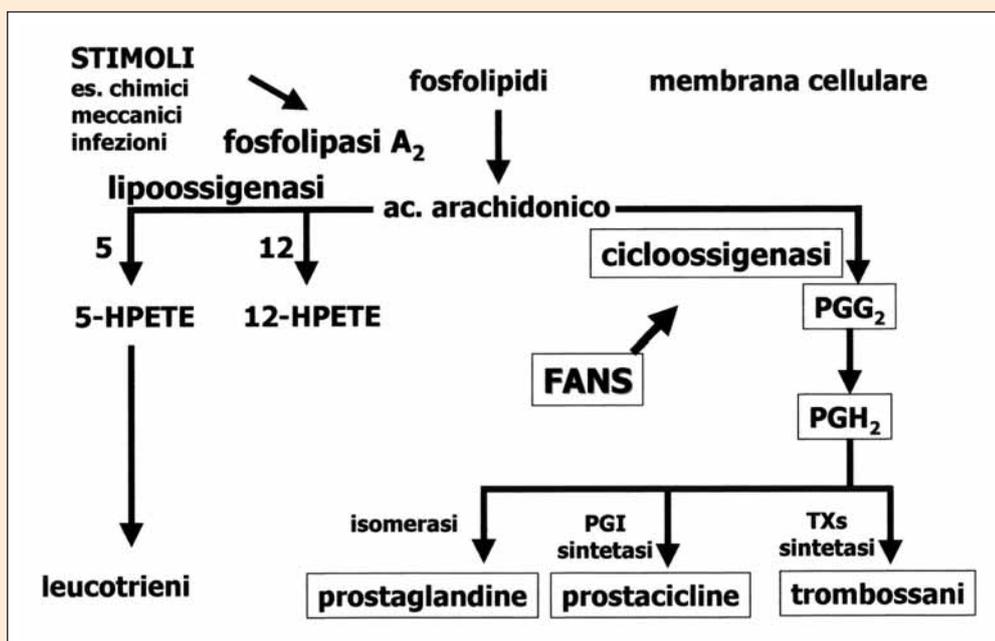


Figura 1 - Sintetica rappresentazione del meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei.

ti *in vivo* in seguito alla somministrazione dei composti alla dose approvata. Allo stato dell'arte resta quindi incerto, per lo meno negli animali da reddito, il contributo di queste attività all'effetto terapeutico dei FANS.

CARATTERISTICHE DEI PRINCIPALI FANS UTILIZZATI BEL BOVINO

Tra i FANS più comunemente utilizzati nel bovino possiamo comprendere flunixin meglumine, carprofen, ketoprofene e acido tolfenamico. Nonostante studi effettuati sulla cinetica di questi composti dimostrino come la loro emivita plasmatica possa variare da meno di mezz'ora per il ketoprofene a più di 30 ore per il carprofen, occorre tuttavia sottolineare il fatto che, in dipendenza dalla patologia in esame, può assumere rilevanza decisamente maggiore l'emivita negli essudati infiammatori rispetto a quella plasmatica. L'elevato legame farmaco-proteico dei FANS, che limita il passaggio di questi farmaci dal plasma verso l'interstizio ed il comparto intracellulare (in virtù della loro natura acida e conseguentemente del loro basso volume di distribuzione), favorisce tuttavia la concentrazione di tali farmaci nell'essudato infiammatorio con modalità specie- e molecola-dipendente.

Carprofen

Il carprofen (Figura 2) è un derivato dell'acido propionico dotato di notevole effetto antinfiammatorio, proprietà analgesiche ed antipiretiche. L'azione analgesica della molecola risulta essere piuttosto importante rispetto ad altri composti appartenenti alla categoria dei FANS. Il carprofen viene attualmente classificato come un inibitore misto preferenziale COX-2. La sua biodisponibilità a seguito di somministrazione per via orale risulta approssimativamente del 90%, raggiunge gradualmente la concentrazione massima (T_{max} =9,33 ore) e presenta una percentuale di legame con le proteine plasmatiche pari al 99%. A fronte di un basso volume di distribuzione (circa 0,2 l/kg nel vitello), il carprofen è in grado di concentrarsi a livello degli essudati infiammatori raggiungendo concentrazioni anche 2 volte superiori a quelle dei livelli plasmatici. Il suo metabolismo è piuttosto lento, la molecola va incontro a livello epatico a reazioni di Fase I (ossidazione) e di Fase II (coniugazione con acido glucuronico). L'emivita plasmatica del carprofen è estremamente lunga al punto di riconoscere un tempo di dimezzamento tra le 44 e le 64 ore fino a raggiungere le 80-90 ore nel vitello. Questa caratteristica permette una permanenza del principio attivo a livello del sito d'azione, in particolare l'essudato infiammato-

