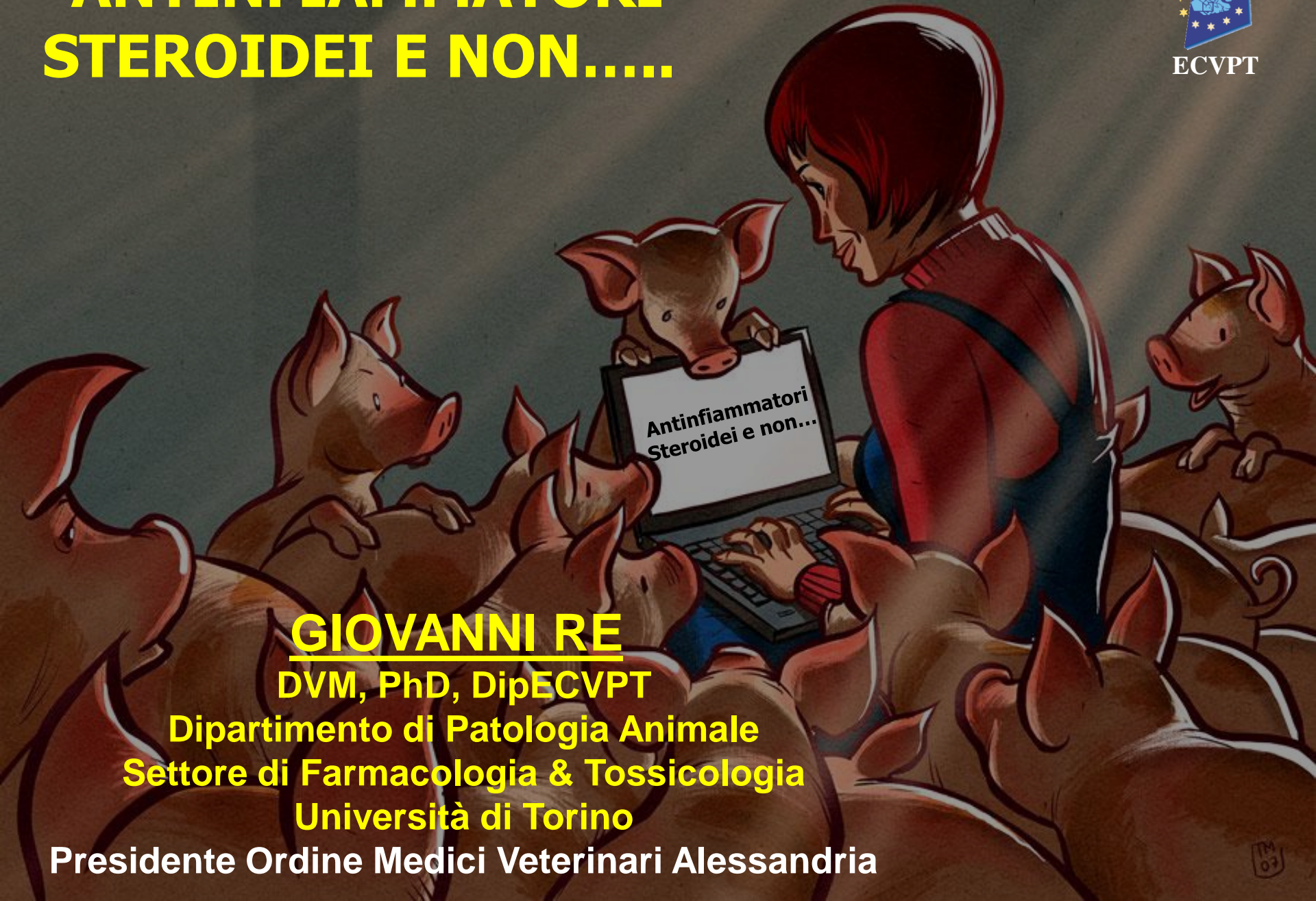


ANTINFIAMMATORI STEROIDEI E NON.....



ECVPT



GIOVANNI RE

DVM, PhD, DipECVPT

Dipartimento di Patologia Animale

Settore di Farmacologia & Tossicologia

Università di Torino

Presidente Ordine Medici Veterinari Alessandria

BENEFICI:

- Riduzione e controllo del processo infiammatorio del dolore e della febbre**
- Miglioramento delle condizioni generali del soggetto**
- Azione adiuvante la terapia antibiotica**

RISCHI:

- **Effetti collaterali**
- **Sovradosaggio**
- **Somministrazioni ripetute**
- **Condizioni del soggetto**
- **Associazioni con altri farmaci o xenobiotici**
- **Residui**

TERAPIA ANTINFIAMMATORIA NEL SUINO

PRINCIPALI FARMACI UTILIZZATI

FANS

- acetilsalicilati
- a. tolfenamico
- flunixin meglumine
- ketoprofene
- meloxicam
- metamizolo
- paracetamolo

CORTISONICI

- desametazone



FARMACOLOGIA DEI FANS

BENEFICI DEL TRATTAMENTO

FARMACOLOGIA DEI FANS

CLASSIFICAZIONE

**FARMACI ANTIINFIAMMATORI
NON STEROIDEI**

ACIDI CARBOSSILICI

ACIDI ENOLICI

DERIVATI DEL PARAMINOFENOLO

FARMACOLOGIA DEI FANS

LEGGENDA

**3,500 B.C. - L'UTILIZZO DI
ESTRATTI DI PIANTE
CONTRO LE FEBBRI E'
RIPORTATO IN UN PAPIRO**



**5° SECOLO B.C. - IPPOCRATE
USAVA L'ESTRATTO DI
CORTECCIA DI SALICE CONTRO
FEBBRI E DOLORI**

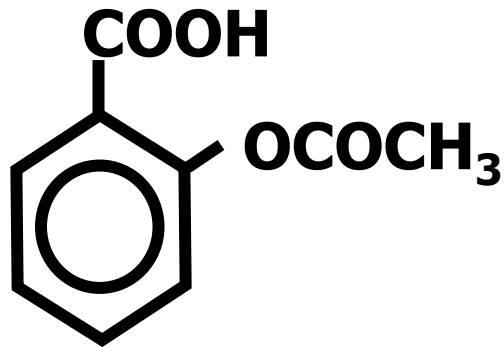


FARMACOLOGIA DEI FANS

STORIA



1895- PRIMO UTILIZZO IN VETERINARIA
DUNN DESCRISSE L'EFFICACIA DEL
Na-SALICILATO NEL TRATTAMENTO
DEL DOLORE REUMATICO NEL
CAVALLO (10 grains ogni 2 h -> effetto in 48 h)



ACIDO
ACETIL
SALICILICO

**1899 - INTRODUZIONE IN
MEDICINA DELL'ACIDO
ACETIL SALICILICO
(ASPIRINA®)**

**OGGI DECINE DI COMPOSTI
SINTETIZZATI E COMMERCIALIZZATI**

FANS - FARMACODINAMICA

**DOPO OLTRE 4000 ANNI I PRIMI
REALI PROGRESSI SULLA
CONOSCENZA DEL MECCANISMO
D'AZIONE RISALGONO A POCO
PIU' DI 30 ANNI FA....**



**virus
batteri
tossine**

TNF α ; ILs, INT γ

TK-R

fosfolipidi

membrana cellulare

fosfolipasi A₂

lipoossigenasi

ac. arachidonico

cicloossigenasi

5

12

5-HPETE

12-HPETE

PGG₂

PGH₂

isomerasi

**PGI
sintetasi**

**TXs
sintetasi**

leucotrieni

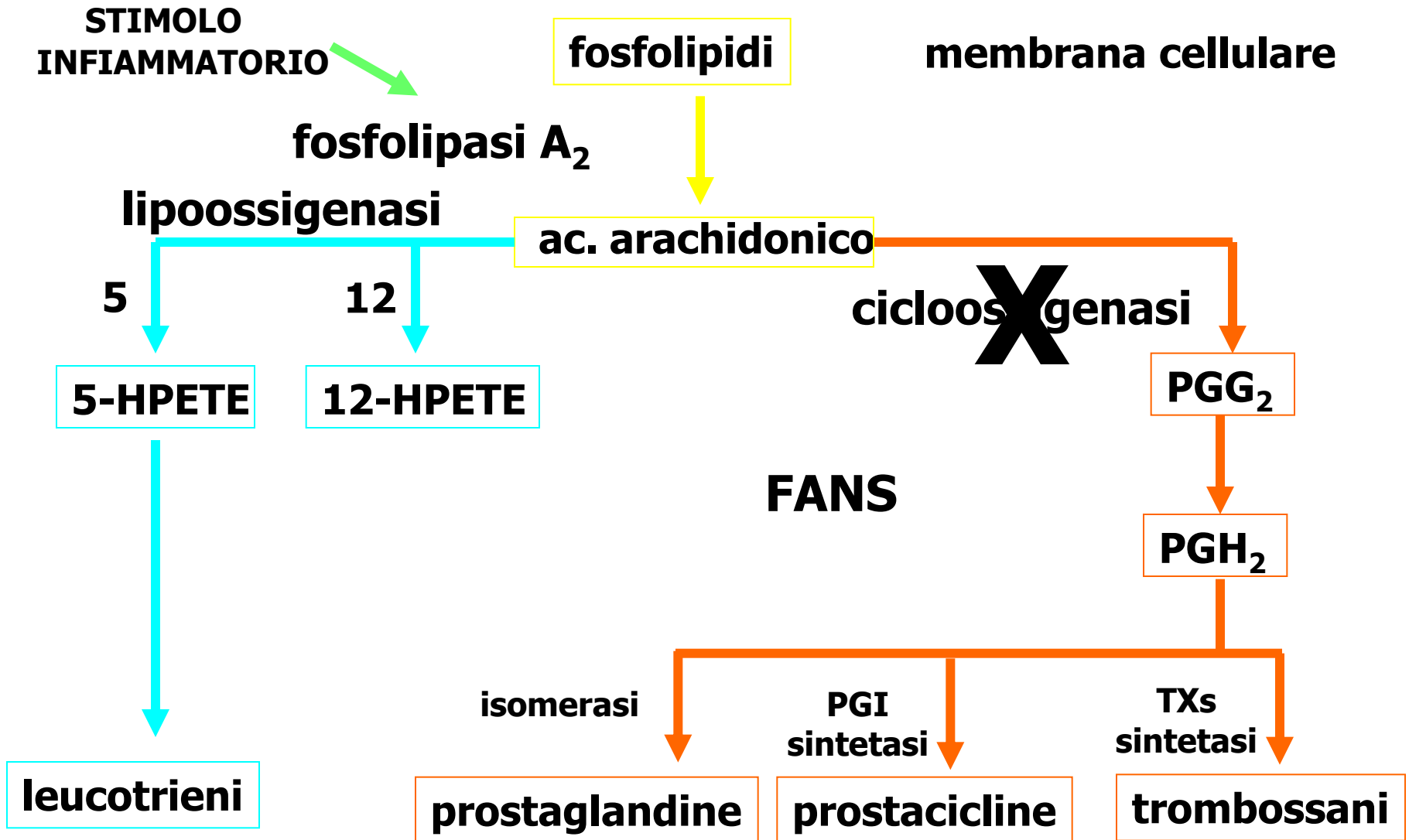
prostaglandine

prostaciline

trombossani

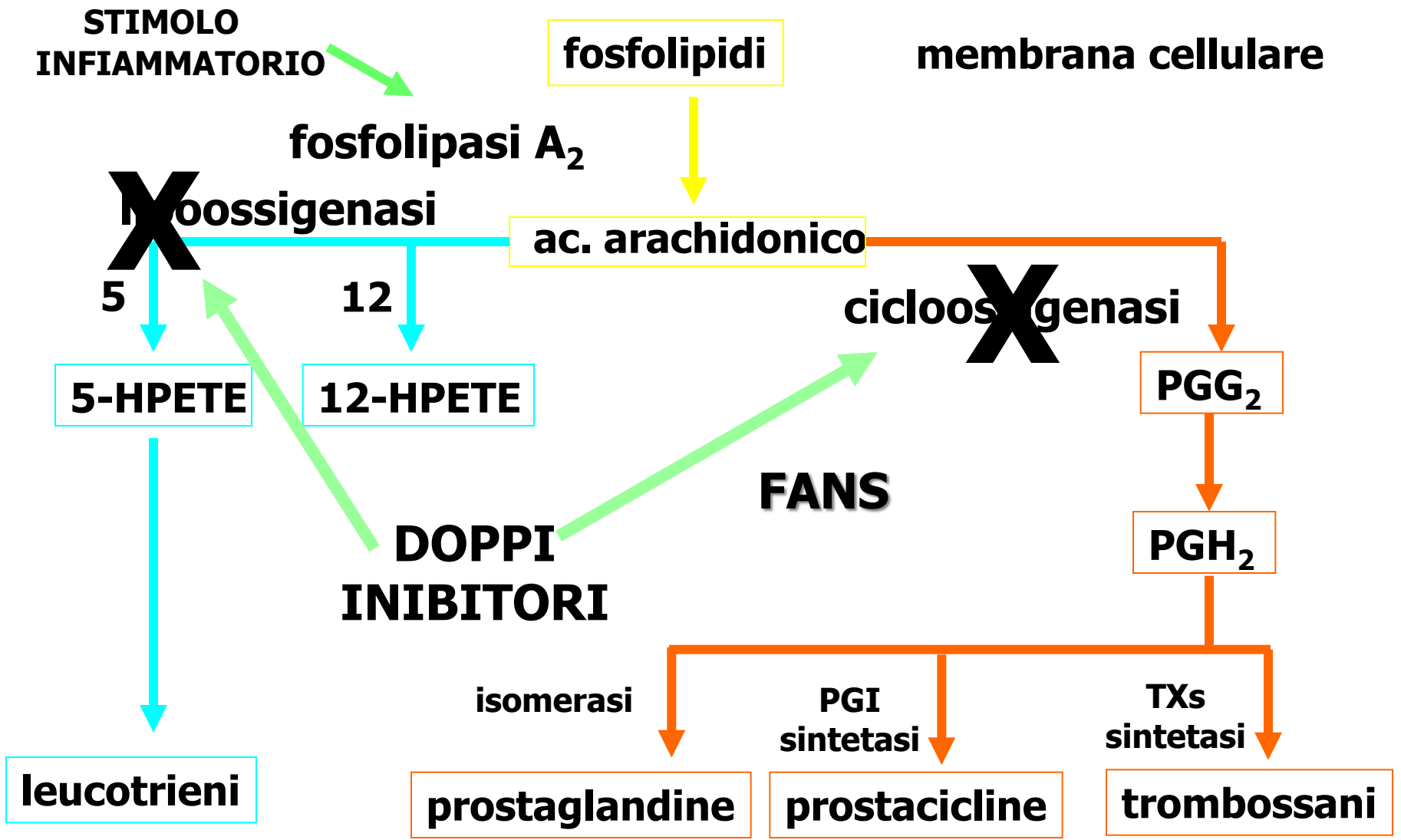
FANS

MECCANISMO D'AZIONE



DOPPI INIBITORI

MECCANISMO D'AZIONE



FANS

MECCANISMO D'AZIONE

I FANS BLOCCANO LA SINTESI DI PG_s INIBENDO LA PROSTAGLANDINA ENDOPEROSSIDO SINTASI O CICLOOSSIGENASI (COX) ENZIMA CHE CONVERTE L'ACIDO ARACHIDONICO IN INTERMEDI INSTABILI PGG₂ AND PGH₂ -> REAZIONI A CASCATA -> SINTESI DI PG_s

COX

ESISTE IN ALMENO 2 ISOFORME ESPRESSE IN MODO DIVERSO NEI VARI TESSUTI (E NELLE DIVERSE SPECIE ANIMALI!!)



