

ANTIINFIAMMATORI

ANTIINFIAMMATORIO:

- il test RANDALL-SELITTO → discrimina tra analgesici narcotici e antinfiammatori

INFIAMMAZIONE: reazione dell'organismo nel tentativo di circoscrivere una lesione che può essere provocata da agenti fisici (caldo, freddo, UV); chimici (sostanze esogene o endogene ma estranee alla composizione del tess); organismi viventi (microrganismi, parassiti o tossine prodotte dai microrganismi).

Dal punto di vista fisico →

- *rossore* (rugin): vasodilatazione locale
- *aumento T locale*
- *gonfiore* (edema): aumenta permeabilità capillare e fuoriescono liquidi che ristagnano (tumore)
- *dolore*: liberazione di particolari mediatori
- *functio laesa*: perdita funzione tess infiammato

Le infiammazioni possono essere:

- 1) **acute** → iniziali; durano poco; i mediatori liberati sono AUTACOIDI (istamina, PG, serotonina, bradikina)
- 2) **croniche** → durano tanto; da acuta per presenza dell'agente infiammante diviene cronica; mediatori di prima + INTERFERON e INTERLEUKINE

Viene messo in attivazione anche il SISTEMA IMMUNITARIO.

FARMACI:

- FANS → (aspirina, indometacina, ibuprofene, naprossene) agiscono sulle infiammazioni acute; inibiscono le COX (enzimi che trasformano l'acido arachidonico in PG, PC e mediatori dell'infiammazione)
- STEROIDEI → (glucocorticoidi, cortisone) per le infiammazioni croniche; hanno diverso meccanismo d'azione; agiscono + a monte inibendo le FOSFOLIPASI nel fare acido arachidonico.

TESTS PER INFIAMMAZIONI ACUTE: non esiste un test che possa valutare nello stesso momento tutti i fenomeni

TEST IN VITRO:

- LISI ERITROCITARIA → eritrociti in coltura ed esposti con aumento di T o pH diversi vanno incontro a lisi → mediatori infiammazione. Se aggiungo antinfiammatorio la LISI NON c'è +.
- Non è selettivo per antinfiammatori perché anche gli anestetici locali bloccano la lisi eritrocitaria.

TEST dell'ERITEMA:

- capacità di un F antinfiammatorio di diminuire il rossore
- CAVIA (essendo + grossa è più facile vedere i risultati)
- Si depila il dorso
- Raggi UV per 20s (in alternativa anche crema irritante) → rossore nella zona depilata
- VALUTAZIONE: punteggio da 0 a 8 → 0 è normale e rosso è 8

TEST della PERMEABILITA' CAPILLARE:

- colorante BLU di EVANS
- CONIGLIO

- Depilo dorso coniglio
- Iniezione S.C. di istamina (mediatore infiammazione)
- Gonfiore ma per valutare la permeabilità inietto per E.V. il colorante blu di Evans che si lega alle proteine plasmatiche e circola nel torrente circolatorio e arriva nella zona infiammata dove escono i liquidi ed esce il blu
- + è blu e > è la permeabilità
- VALUTAZIONE: punteggio e misuro area del cerchio della macchia d'olio

TEST dell'EDEMA:

- RATTO
- Inietto sostanze irritanti nell'aponeurosi plantare (arto posteriore)→infiammazione con gonfiore
- Agenti irritanti: FORMALINA; albume UOVO; DESTRANO; CARRAGENINA (questa libera mediatori chimici e ha durata d'azione + lunga ~ 2 ore)
- Iniezione S.C. nell'arto post girato del ratto
- Dopo 2 ore l'arto si gonfia perché si infiamma l'articolazione tibiotarsica
- Con macchinari appositi misuro il volume dell'edema

PLANTAR TEST:

- misura la corrispondente analgesica dell'antiinfiammatorio
- 1 o + gabbiette con un animale ciascuna
- al di sotto della gabbia lo sperimentatore punta l'arto dell'animale e invia un fuoco di luce→animale reagisce→SOGLIA ANALGESICA
- solo per analgesici periferici

TESTS PER INFIAMMAZIONI CRONICHE:

- in queste infiammazioni i mediatori sono diversi
- sviluppo di un tex (di neosintesi) di GRANULAZIONE che dev'essere quantificato
- agente irritante che perdura per lungo tempo

GRANULOMA POUCH TEST (pouch = tasca)

- Inietto S.C. una certa (20 ml) quantità d'aria poi nella bolla d'aria inietto OLIO di CROTON (irritante) e quindi è rilasciato lentamente nei giorni
- Attendo 10-15gg e l'animale è anestetizzato, incido la zona di iniezione e vedo che si è formato un tex di granulazione che può essere asportato e pesato (+ pesante se ho l'olio di Croton)
- Nell'animale che QUOTIDIANAMENTE ha ricevuto antiinfiammatorio avrà un tex di granulazione nullo o di gran lunga inferiore
- TEX di GRANULAZIONE→umido e quindi viene seccato→PESO SECCO.