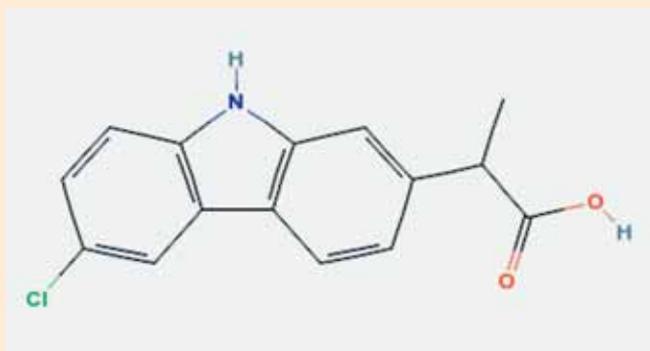


Figura 2 - Formula di struttura del carprofen.

rio, mantenendo a lungo concentrazioni terapeutiche. Tale azione permette e giustifica allo stesso tempo l'efficacia anche di una singola somministrazione. L'escrezione avviene principalmente con le feci in seguito a secrezione biliare. Oltre ad essere dotato di una cinetica piuttosto favorevole, il carprofen risulta infine possedere una tossicità relativamente bassa (DL_{50} =150-300 mg/kg nel ratto e nel topo rispettivamente). Nel bovino viene utilizzato ad un dosaggio pari a 1,4 mg/kg, in unica somministrazione.

Flunixin meglumine

Il flunixin meglumine, antinfiammatorio non selettivo ad azione mista, a fronte di una breve emivita plasmatica mostra un elevato volume di distribuzione (2,11 l/kg) e una notevole persistenza a livello degli essudati con attività anti-infiammatoria, analgesica ed antipiretica maggiore rispetto a quella mostrata da altri FANS utilizzati in medicina veterinaria. Infatti il flunixin, oltre a raggiungere maggiori concentrazioni a livello di essudati infiammatori, ne viene eliminato lentamente mantenendo alte concentrazioni per periodi decisamente lunghi. Il raggiungimento ed il mantenimento di alti livelli di efficacia nell'essudato, sito oggetto dell'azione terapeutica, costituisce un notevole vantaggio da un punto di vista clinico. Il flunixin ha dimostrato inoltre di possedere attività antiendotossiemica. Nel bovino viene normalmente utilizzato ad un dosaggio di 2,2 mg/kg ogni 24 ore.

Ketoprofene

Il ketoprofene presenta nel bovino una breve emivita plasmatica ed una rapida clearance dall'organismo, con un basso volume di distribuzione (circa 0,42 l/kg). Ciononostante la sua biodisponibilità risulta maggiore nell'essudato infiammatorio che nel plasma, ed il ketoprofene dimostra essere un inibitore non selettivo delle COX senza esercitare effetto sulla via lipo-ossigenasica. Nel bovino ha dimostrato di possedere azione antiendotossiemica analoga a quella del flunixin. Nel bovino viene normalmente utilizzato ad un dosaggio di 3 mg/kg ogni 24 ore.

Acido tolfenamico

L'acido tolfenamico presenta nella specie bovina un volume di distribuzione elevato (circa 1,7 l/kg) con una discreta penetrazione nell'essudato infiammatorio, dove è efficace nell'inibire l'azione delle COX in modo non selettivo, con azione più spiccata nei confronti della COX-1. Il volume di distribuzione negli essudati infiammatori ha mostrato dipendenza dalla via di somministrazione utilizzata, risultando maggiore in seguito a somministrazione endovenosa rispetto alla via intramuscolare. Nel bovino viene utilizzato ad un dosaggio di 2 mg/kg ogni 48 ore.

CONCLUSIONI

Il controllo delle principali patologie citate in precedenza risulta essenziale nell'allevamento intensivo del bovino da carne per il mantenimento della salubrità e delle performance di produttività delle aziende. A questo livello il medico buiatra gioca un ruolo chiave nella scelta della terapia più adeguata. Pertanto, sulla base di quanto esposto, risulta ragionevole affermare che una diagnosi precoce e la scelta di un farmaco antinfiammatorio non steroideo potente e dotato di cinetica

favorevole (concentrazione e persistenza nel focolaio infiammatorio), risulta di notevole ed indubbia utilità, convenienza ed efficacia. L'effetto antinfiammatorio risulta sinergico all'azione dell'antibiotico eventualmente utilizzato: diminuisce infatti l'essudazione, le secrezioni e il danno tissutale, modalità che facilitano l'aggressione dei microorganismi da parte dell'antibiotico. L'effetto antipiretico migliora le condizioni generali del soggetto colpito, consentendo una più precoce ripresa delle principali funzioni organiche. Benché dal punto di vista scientifico ancora poco si sappia sulla componente "dolore" nel bovino in corso di BRD, enteriti, patologie articolari, podoflemmatiti, appare evidente che essa giochi un ruolo importante sullo stato generale dell'animale malato. Da questo punto di vista l'azione analgesica dei FANS deve essere considerata di non poca importanza nella gestione terapeutica di tali patologie per migliorare il benessere dell'animale in produzione zootecnica.