COX-1



COX-2

FARMACOLOGIA DEI FANS

MECCANISMO D'AZIONE

L'INIBIZIONE DELLE COX PUO' INDURRE UN AUMENTO RELATIVO DELLA DISPONIBILITA' DI ACIDO ARACHIDONICO CON CONSEGUENTE STIMOLAZIONE DELLA VIA LIPOSSIGENASICA



PRODUZIONE DI LEUCOTRIENI



AZIONE PRO-INFIAMMATORIA

MECCANISMO D'AZIONE

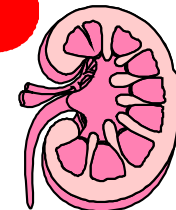
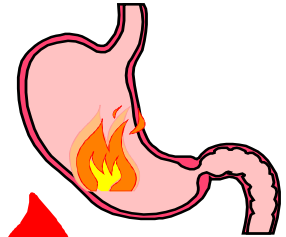
COX-1

E' L'ISOFORMA COSTITUTIVA ESPRESSA IN STOMACO, RENE, VASI E PIASTRINE



MAGGIORMENTE COINVOLTA NELLA SINTESI DI PGs:

- SECREZIONE DEL MUOCO PROTETTIVO IN STOMACO & INTESTINO**
- AGGREGAZIONE PIASTRINE**
- VASODILATAZIONE DI ARTERIOLE-CAPILLARI NEL RENE**



MECCANISMO D'AZIONE

COX-2

FORMA INDUCIBILE DELL'ENZIMA

**VIENE INDOTTA IN CORSO DELL'INFIAMMAZIONE
PER AZIONE DI CITOCHINE E ALTRI MEDIATORI**

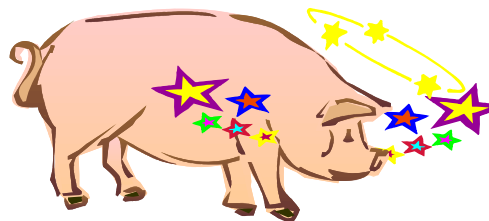


**MAGGIORMENTE COINVOLTA NELLA
SINTESI DI PGs:**

- INFIAMMAZIONE

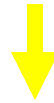


- DOLORE

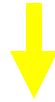


MECCANISMO D'AZIONE

**I FANS HANNO DIVERSA
AFFINITA' PER COX-1 E COX-2**

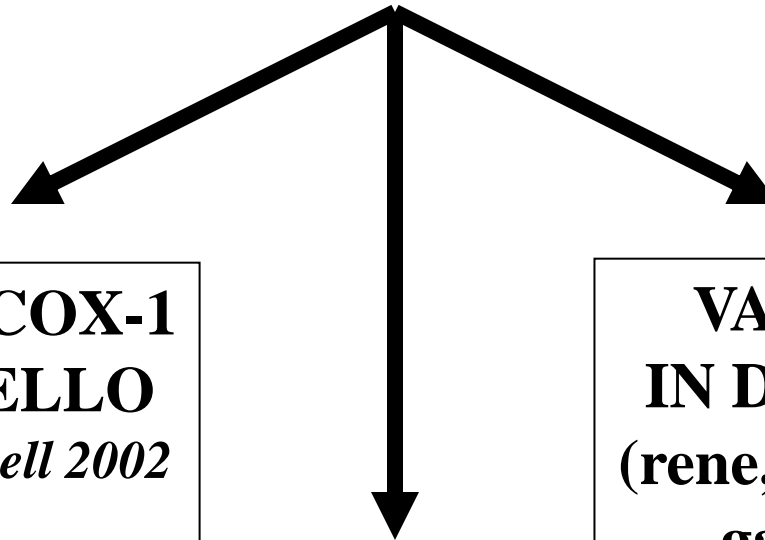


**INIBITORI SELETTIVI DELLA COX-2 → VANTAGGIOSI
DAL PUNTO DI VISTA TERAPEUTICO → LA COX-2 E'
COINVOLTA NELLA SINTESI DI PGs NELLA
INFIAMMAZIONE, MA NON IN ALTRI DISTRETTI QUALI
AD ES. STOMACO E PIASTRINE**



**QUINDI, IL FANS IDEALE SAREBBE UN INIBITORE
SELETTIVO DELLA COX-2 → ATTIVITA' ANTI
INFIAMMATOIA E ASSENZA DI ALCUNI DEI PRINCIPALI
EFFETTI COLLATERALI (es. nimesulide, celecoxib, firocoxib)**

CICLOSSIGENASI 3?



**VARIANTE COX-1
NEL CERVELLO**
Warner & Mitchell 2002

PARACETAMOLO

**VARIANTE COX-2
IN DIVERSI TESSUTI
(rene, SNC, vasi, mucosa
gastrica polmone)**
Botting 2000

**ISOFORMA COX-1
IN CUORE & VASI
CARDIACI**
Chandrasekharan et al. 2002

FANS



COX1

**rene
cuore
SNC**

COX2

varianti

**ruolo fisiologico
protettivo
(stomaco-rene
-piastrine)**

**ruolo pro-
infiammatorio
sintesi citochine
(TNF α -Ils- γ INT)**



ECVPT

FANS

INIBITORI NON SELETTIVI (★ PREFERENZIALI COX-1) (★ PREFERENZIALI COX-2)

SALICILATI (Ac acetilsalicilico, acetilsalicilato sodio e lisina...) ★

DERIVATI DEL PARAMINOFENOLO (Paracetamolo) ★

ACIDI ACETICI (Indometacina, sulindac, diclofenac) ★

ACIDI ARILPROPIONICI (Carprofene, ketoprofene, ibuprofene..) ★ ★

ACIDI ANTRANILICI (FENAMATI) (Ac Tolfenamico, Meclofenamico) ★

ACIDI ENOLICI (OSSICAMI) (Meloxicam) ★

DERIVATI DELL'ACIDO AMINO NICOTINICO (Flunixin) ★

INIBITORI SELETTIVI DELLE COX-2

FURANONI DIARIL-SOSTITUITI (Rofecoxib, firocoxib)

PIRAZOLI DIARIL-SOSTITUITI (Celecoxib)

ACIDI INDOLO-ACETICI (Etodolac)

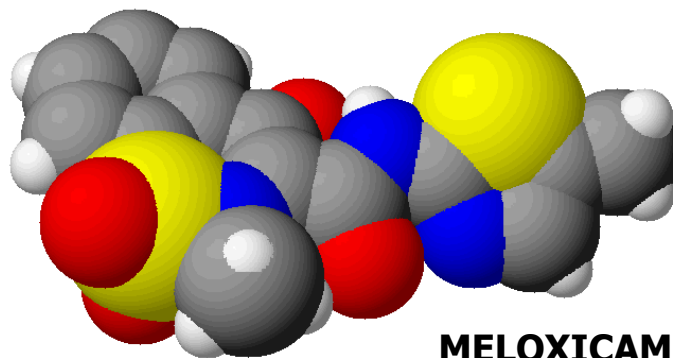
SULFONANILIDI (Nimesulide)

DOPPI INIBITORI

TEPOXALIN

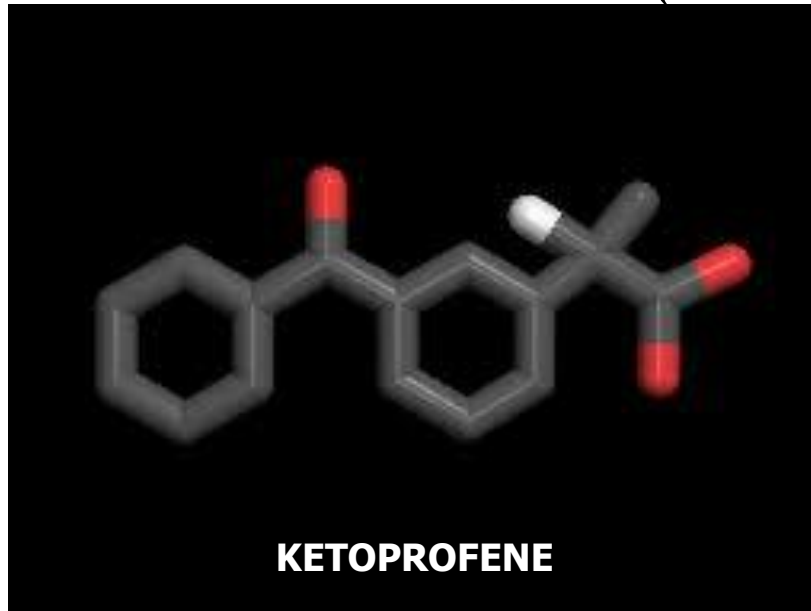
MELOXICAM

**NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO BOVINO CAVALLO CANE GATTO
IL MELOXICAM SI COMPORTA COME
COX2 PREFERENZIALE**



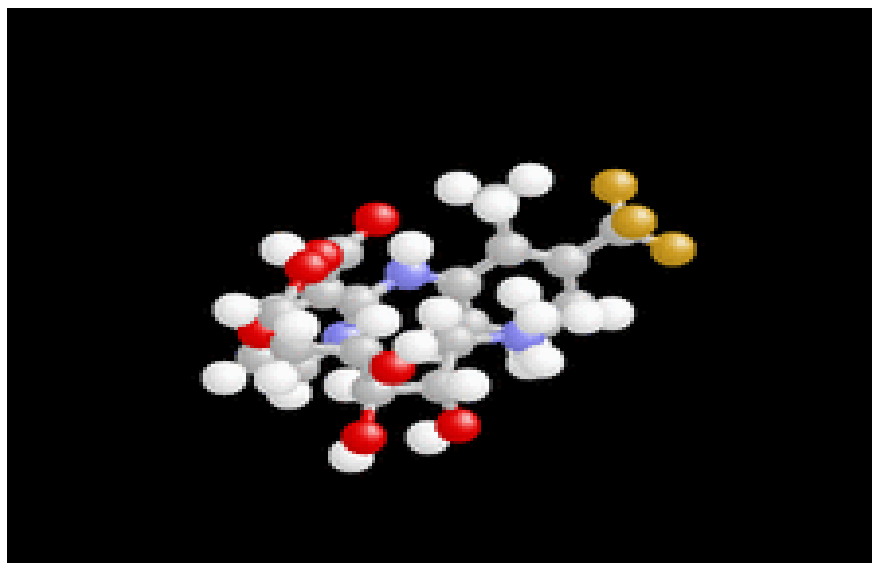
KETOPROFENE

**NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO BOVINO CAVALLO
IL KETOPROFENE SI COMPORTA COME
INIBITORE MISTO (+ COX1)**



FLUNIXIN MEGLUNINE

**NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO BOVINO CAVALLO CANE GATTO
IL FLUNIXIN SI COMPORTA COME
INIBITORE MISTO (+ COX1)**



FLUNIXIN MEGLUMINE

ACIDO ACETILSALICILICO

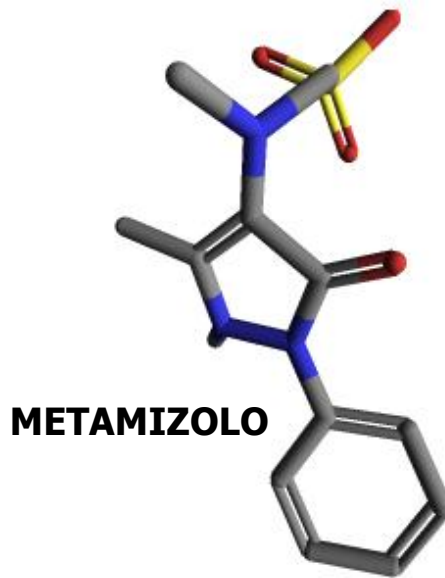
**NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO BOVINO CAVALLO**

**L'ACIDO ACETIL SALICILICO SI COMPORTA COME
COX1 PREFERENZIALE**



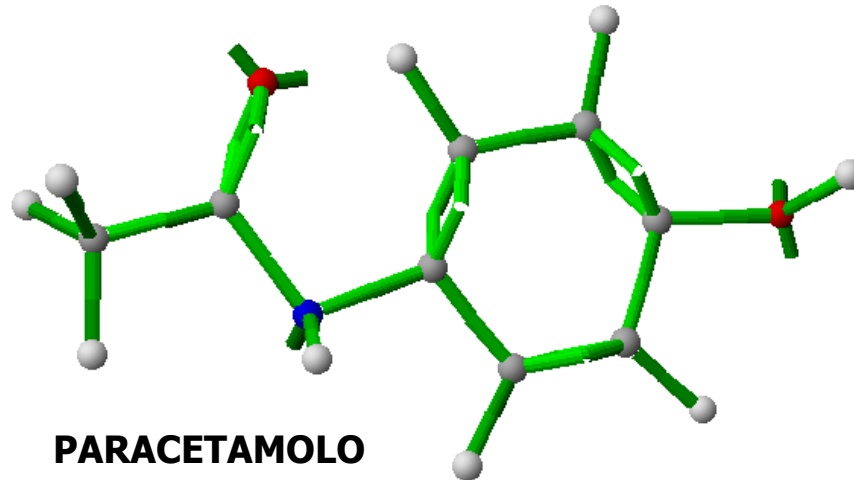
METAMIZOLO

**NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO BOVINO CAVALLO CANE
IL METAMIZOLO SI COMPORTA COME
COX1 PREFERENZIALE**



METAMIZOLO

NEGLI ANIMALI DI INTERESSE VETERINARIO
SUINO CANE
IL PARACEMOLO SI COMPORTA COME
INIBITORE MISTO - COX1 PREFERENZIALE
VARIANTI COX1 SNC?



PARACETAMOLO



FANS

MECCANISMO D'AZIONE

L'AFFINITA' DEI FANS NEI CONFRONTI DELLE 2 ISOFORME DI COX PUO' NON ESSERE ASSOLUTA

SI PREFERISCE VALUTARE IL RAPPORTO DI ATTIVITA' ANTICOX-1/ANTICOX-2

IL VALORE DEL RAPPORTO VARIA IN RELAZIONE AL FARMACO ED ALLA SPECIE ANIMALE = PUO' ESSERE MAGGIORE O MINORE A SECONDA DELLA MAGGIOR ATTIVITA' NEI CONFRONTI DI UNA O DELL'ALTRA DELLE 2 ISOFORME




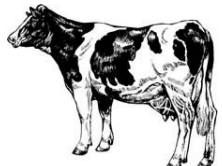
MECCANISMO D'AZIONE



A SECONDA DELLA SPECIE ANIMALE I FANS POSSONO PRESENTARE DIVERSO GRADO DI AFFINITA' NEI CONFRONTI DI COX-1 E COX-2: LA NIMESULIDE NELL'UOMO E' CONSIDERATA UN INIBITORE SELETTIVO DELLA COX-2, NEL CANE IL RAPPORTO DI ATTIVITA' ANTI COX-1/ANTICOX-2 APPARE DIVERSO (=INIBITORE MISTO)



VALORI DI ATTIVITA' ANTI COX E RAPPORTO COX-1/COX-2 DEL CARPROFEN

PROVA SU SANGUE INTERO		COX-1 IC-50 ($\mu\text{g/ml}$)	COX-2 IC-50 ($\mu\text{g/ml}$)	COX-1/COX2
CANE		17.84	2.74	6.5
CAVALLO		2.52	1.61	1.6
GATTO		2.44	0.45	5.5
BOVINO		6.14	1.99	3.1



FANS

MECCANISMO D'AZIONE

IN MED VET LA MAGGIOR PARTE DEI FANS DISPONIBILI NON INIBISCONO SELETTIVAMENTE LA COX-1 O LA COX-2, OPPURE SONO RELATIVAMENTE SELETTIVI PER COX-1

L'INIBIZIONE DELLA COX PRESENTA POTENZE DIVERSE A SECONDA DEL FANS CONSIDERATO

es. L'ASPIRINA FORMA LEGAMI COVALENTI CON COX-1 & COX-2 => INIBIZIONE IRREVERSIBILE. LA SUA DURATA DI AZIONE E' CORRELATA AL TURNOVER DELLE COXs NEI VARI TESSUTI (le piastrine sono particolarmente sensibili → scarsa o nulla sintesi proteica → l'inibizione è permanente)

MECCANISMO D'AZIONE

LA MAGGIOR PARTE DEI FANS SONO ACIDI ORGANICI CHE AGISCONO COME INIBITORI COMPETITIVI, REVERSIBILI DELLE COX_s

QUINDI (AL CONTRARIO DELL'ASPIRINA, LA CUI DURATA D'AZIONE DIPENDE DALLA VELOCITA' DI SINTESI DI NUOVO ENZIMA), LA LORO DURATA D'AZIONE E' PRINCIPALMENTE LEGATA ALLA CLEARANCE DEL FARMACO DALL'ORGANISMO

DA QUESTO PUNTO DI VISTA, I FANS POSSONO ESSERE CLASSIFICATI COME:

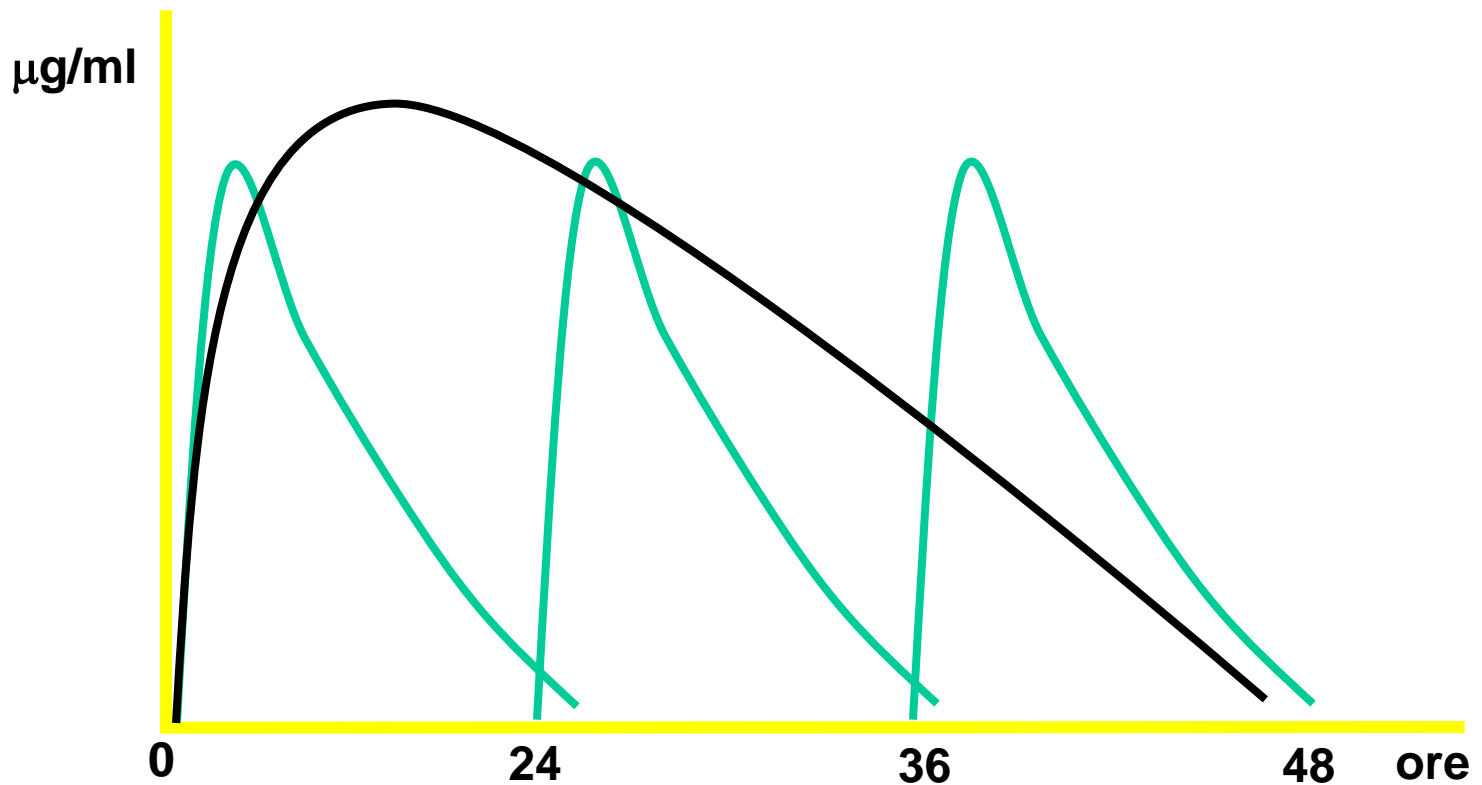
- 1) A BREVE EMIVITA (<6 ore) (PARACETAMOLO)**
- 2) A LUNGA EMIVITA (>10 ore) (MELOXICAM)**

FARMACOCINETICA

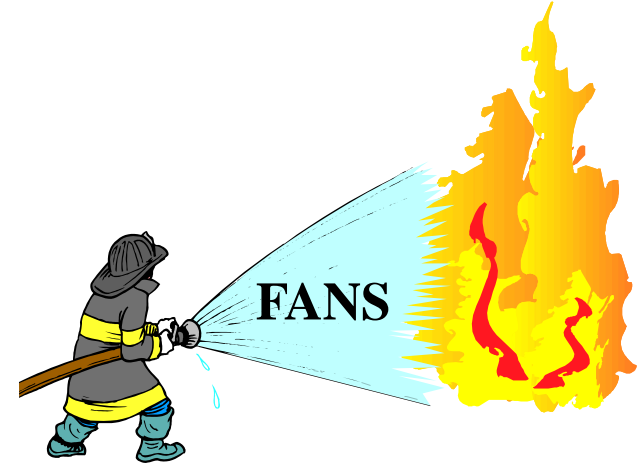
METAMIZOLO – MELOXICAM

$T_{1/2\beta} = 5-7h$

$T_{1/2\beta} = > 26 h$

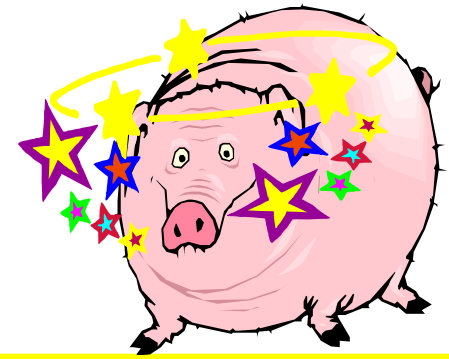


AZIONE ANTIINFIAMMATORIA



I FANS ESERCITANO IL LORO EFFETTO NELLE FASI PRECOCI DELL'INFIAMMAZIONE (acuta e cronica) QUANDO E' PREPONDERANTE L'AZIONE DI PGs & ALTRI EICOSANOIDI

- 👉 **VASODILATAZIONE LOCALE &**
- 👉 **AUMENTO DELLA PERMEABILITA' CAPILLARE (edema & essudazione)**
- 👉 **INFILTRAZIONE DI CELLULE INFIAMMATORIE (leucociti, fagociti)**
- 👉 **IPERALGESIA (dolorabilità)**



AZIONE ANALGESICA

I FANS VENGONO CONSIDERATI DEBOLI ANALGESICI, TUTTAVIA, PER POTERNE VALUTARE L'AZIONE ANALGESICA E' NECESSARIO CONSIDERARE IL TIPO & L'INTENSITA' DEL DOLORE :

*** I FANS SONO PARTICOLARMENTE EFFICACI QUANDO L'INFIAMMAZIONE SENSIBILIZZA I NOCICETTORI DEL SNC (iperalgnesia)**

**BRADICHININE &
CITOCHINE**
(es. $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL8)



~~**PGS**~~
(PGE_2 - $\text{PGF}_{2\alpha}$)



DOLORE
FANS

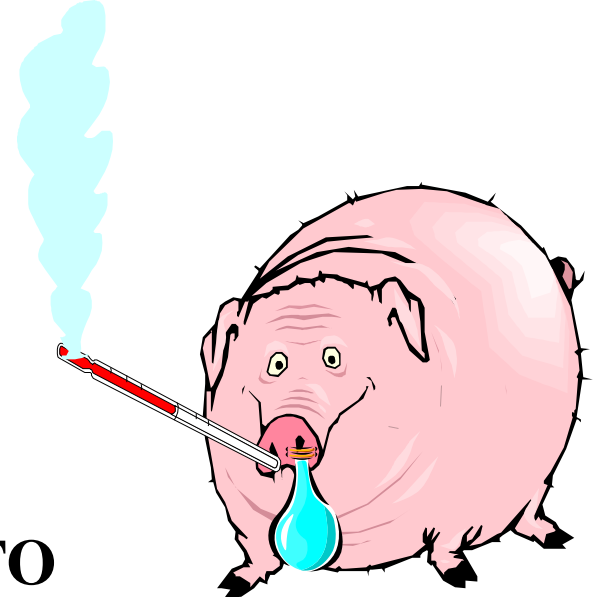


ECVPT

FANS

AZIONE ANTIPIRETICA

**LA FEBBRE PUO' ESSERE PROVOCATA
DA INFEZIONE, INFIAMMAZIONE,
DISTRUZIONE E NECROSI DEL TESSUTO**



**PRODUZIONE DI CITOCHINE
(IL-1, IL-6, TNF α , INTERFERON α & β)**

FANS

**PGE₂ VIA cAMP
STIMOLA L'
IPOPOTALAMO A FAR
AUMENTARE LA
TEMPERATURA**

~~**SINTESI DI PGE₂ A LIVELLO DI
AREA CIRCUMVENTRICOLARE
E NEL NUCLEO PREOTTICO
DELL' IPOPOTALAMO**~~

ATTIVITA' FARMACOLOGICHE

DERIVATI ACIDO SALICILICO (ASPIRINA):
antiinfiammatoria = analgesica = antipiretica

DERIVATI ACIDO PROPIONICO (KETOPROFENE):
antiinfiammatoria = analgesica > antipiretica

DERIVATI PIRAZOLONICI (METAMIZOLO):
antipiretica > analgesica > antiinfiammatoria

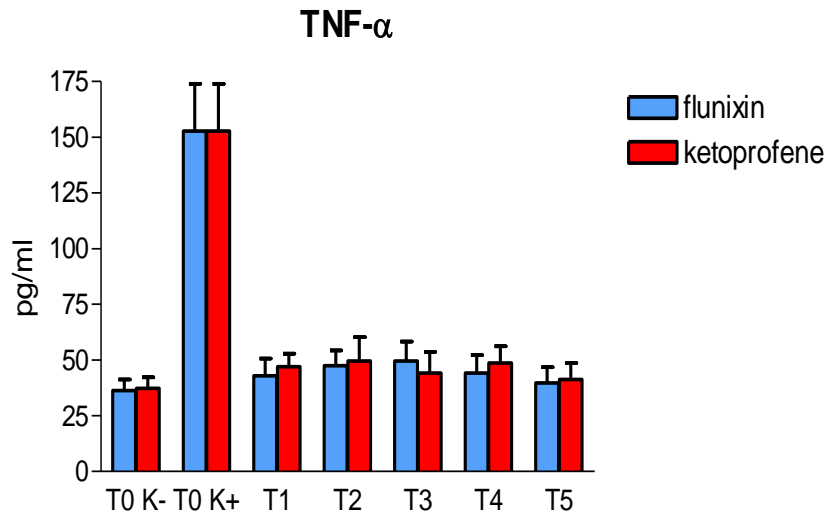
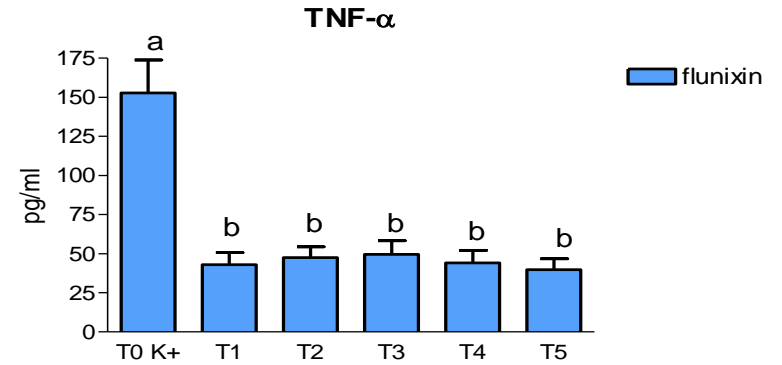
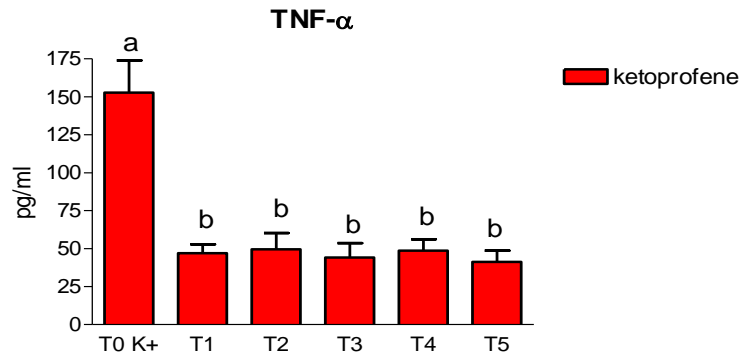
OXICAM DERIVATI (MELOXICAM):
antiinfiammatoria = analgesica > antipiretica

DERIVATI AC. AMINONICOTINICO (FLUNIXIN):
antiinfiammatoria = analgesica > antipiretica

ACIDI ANTRANILICI-ACETICI (AC. TOLFENAMICO):
antiinfiammatoria = analgesica > antipiretica

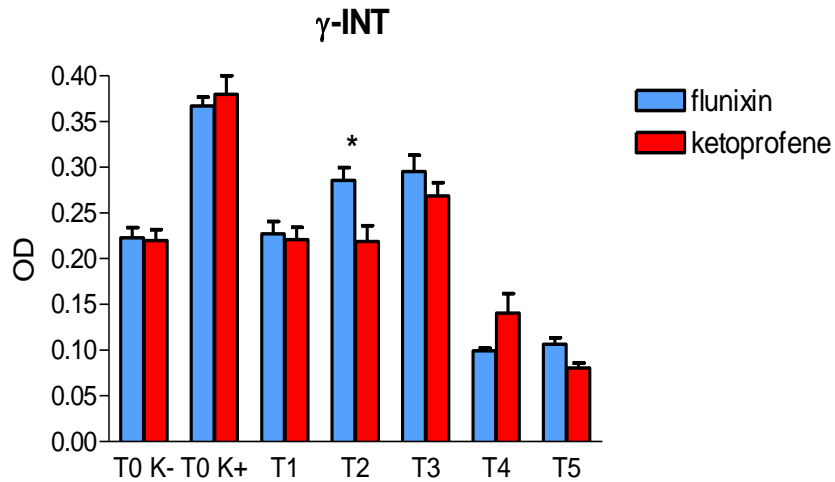
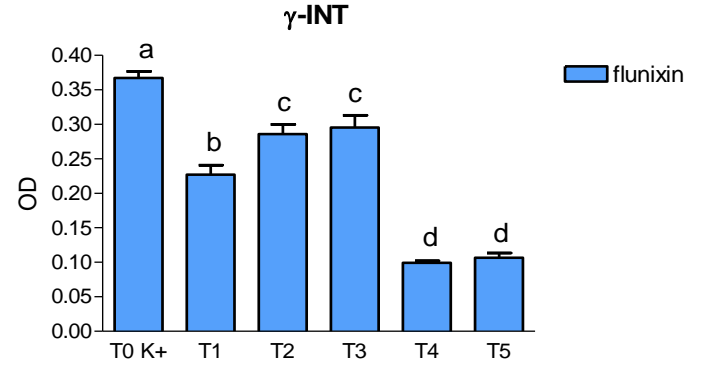
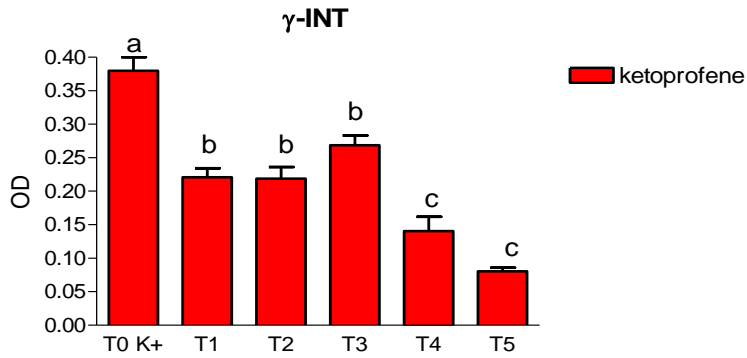
DERIVATI DEL PARA-AMINOFENOLO (PARACETAMOLO):
antipiretica \geq analgesica > antiinfiammatoria