Bibliografia

- Apley M. (1997): "Ancillary therapy of bovine respiratory disease." *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 13, 575-92.
- Balmer T.V., Williams P., Selman I.E. (1997): "Comparison of carprofen and flunixin meglumine as adjunctive therapy in bovine respiratory disease." *Vet J*, 154, 233-241.
- Barbero R., Casalone M., Re G. (2007) "Valutazione comparativa degli effetti anti-endotossiemici del ketoprofene e del flunixin nella vacca da latte. Studio ex vivo." *Large Animal Review*, 13:201-205.
- Bergsten C. (1997). *Infectious diseases of the digit*. In: *Lameness in Cattle*, 3th edition, Ed Greenough P.R. and Weaver A.D., Saunders, pp. 89-100.
- Czuprynski C.J., Leite F., Sylte M., Kuckleburg C., Schultz R., Inzana T., Behling-Kelly E., Corbeil L. (2004): "Complexities of the pathogenesis of Mannheimia haemolytica and Haemophilus somnus infections: challenges and potential opportunities for prevention?" *Anim Health Res Rev*, 5, 277-282.
- Elitok B., Elitok O.M. (2004): "Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease." *J Vet Pharmacol Ther*, 27, 317-320.
- Ellis JA. (2001): "The immunology of the bovine respiratory disease complex." *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 17, 535-550.
- Gilroy D.W., Colville-Nash P.R., Willis D., Chivers J., Paul-Clark M.J., Willoughby D.A. (1999) : " Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties." *Nat Med.*, 5, 698-701.
- Gilroy D.W., Tomlinson A., Willoughby D.A. (1998): "Differential effects of inhibitors of cyclooxygenase (cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2) in acute inflammation." *Eur J Pharmacol.*, 355, 211-217.
- Jackson Roberts L., Morrow J.D. (2001): Analgesic antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: *The Pharmacological Basis of therapeutics*. 10th Edition, Ed JG Hardman, LE Limbird, NY, Mc Graw-Hill, pp. 687-731.
- Jacobs M.R. (2001): "Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters." *Clin Microbiol Infect*, 7, 589-596.
- Landoni M.F., Cunningham F.M., Lees P. (1995): "Comparative pharmacodynamics of flunixin, ketoprofen and tolfenamic acid in calves." *Vet Rec*, 137, 428-431.
- Landoni M.F., Cunningham F.M., Lees P. (1995): "Determination of pharmacokinetics and pharmacodynamics of flunixin in calves by use of pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling." *Am J Vet Res*, 56, 786-794.
- Landoni M.F., Cunningham F.M., Lees P. (1995): "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketoprofen in calves applying PK/PD modelling." *J Vet Pharmacol Ther*, 18, 315-324.
- Landoni M.F., Cunningham F.M., Lees P. (1996): "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolfenamic acid in calves." *Res Vet Sci*, 61, 26-32.
- Lees P., Landoni M.F., Giraudel J., Toutain P.L. (2004). "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest." *J Vet Pharmacol Ther*, 27, 479-490.
- Lees P., McKellar Q.A., Foot R., Gettinby G. (1998): "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of tolfenamic acid in ruminating calves: evaluation in models of acute inflammation." *Vet J*, 155, 275-288.
- Lekeux P. (2006): "A therapeutic strategy for treatment of the bovine respiratory disease complex: the rationale for the combination of a non-steroidal antiinflammatory drug with an antibiotic. XXIV World Buaiatric Congress, October 2006, Setting a new therapeutic standard: a multimodal approach. Shering-Plough Animal Health Corporation, published by: The Gloyd Group, Inc. Wilmington, Delaware, USA pp. 5-11.
- Lockwood P.W., Johnson J.C., Katz T.L. (2003): "Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease." *Vet Rec*, 152, 392-394.
- Morrow J.D., Jackson Roberts L. (2001): Lipid-derived autacoids. In: *The Pharmacological Basis of therapeutics*. 10th Edition, Ed JG Hardman, LE Limbird, NY, Mc Graw-Hill, pp. 669-685.
- Ossent P., Greenough P.R., Vermunt J.J. (1997). Laminitis. In: *Lameness in Cattle*, 3th edition, Ed Greenough P.R. and Weaver A.D., Saunders, pp: 277-292.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* (2004) 56: 387-437.
- Stokka G.L., Lechtenberg K., Edwards T., MacGregor S., Voss K., Griffin D., Grotelueschen D.M., Smith R.A., Perino L.J. (2001): "Lameness in feedlot cattle." *Vet Clin North Am Food Anim Pract.*, 17:189-207.
- Tegeger I., Pfeilschifter J., Geisslinger G. (2001): "Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors." *FASEB J.*, 15, 2057-2072.
- Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature New Biol* (1971) 231: 232-235.
- Zizzadoro C., Belloli C. "Farmaci per il controllo dell'infiammazione" Cap. 28 In: "Farmacologia Veterinaria" Carli S., Ormas P., Re G., Soldani G. (2009). Casa Editrice Idelson-Gnocchi, Napoli, pp. 455-489.



12° CONGRESSO NAZIONALE MULTISALA SIVAR

Cremona, 7-8 Maggio 2010

EVENTO IN FASE DI ACCREDITAMENTO ECM

Organizzato da  Soc. cons. a r.l. certificata ISO 9001:2008 