EFFETTO ANTIENDOTOSSIMICO



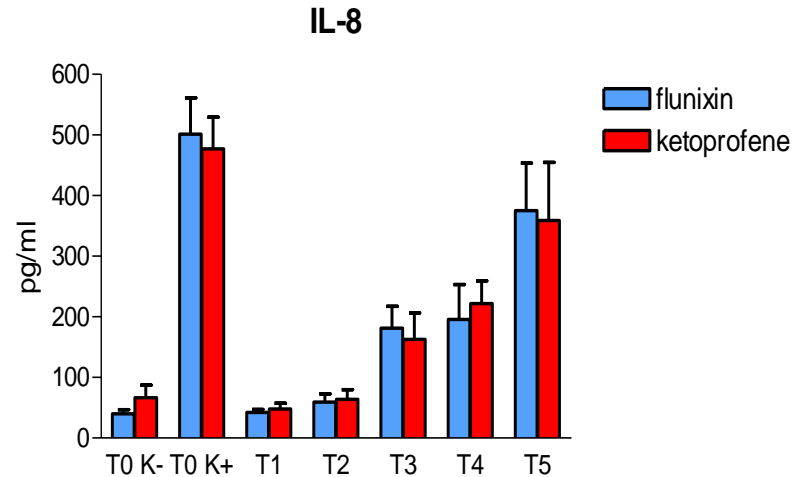
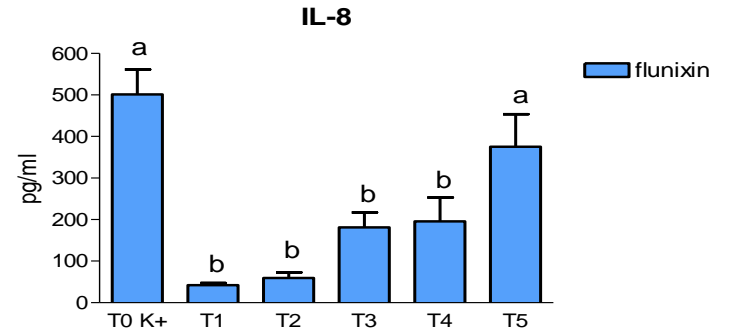
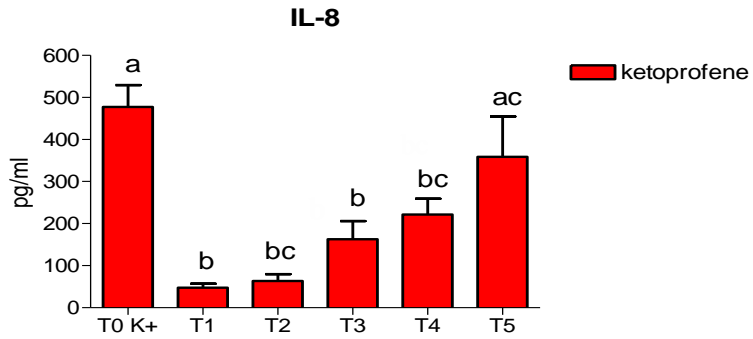
TNF- α

EFFETTO ANTIENDOTOSSIEMICO



γ-INT

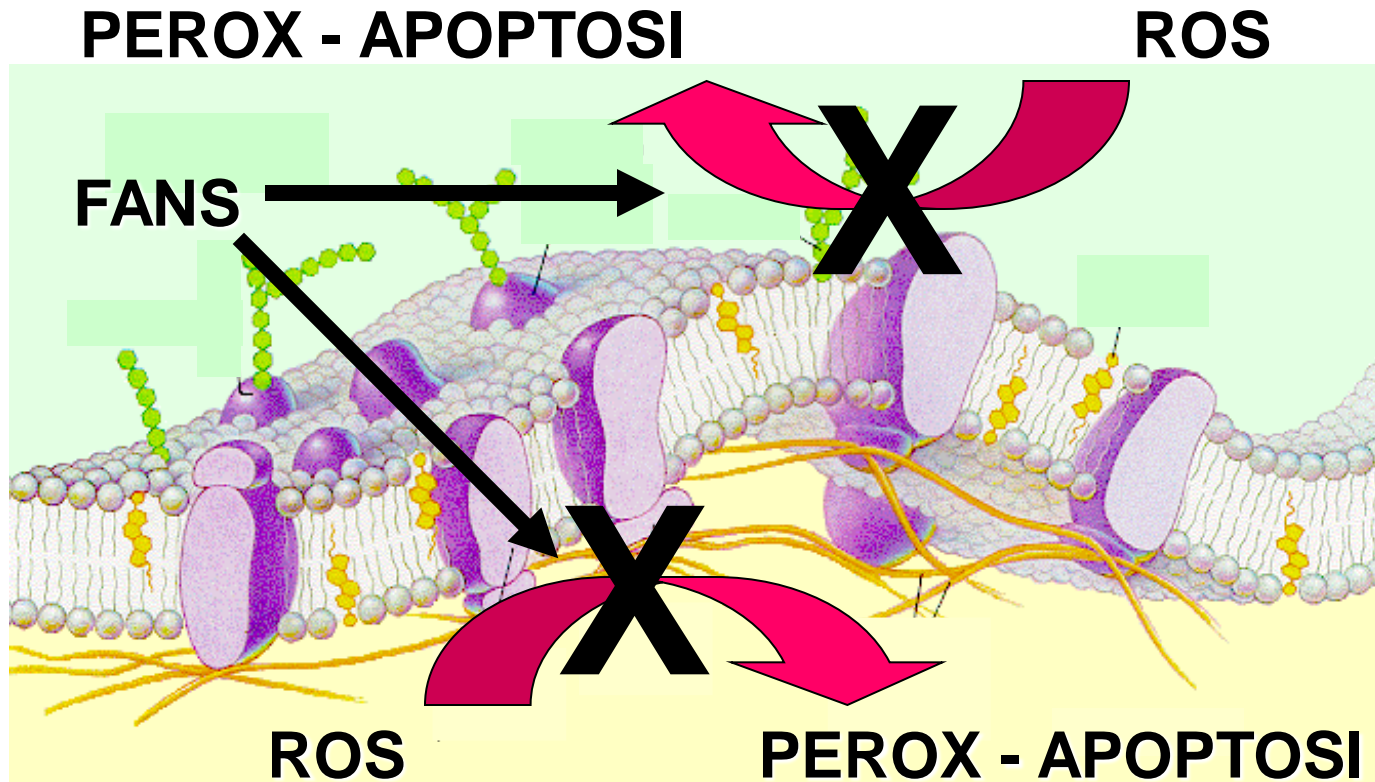
EFFETTO ANTIENDOTOSSIEMICO



IL-8

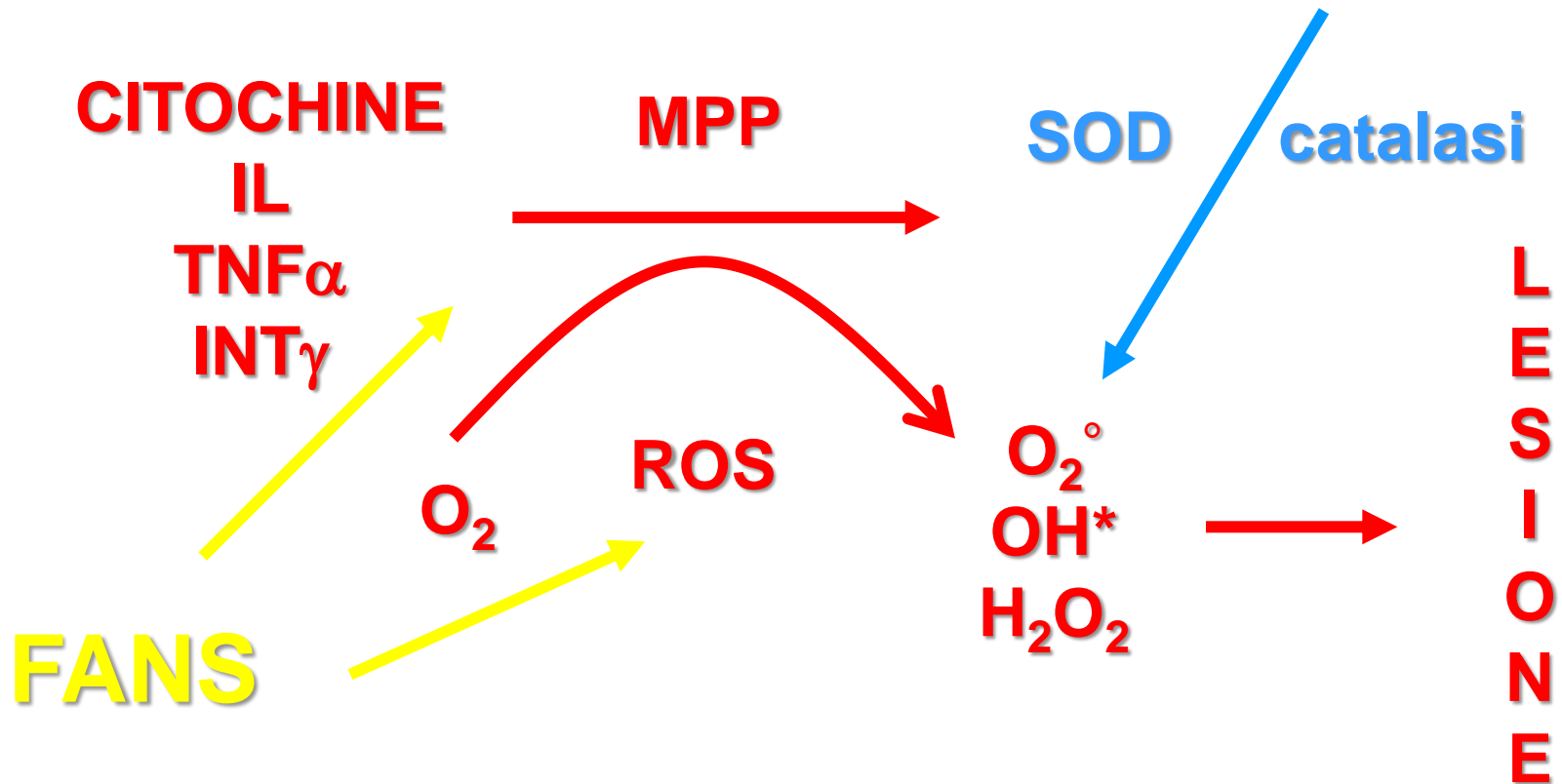
MECCANISMO D'AZIONE

**ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE DIMOSTRATA IN STUDI
IN VITRO SU CELLULE IN COLTURA**



MECCANISMO D'AZIONE

ATTIVITA' ANTIOSSIDANTE PREVENTIVA A LIVELLO POLMONARE





FANS

ASSORBIMENTO

LA CINETICA DEI FANS E' INFLUENZATA DALLA LORO CARATTERISTICA DI ACIDI DEBOLI ($3 < pK_a < 6.5$) E DALLA LIPOSOLUBILITA' DELLA FORMA NON IONIZZATA (non x il paracetamolo)

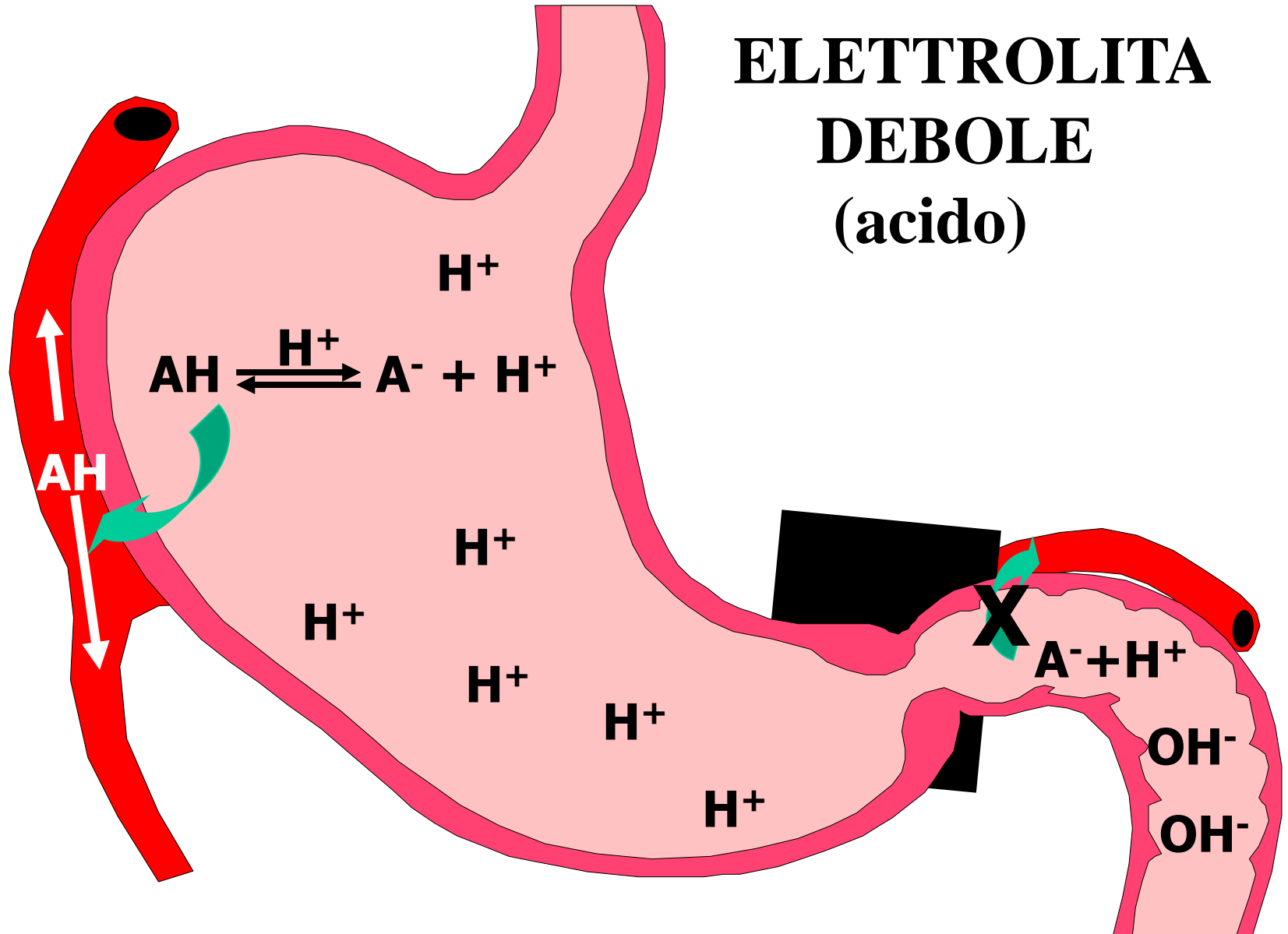
I FANS VENGONO BENE ASSORBITI IN SEGUITO A SOMMINISTRAZIONE ORALE (stomaco e primo tratto dell'intestino) PARACETAMOLO 80% ca EFFETTO MAX ENTRO 1-2 h

LA SOMMINISTRAZIONE PER VIA PARENTERALE DI SALI SOLUBILI CONSENTE UN ASSORBIMENTO RAPIDO E COMPLETO.

MELOXICAM 100% x IM PICCO MAX ENTRO 1 ORA PERSISTE A DOSI EFICACI FINO A ≈ 12

CINETICA DEI CHEMIOANTIBIOTICI

ELETTROLITA DEBOLE (acido)





FANS

FARMACOCINETICA

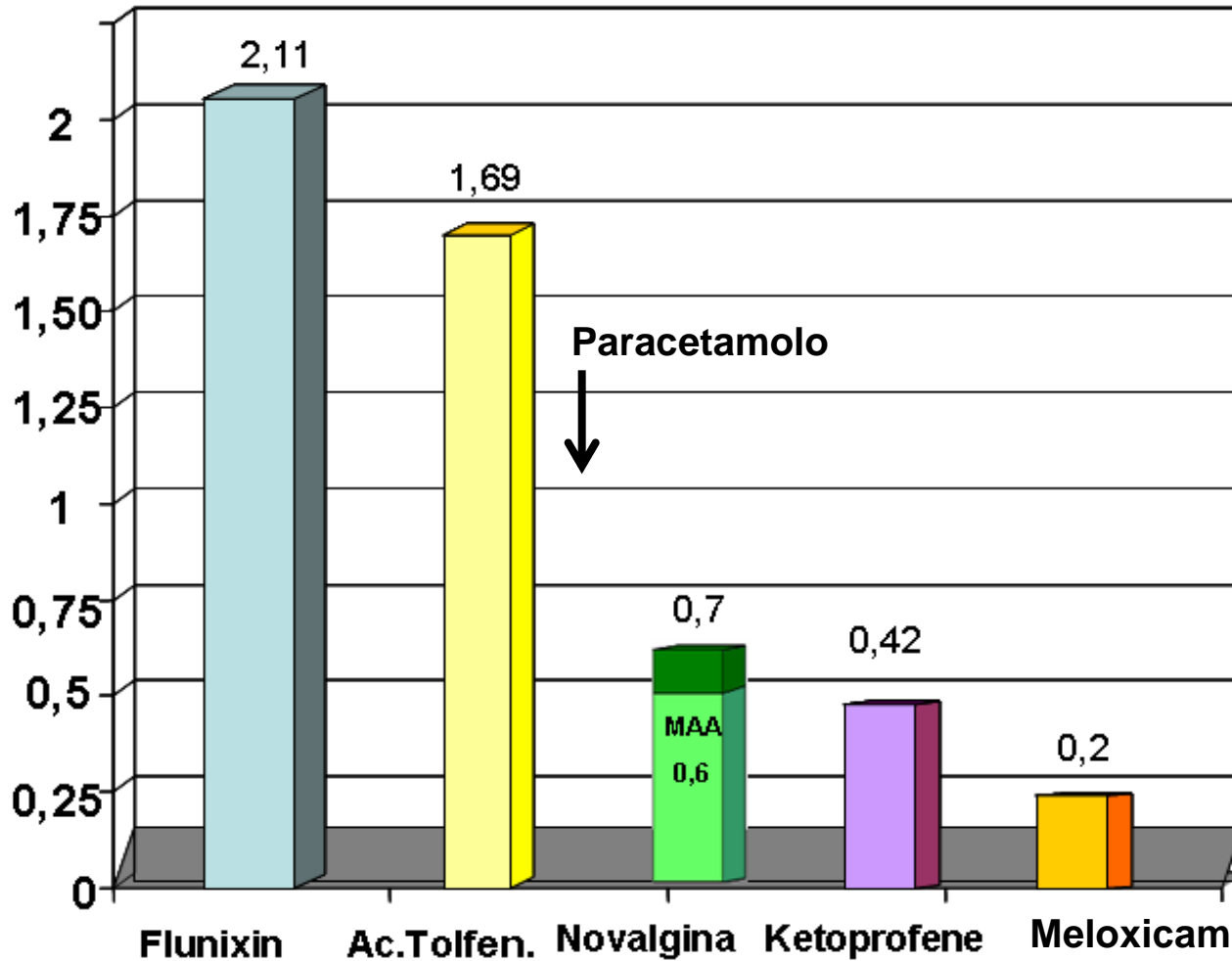
DISTRIBUZIONE & METABOLISMO

I FANS SONO SCARSAMENTE DISTRIBUITI NEI TESSUTI, RAGGIUNGONO I FLUIDI EXTRACELLULARI, PENETRANO SCARSAMENTE NELLE CELLULE → (ACIDI DEBOLI => MOLTO IONIZZATI) $0.1 < V_d < 0.5$ L/Kg SI CONCENTRANO NELL'ESSUDATO INFIAMMATORIO BASSA PARACETAMOLO → MELOXICAM 100%

IL LEGAME FARMACO-PROTEICO E' ELEVATO (siero, tessuti, essudato) → > 90% MELOXICAM 96% nel suino PARACETAMOLO 15-30%

FARMACOCINETICA

Volume di distribuzione (L/Kg)





FANS

FARMACOCINETICA

DISTRIBUZIONE & METABOLISMO

**SUBISCONO REAZIONI DI FASE I (ossidazioni) NEL SUINO
MELOXICAM 2 METABOLITI PRINCIPALI
5-idrossimetil-meloxicam e 5 carbossimetil-meloxicam
& FASE II (coniugazioni acido glucuronico → PARACETAMOLO)**

**I FANS VENGONO PRINCIPALMENTE ECRETI PER
FILTRAZIONE GLOMERULARE E IN PARTE PER
SECREZIONE TUBULARE CON LE URINE (PARACETAMOLO)
ALCUNI COMPOSTI VENGONO ELIMINATI PER VIA
BILIARE CON LE FECI
MELOXICAM NEL SUINO CIRCA 50% CON LE URINE
50% CON LE FECI ENTRO 2-3 GG
MELOXICAM COME TALE URINE ≈ 3% FECI ≈ 17%**



FARMACOLOGIA DEI FANS

RISCHI DEL TRATTAMENTO

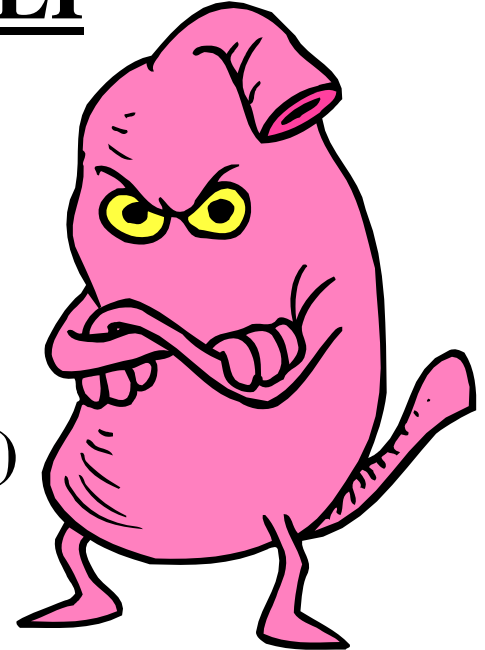
EFFETTI COLLATERALI

★ ULCERAZIONI GASTRO-INTESTINALI:

1) **EFFETTO DIRETTO** (acidi)

2) **EFFETTO INDIRETTO**

(inibizione sintesi PGs ad azione
citoprotettiva della mucosa: PGE_2 & PGI_2)



PGE_2 & PGI_2 regolano (aumento) la secrezione di muco → azione vasodilatatrice; riducono la secrezione acida → regolazione pompa protonica e il contenuto di pepsina → azione su cellule secretrici
 PGE_2 inibisce danno mucosale prodotto da agenti ulcerogeni e promuove la guarigione delle lesioni gastro-duodenali

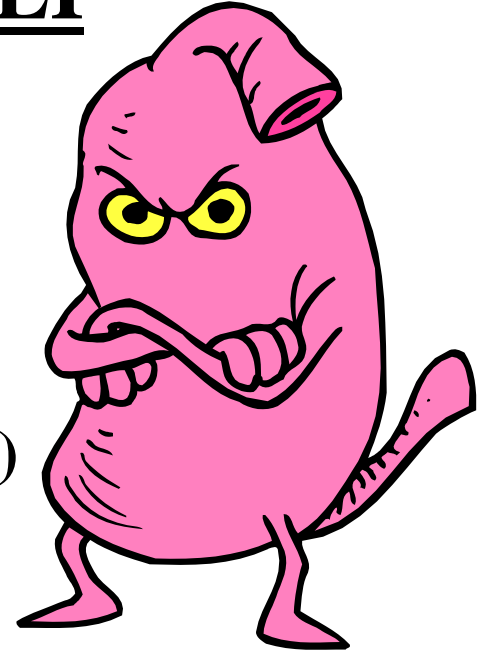
EFFETTI COLLATERALI

★ ULCERAZIONI GASTRO-INTESTINALI:

1) **EFFETTO DIRETTO** (acidi)

2) **EFFETTO INDIRETTO**

(inibizione sintesi PGs ad azione
citoprotettiva della mucosa: PGE_2 & PGI_2)



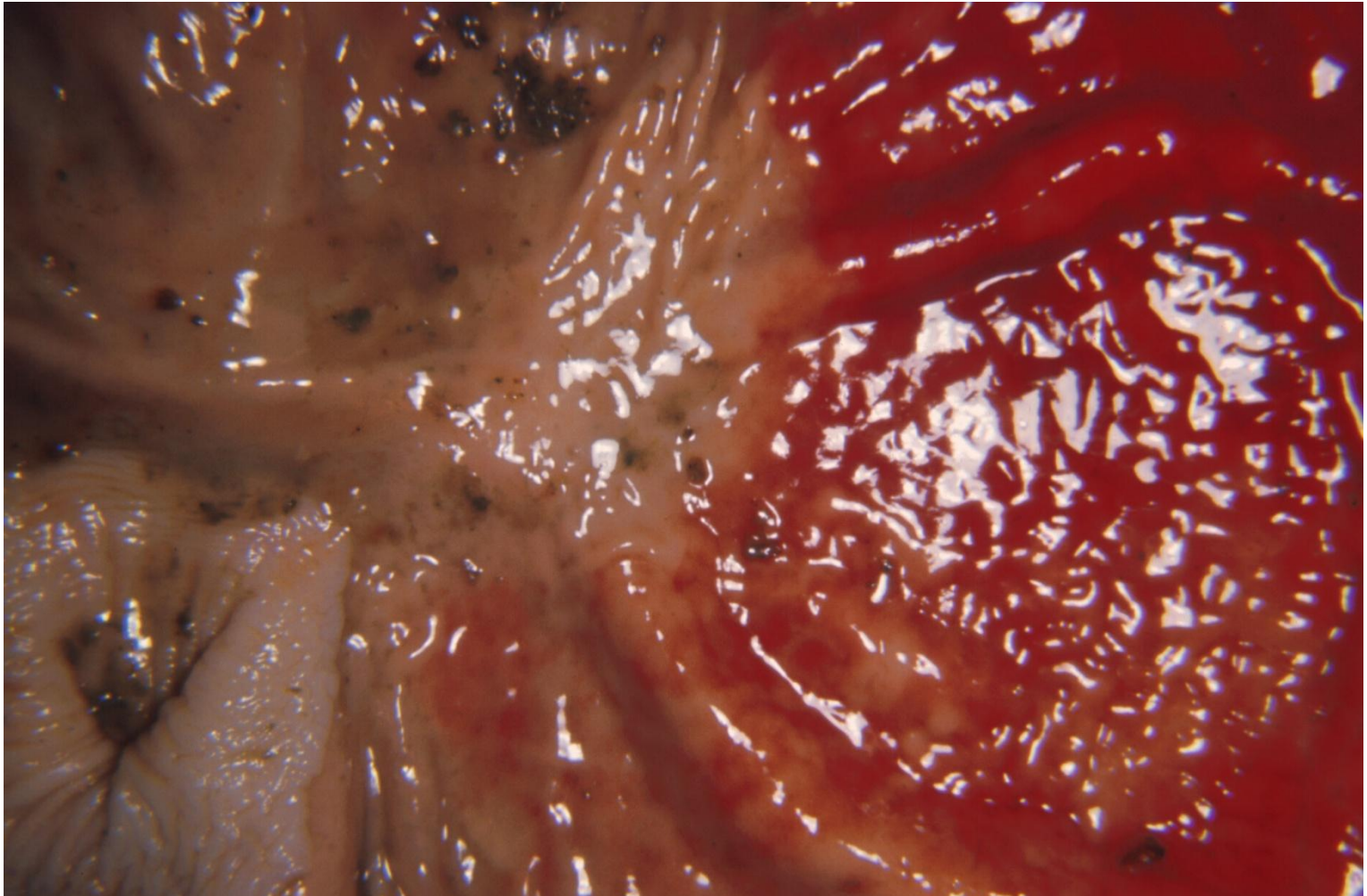
COX-1 principale fonte di PGE_2 & PGI_2 in condizioni fisiologiche
COX-2 predomina nel corso della guarigione dei processi ulcerativi
→ Inibitori selettivi della **COX-2** ritardano la guarigione

ATTENZIONE!

I **LTs** → x vasocostrizione gastrica e induzione sintesi di citokine pro-infiammatorie contribuiscono al danno tissutale (ulcere)

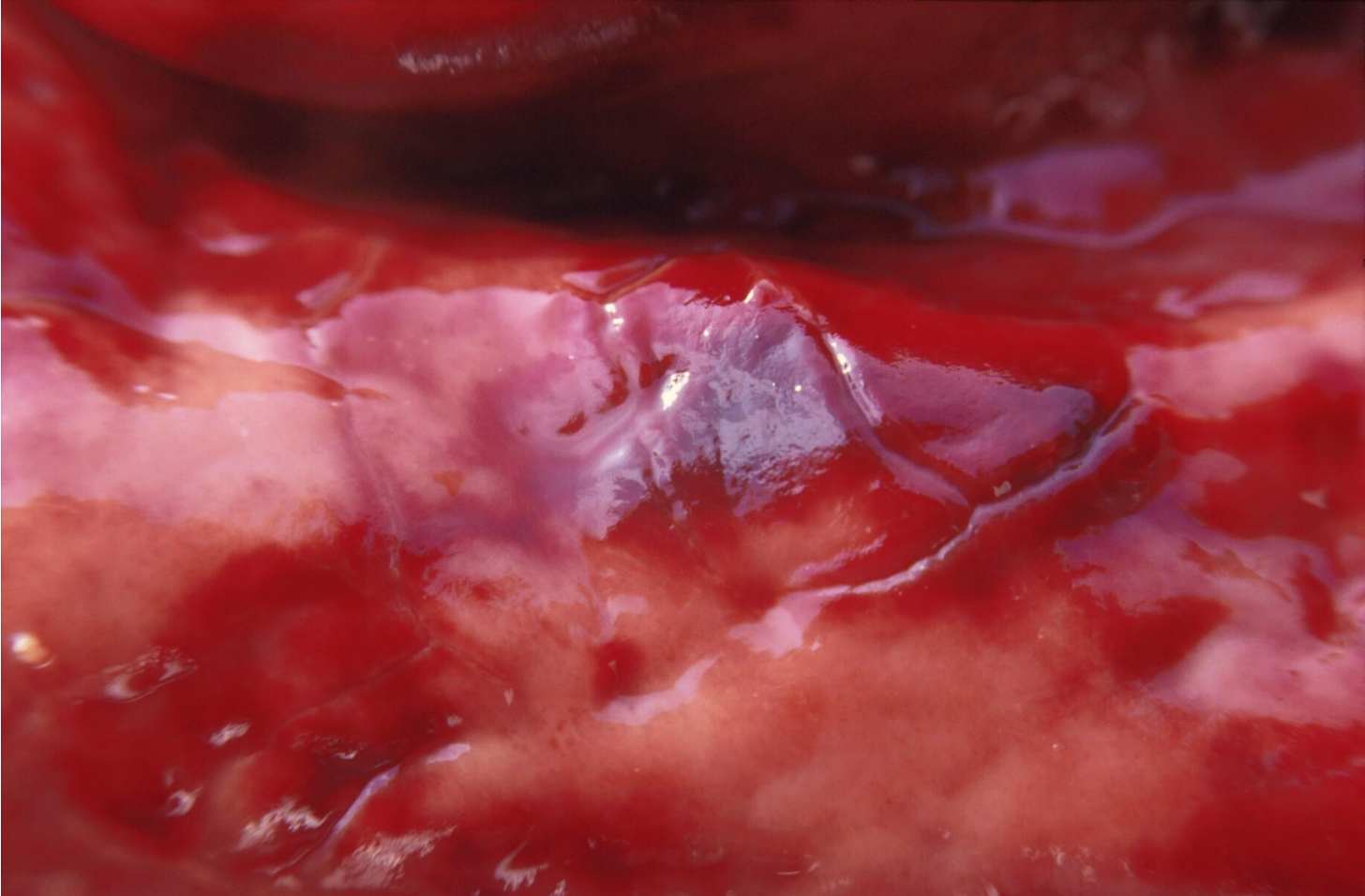
FANS

EFFETTI COLLATERALI



FANS

EFFETTI COLLATERALI



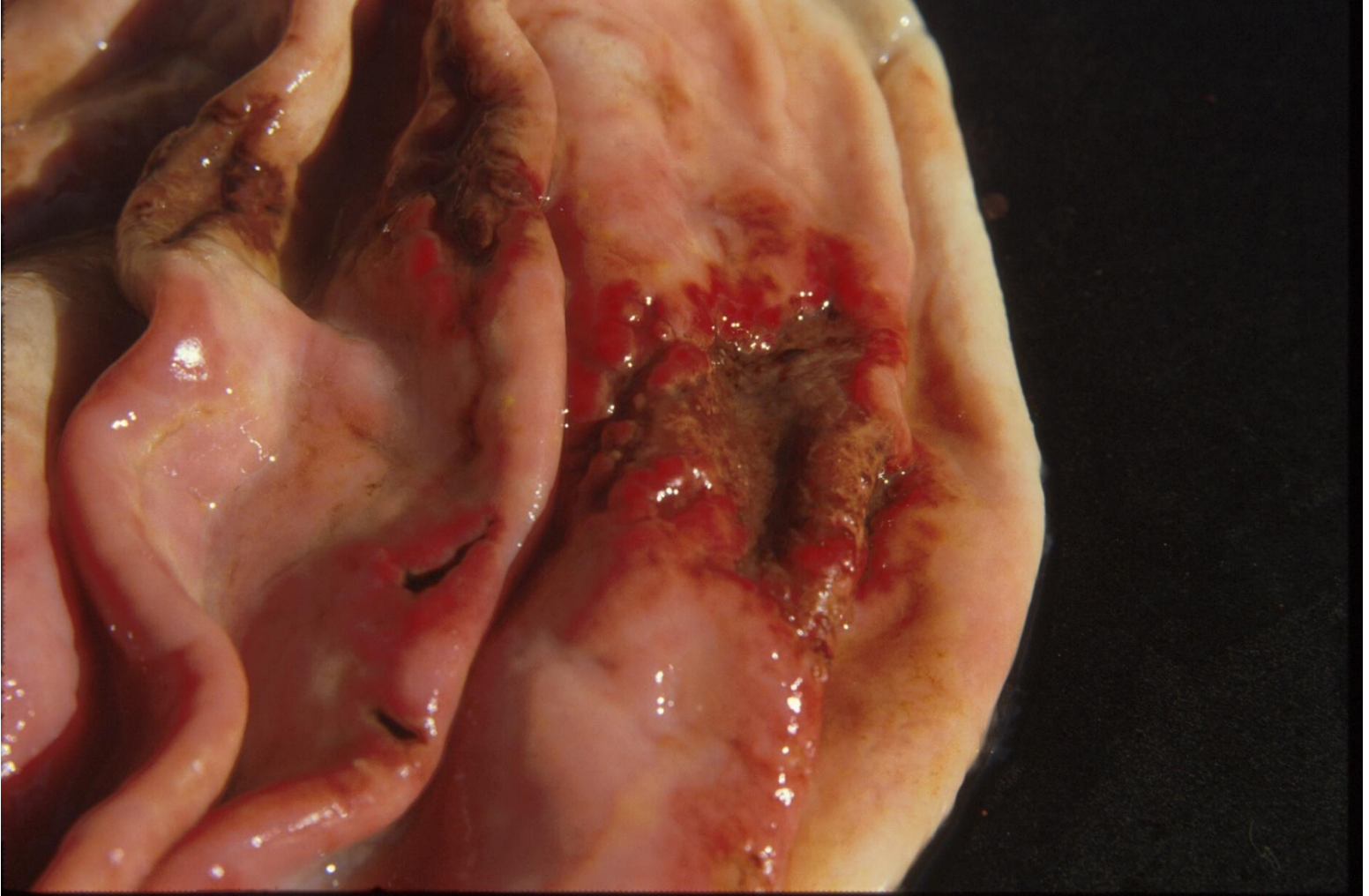
FANS

EFFETTI COLLATERALI



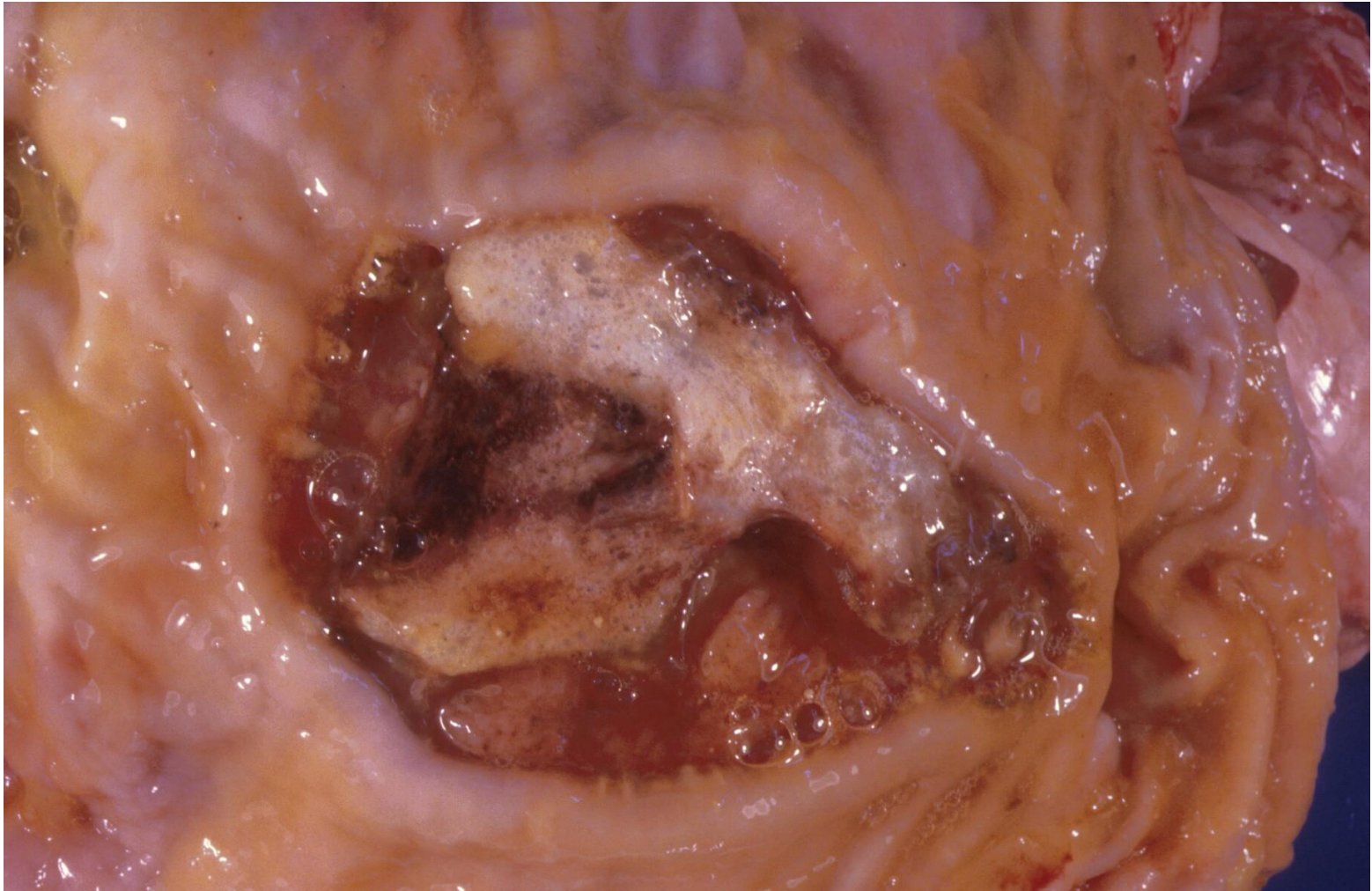
FANS

EFFETTI COLLATERALI



FANS

EFFETTI COLLATERALI





FANS

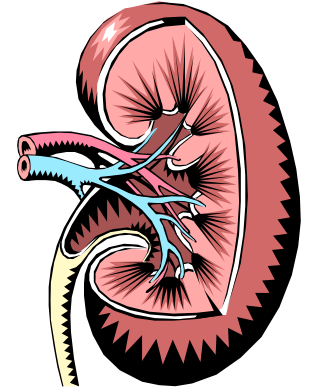
EFFETTI COLLATERALI

★ **ALTERAZIONE DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA:**
INIBIZIONE DELLA SINTESI DI TBXs (l'aspirina è la più efficace)



AUMENTA IL RISCHIO DI POSSIBILI EMORRAGIE

EFFETTI COLLATERALI



★ INIBIZIONE DELLE PG CHE MEDIANO LA FUNZIONE RENALE (effetto vasodilatatorio):

- 1) SOGGETTI SANI → SCARSO EFFETTO
- 2) SOGGETTI STRESSATI O CON PATOLOGIE RENALI, EPATICHE, CARDIACHE TROPPO GIOVANI O TROPPO ANZIANI → RIDUZIONE FLUSSO EMATICO RENALE E VELOCITA' DI FILTRAZIONE GLOMERULARE

Il trattamento ripetuto o con alte dosi di FANS viene associato a diminuzione dell'effetto inibitorio PG-mediato sul riassorbimento di Cl^- e sull'azione dell'ADH → ritenzione di Na^+ e H_2O , ed ipertensione renale (→ lesioni renali) e generale. Le lesioni renali sono aggravate dall'accumulo di LTs che inducono la sintesi di citochine proinfiammatorie → danno tissutale

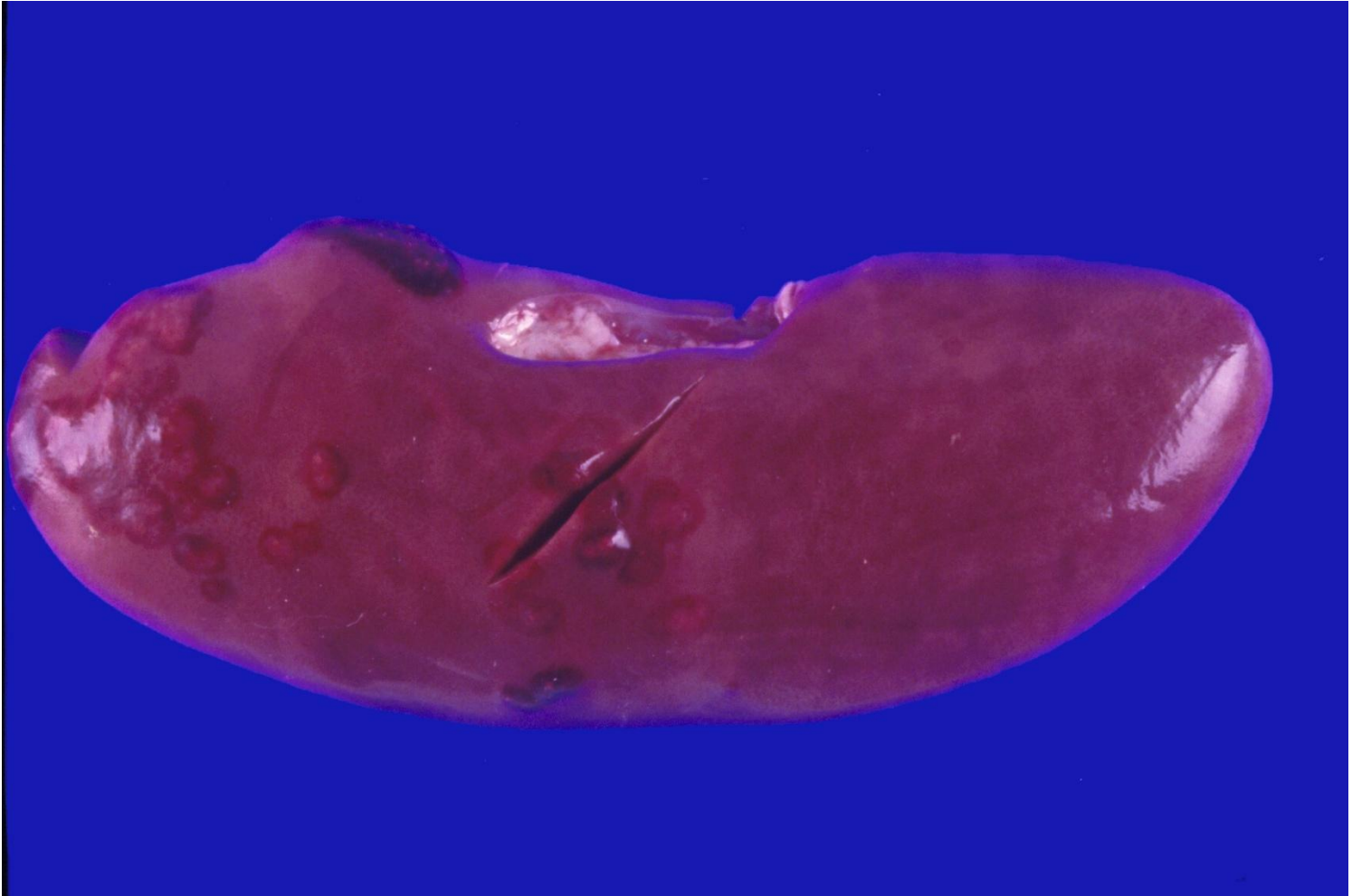
FANS

EFFETTI COLLATERALI



FANS

EFFETTI COLLATERALI



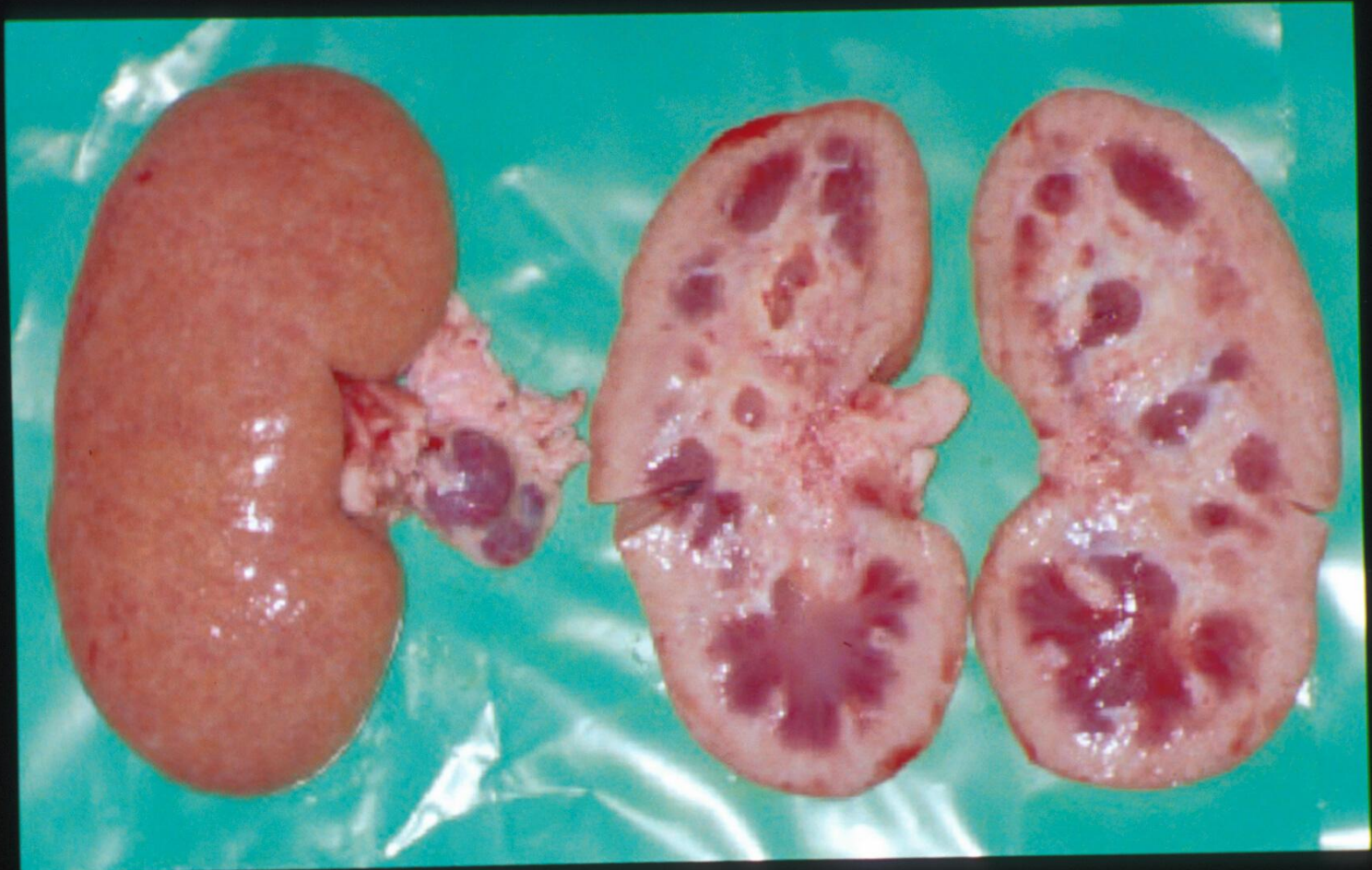
FANS

EFFETTI COLLATERALI



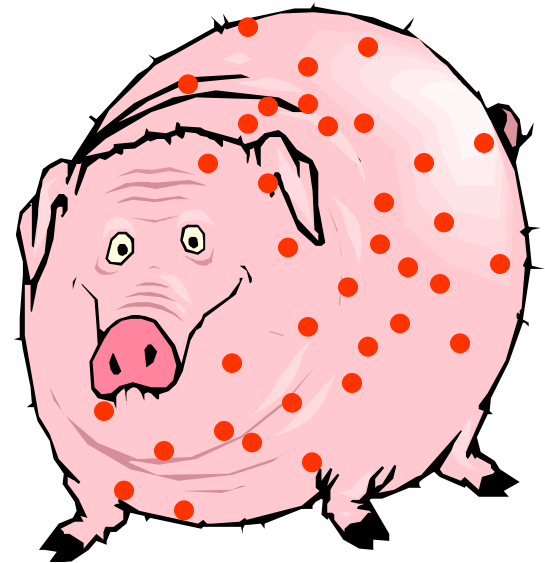
FANS

EFFETTI COLLATERALI



EFFETTI COLLATERALI

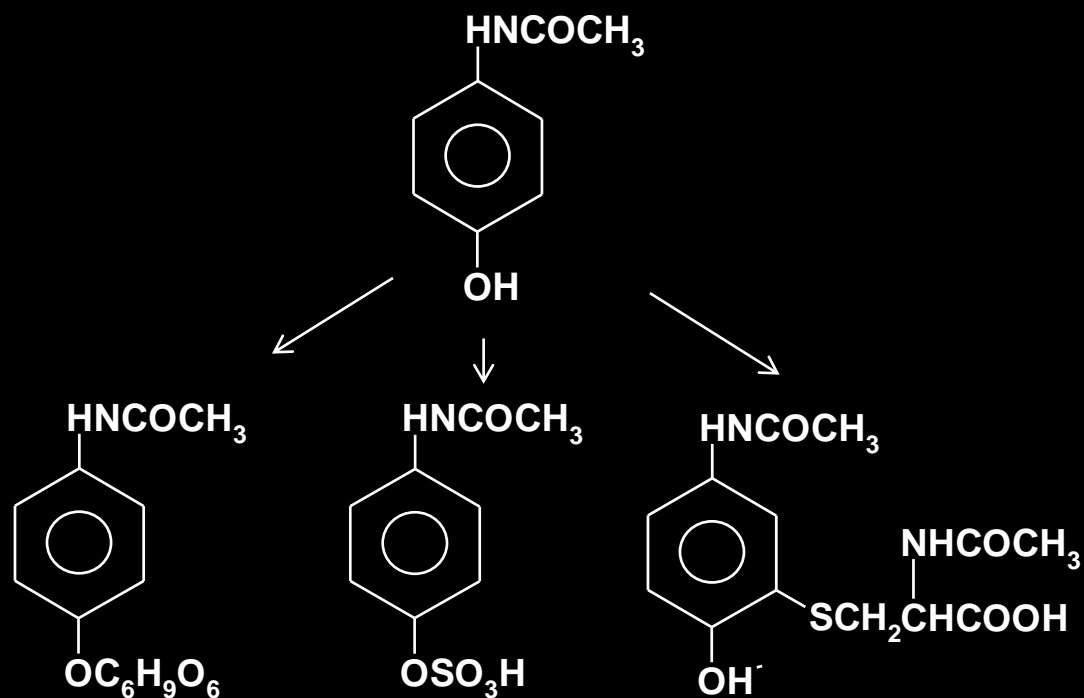
★ REAZIONI ALLERGICHE
(sono le meno preoccupanti e più rare nei nostri animali)



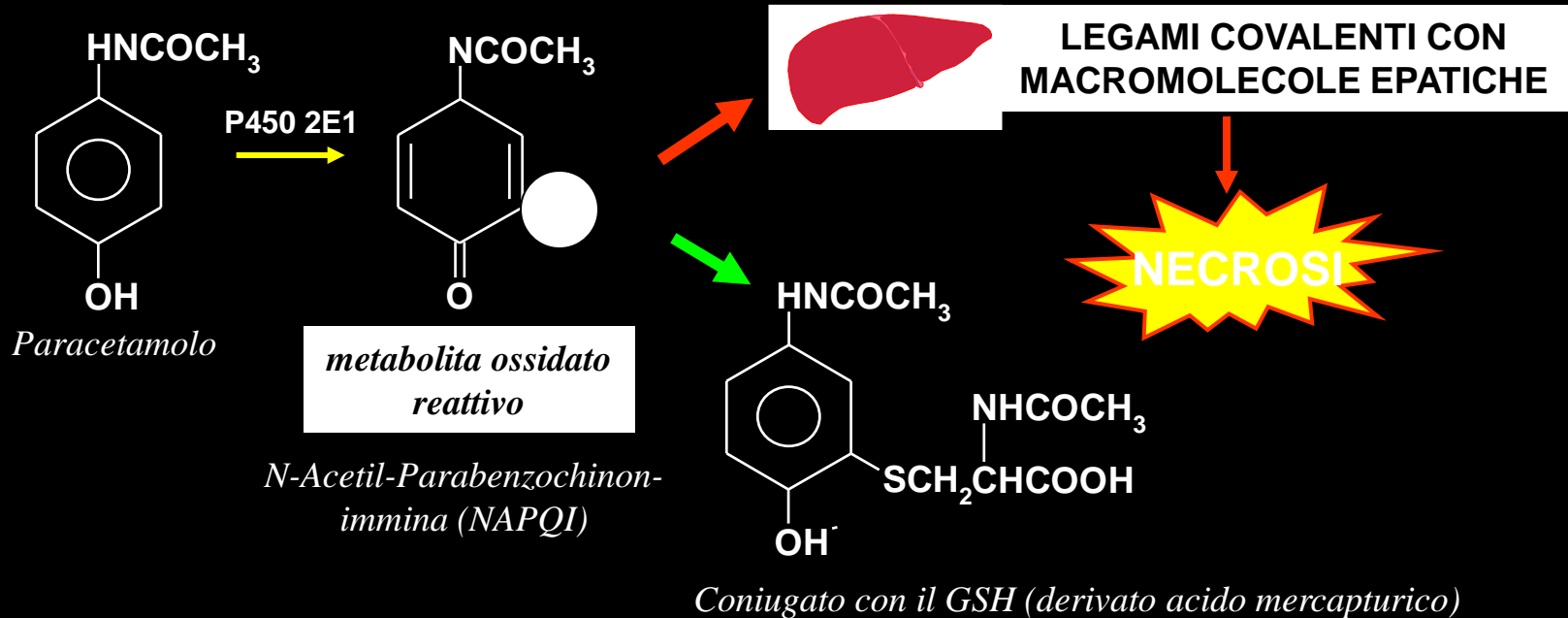
PARACETAMOLO

CINETICA

■ Viene rapidamente assorbito a livello enterico; il picco ematico è raggiunto da 1 a 3 ore dopo l'assunzione del farmaco



- La via ossidativa è mediata dal P450 2E1 e genera un derivato instabile e reattivo

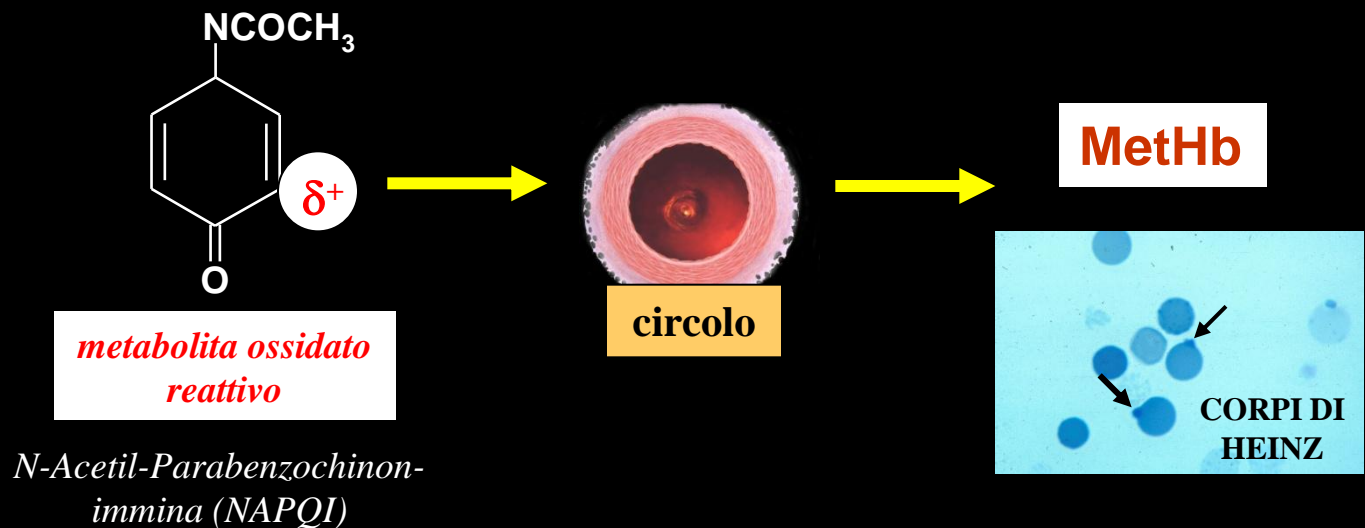


- Il NAPQI è di norma detossificato dal GSH per mezzo delle GSH-transferasi; in caso di condizioni che abbiano preventivamente determinato deplezione di GSH oppure in presenza di elevate quantità di metabolita reattivo → legame covalente con macromolecole epatiche che esita in fenomeni tossici (lesioni necrotiche)

PARACETAMOLO

CINETICA / DINAMICA

■ Sono quindi **condizioni predisponenti** quelle che in qualche modo determinano deplezione di GSH o "impegnano" le vie di coniugazione glucuronica o con i solfati; in particolare, terapie prolungate con il paracetamolo stesso o con salicilati o altri farmaci che occupano questa via metabolica



SEGNALAZIONE PERVENUTA

2007

**750 SUINI VENGONO TRATTATI CON
KETOPROFENE (SOL.ORALE) E TIAMULINA 10%**

**4-5% PRESENTA SINTOMATOLOGIA GENERICA
APATIA, DEPRESSIONE**

30% PRESENTA LIEVI SINTOMI GASTROENTERICI

36 ORE DOPO MUOIONO I PRIMI 14 SUINI

48 ORE DOPO NE MUOIONO ALTRI 20

IN TOTALE MUOIONO 38 SUINI

**APPARENTEMENTE LA MORTE DEI SUINI E'
AVVENUTA SENZA ALCUNA SINTOMATOLOGIA
RILEVANTE**

**UNICO SINTOMO RILEVATO:
ARROSSAMENTO CUTANEO DIFFUSO SEGUITO
DA MORTE DEL SOGGETTO**

**TERAPIA SOSPESA IMMEDIATAMENTE CON
RICOMPARSA DEI SINTOMI INIZIALI**

Esame necroscopico (*)

Data Inizio Prove 26-07-2007

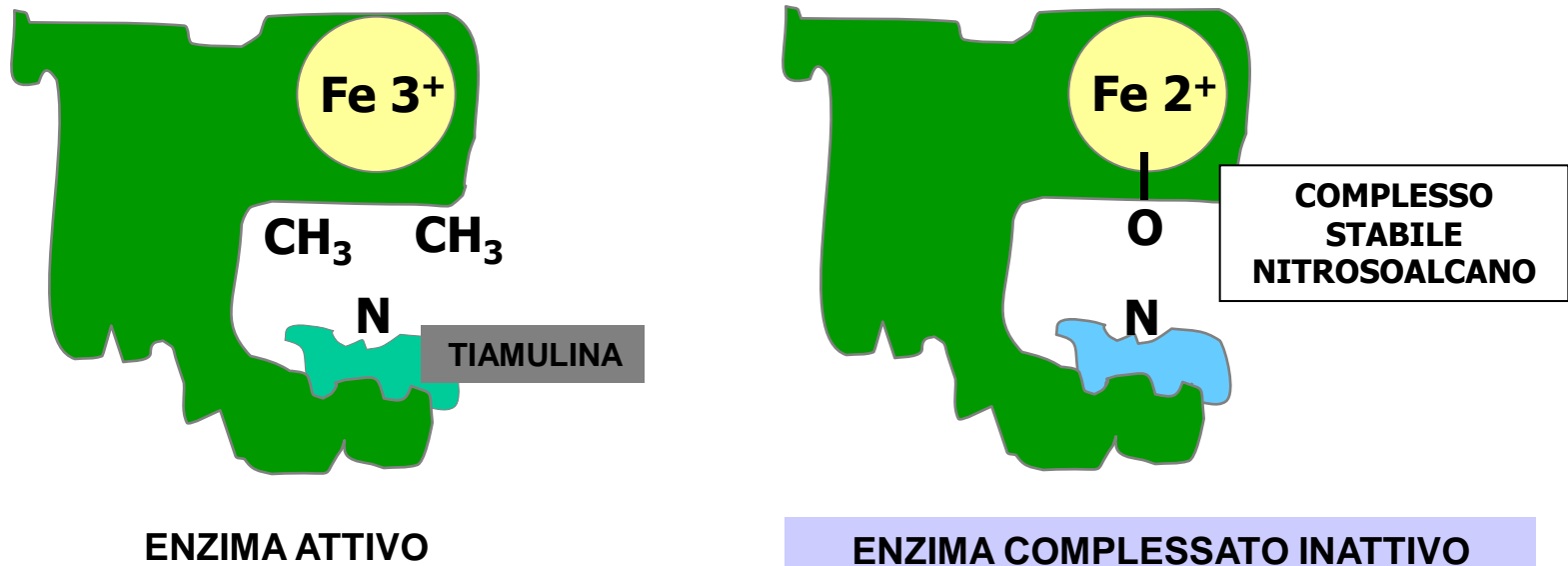
Data Fine Prove 26-07-2007

L'ESAME NECROSCOPICO EVIDENZIA: IPEREMIA CUTANEA, PERITONITE, VERSAMENTO ADDOMINALE E
ULCERA GASTRICA PERFORATA.

ASSOCIAZIONI CON ALTRI FARMACI

PLEUROMUTILINE

ATTENZIONE!



come molte amine terziarie (amino-gruppo terziario) →
inibizione del CYP 3A, in alcuni casi anche CYP2B and CYP2D

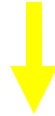


ASSOCIAZIONI CON ALTRI FARMACI

PLEUROMUTILINE



A SEGUITO DI SINGOLA O SOMMINISTRAZIONE LIMITATA



INIBIZIONE COMPETITIVA DEL CYP 3A (reversibile)

A SEGUITO DI SOMMINISTRAZIONE RIPETUTA



**INIBIZIONE PER COMPLESSAZIONE (stabile) DEL CYP 3A
PERDURA PER UN TEMPO MAGGIORE DELL'EMIVITA
DELL'ENZIMA → EFFETTI ANCHE GG SUCCESSIVI ALLA
SOMMINISTRAZIONE DELLA TIAMULINA**

CONCLUSIONI

**PROCESSO INFIAMMATORIO ESSUDATIVO,
FIBRINOSO O PURULENTO PRECLUDE LA
CINETICA → DINAMICA**



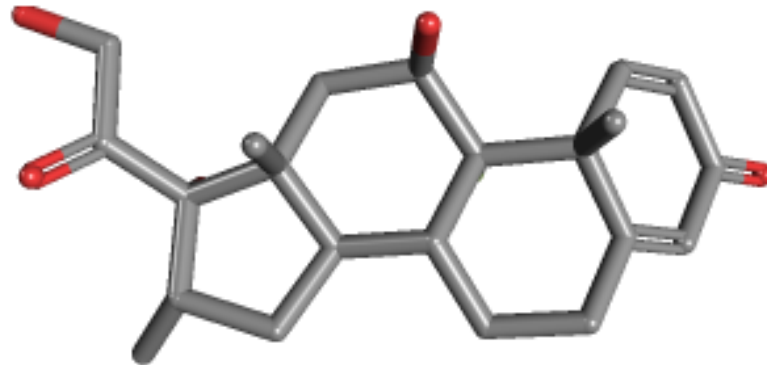
FANS



ANTIBIOTICO

AZIONE SINERGICA

GLICOCORTICOIDI



DESAMETAZONE



GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE

L'AZIONE DEI CORTISONICI MIMA GLI EFFETTI METABOLICI DEL CORTISOLO SECRETO IN CONDIZIONI FISIOLOGICHE O DI "STRESS":

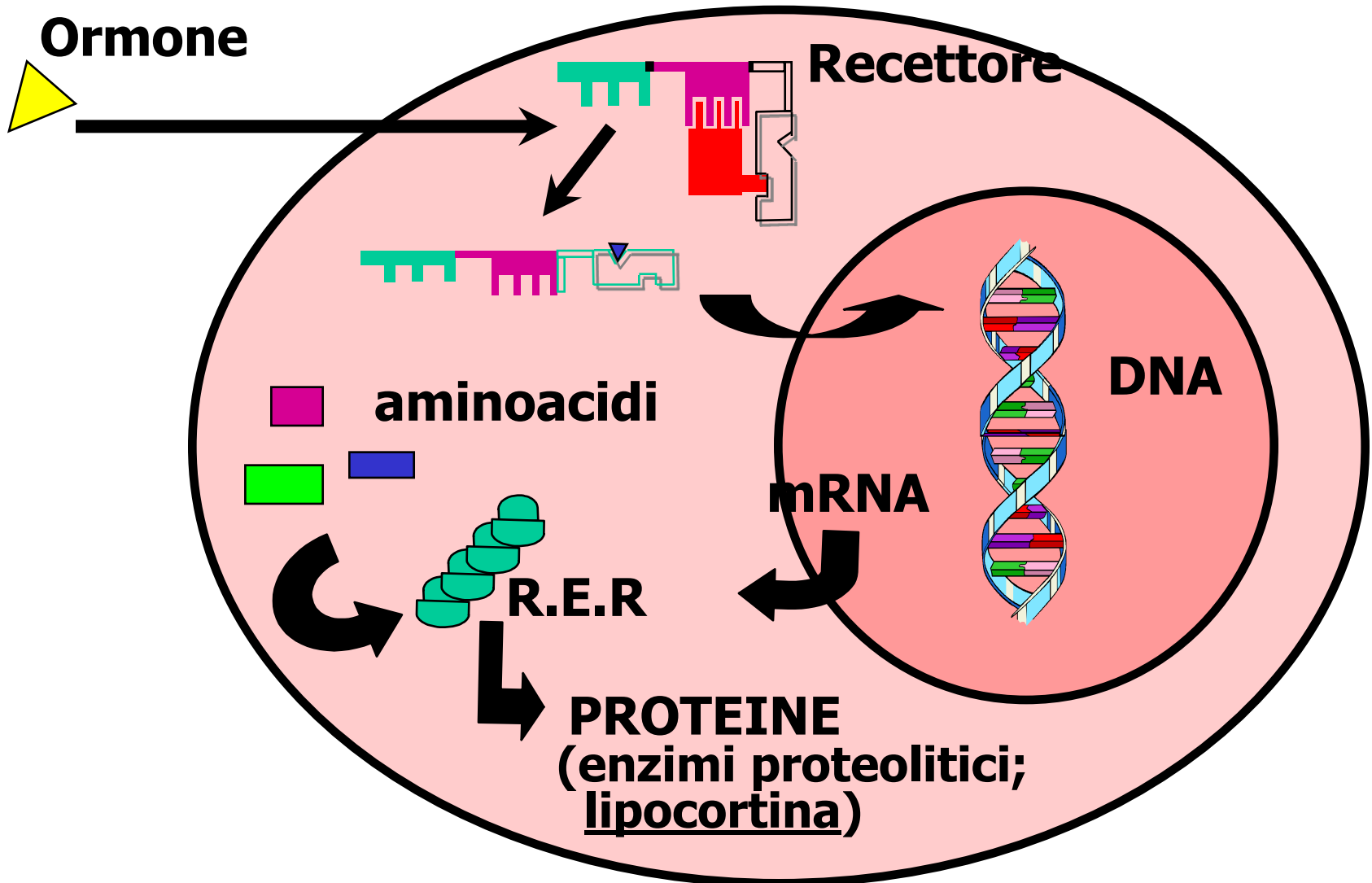
- 1) DEPRESSIONE DEL METABOLISMO PROTEICO (proteolisi) A FAVORE DI QUELLO GLICIDICO (iperglicemia)**
- 2) MOBILIZZAZIONE LIPIDICA: RIDISTRIBUZIONE DEI GRASSI IN DISTRETTI A + RAPIDO UTILIZZO (poco evidente per trattamenti brevi)**
- 3) RITENZIONE DI SODIO & ACQUA**



ECVPT

GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE





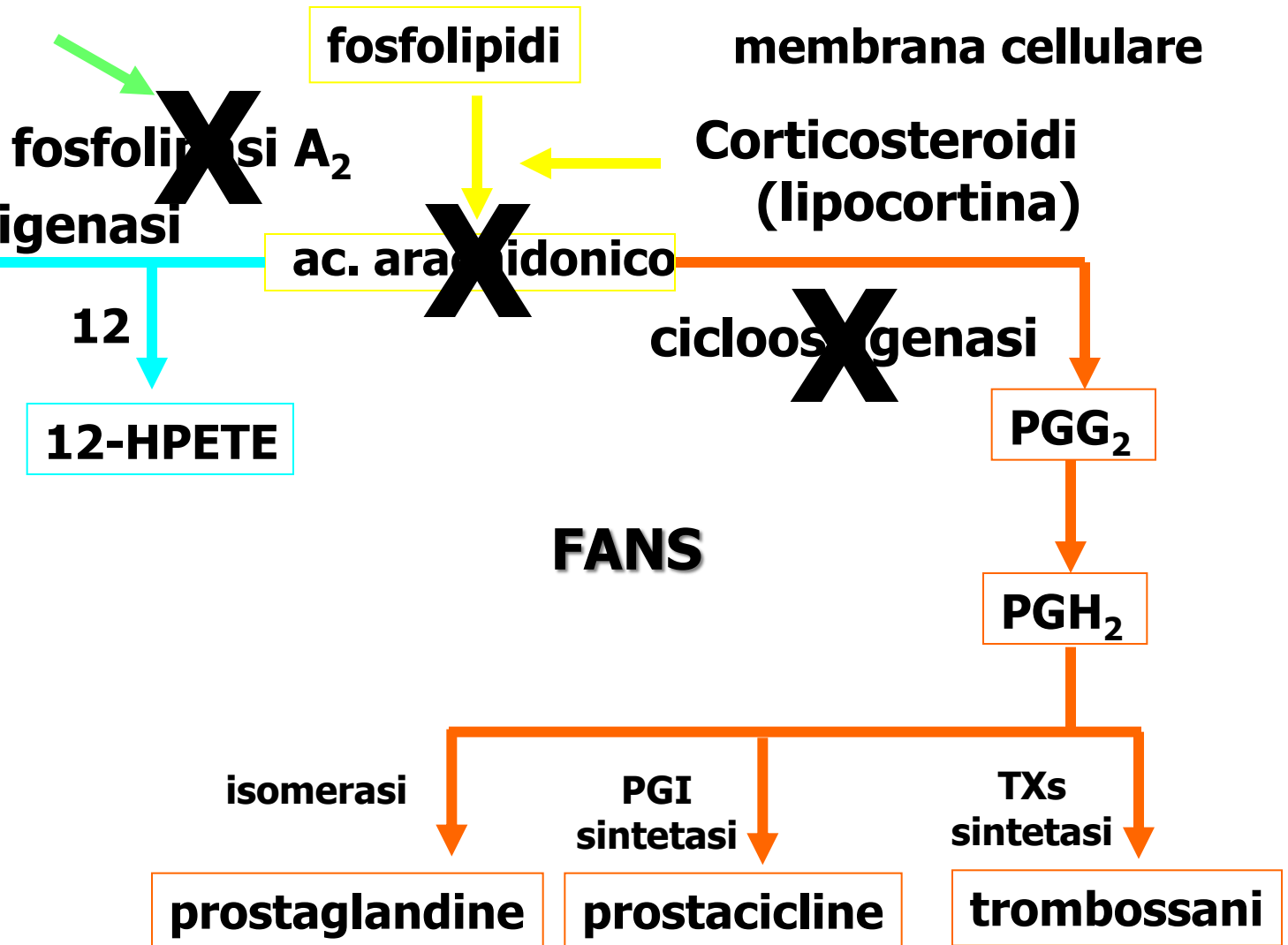
ECVPT

GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE

STIMOLI

es. chimici
meccanici
infezioni





ECVPT

GLICOCORTICOIDI

IN BASE AL MECCANISMO D'AZIONE

CORTISONICI



- 1) AZIONE PIU' POTENTE**
- 2) DI PIU' LENTA INSORGENZA**
- 3) PIU'DURATURA**

FANS



- 1) AZIONE MENO POTENTE**
- 2) DI PIU' RAPIDA INSORGENZA**
- 3) MENO DURATURA**



GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE

**IL RISULTATO DI TALE MECCANISMO D'AZIONE
E' UNA INIBIZIONE DELLA FASE ACUTA (vaso-
motoria) DEL PROCESSO INFIAMMATORIO:**

- DIMINUZIONE DELLA PERMEABILITA'
VASALE**
- INIBIZIONE DELL'ESSUDAZIONE**
- DIMINUZIONE DEL DOLORE
(di natura infiammatoria)**



GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE

IN BASE AL LORO MECCANISMO D'AZIONE I GLICOCORTICOIDI ESERCITANO POTENTI EFFETTI, NON SOLO NELLA FASE ACUTA DEL PROCESSO INFIAMMATORIO MA ANCHE NELLA FASE DI RIPARAZIONE (granulazione) E NEI PROCESSI INFIAMMATORI CRONICI

QUESTI ULTIMI EFFETTI SONO CONSEGUENZA DELL'AZIONE NEGATIVA SUL METABOLISMO PROTEICO (proteolisi)



ECVPT

GLICOCORTICOIDI

MECCANISMO D'AZIONE

FASE DI GRANULAZIONE

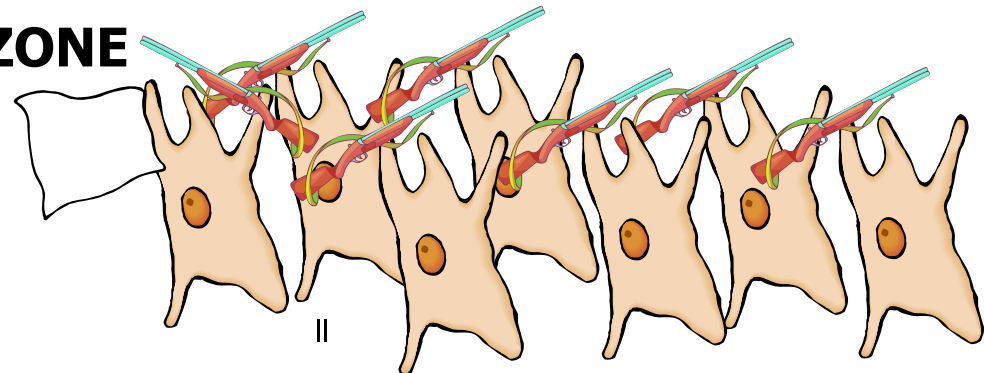
**I GLICOCORTICOIDI ESERCITANO EFFETTI
INIBENTI LA FASE DI RIPARAZIONE DEL
PROCESSO INFIAMMATORIO:**

**INIBIZIONE DELL'ATTIVITA' DEI FIBROBLASTI
INIBIZIONE DELLA FAGOCITOSI**



DESAMETAZONE

cellule reticoloendoteliali





GLICOCORTICOIDI

APPLICAZIONI

PROCESSO INFIAMMATORIO:

1) ACUTO -> FORME BATTERICHE AD EVOLUZIONE IPERERGICA (ipertermia+tossiemia):

A) CONTROLLO DEL PROCESSO INFIAMMATORIO

B) CONTROLLO DEL FENOMENO IPERERGICO

C) SINERGISMO ANTIBIOTICO + CORTISONICO

PREFERIBILI LE FORME A RAPIDO ASSORBIMENTO

2) CRONICO -> FORME BATTERICHE AD EVOLUZIONE CRONICA:

A) ATTIVITA' ANTIGRANULOMATOSA

B) RIACUTIZZAZIONE DEL PROCESSO

IN ENTRAMBI I CASI UTILIZZO LIMITATO AD OTTENERE L'OBIETTIVO TERAPEUTICO



ECVPT

GLICOCORTICOIDI

APPLICAZIONI

PROCESSO INFIAMMATORIO:

DI NATURA VIRALE PURA, COMUNQUE IN ASSOCIAZIONE AD ANTIBIOTICI (ampio spettro) E SOLO SE IPERACUTO, IPERERGICO, IPERREATTIVO -> TRATTAMENTO TEMPESTIVO E LIMITATO AL CONTROLLO DELLA GRAVITA' DEL FENOMENO INFIAMMATORIO

ATTENZIONE!

(FANS = MINOR RISCHIO)



*Grazie per
l'attenzione*