COTTON PELLET TEST:

- simile a sopra ma non inietto la bolla d'aria
- anestetizzo l'animale
- incido il dorso (peso il cotton pellet)
- inserisco cotton pellet imbevuto di sostanza irritante (OLIO di CROTON)
- 2 punti di sutura
- osservo per 1 settimana-10gg
- anestetizzo l'animale
- apro incisione→cotton pellet avvolto da tex di granulazione
- tolgo il tex
- PESO: cotton pellet PRIMA – cotton pellet DOPO = quantità tex di granulazione

- Antinfiammatorio protegge dall'insorgenza del tex granulare

ARTRITE REUMATOIDE:

- malattia autoimmune dovuta ad infiammazione cronica
- organismo distrugge le cartilagini delle articolazioni
- induzione artrite reumatoide sperimentale iniettando ADIUVANTE di FROID → micobatterio *butirricum* attenuato + agenti emulsionanti → inietto nel plantare del ratto
- infiammazione acuta → miscela liofila → attacca le altre articolazioni → 20gg
- 20gg l'animale ha poca motilità e le articolazioni gonfie
- valuto col CALIBRO il diametro dell'articolazione tibiotarsica
- antinfiammatori steroidei → cortisone → scompaiono gonfiore

TEST dell'EDEMA da CARRAGENINA:

- 2 gruppi di animali (controlli e trattati)
- TUTTI hanno agente irritante
- Solo 1 gruppo riceve antinfiammatorio e 1 gruppo il veicolo dell'antiinfiammatorio
- Inietto prima l'agente protettivo x vedere meglio il risultato
- F: *fenilbutazone* (FANS) per via orale; 200mg/Kg con NaOH 1N (1:5 → su 5ml 1ml di NaOH e 4ml di H₂O)
- Gli altri 3 animali → NaOH + H₂O 1 a 5
- 1 ora dopo → inietto agente irritante: CARRAGENINA 1% (0.1ml/ratto) = 1g/100ml in tutti gli animali
- gruppo che ha ricevuto veicolo + carragenina → arto gonfio; quello con l'antiinfiammatorio → edema molto ridotto
- VALUTAZIONE EDEMA: una volta si sacrificava l'animale, amputavano gli arti e pesavano; oggi si usa il **pletismometro** ad H₂O → misuro entrambi gli arti e per differenza ho la misura dell'edema. È costituito da un bocchettone bianco (liquido fisiologico 0.4% NaOH + 2-3 gocce tensioattivo per non lasciare attaccate le gocce alle pareti. Questo bocchettone è collegato con un tubicino a 2 ampolle comunicanti (principio dei vasi comunicanti); nell'ampolla + piccola c'è un trasduttore → misura una conduttanza che varia a seconda del livello di liquido. C'è un filo collegato a un cilindro con un circuito elettrico → conduttanza in volume (ml) dell'arto.
- Segnare tutte le articolazioni tibiotarsiche prima dell'esperimento con un pennarello
- Arto non sano: 3ml; arto malato: 6ml → edema = 6-3 = 3ml
- % INIBIZIONE (+ è la % e > è funzionale l'antiinfiammatorio) →

EDEMA TRATTATI (carragen, antiinfiamm) : EDEMA CONTROLLI (veicolo) = X : 100

Es. 1:4=X:100 → X = 25 e la % di inibizione è **100-X** → 100-25 = 75

- Un buon antinfiammatorio deve inibire almeno del 50%.

Analisi di dati:

- 2 medie e 2 errori standard
- calcolo il "t2 di Student
- unica registrazione allo scadere della 2° ora della carragenina
- peso animali e segno

Analitica:

- fenilbutazone: 200mg/Kg = 20mg/100g siccome ne devo dare 0.5ml/100g ma ne voglio preparare 10ml allora → 20mg : 0.5ml = X : 10ml → X = 400mg/10ml
- POI metto NaOH 2ml + 8di H₂O, VORTEX e POI metto H₂O perché il fenilbutazone non si scioglie in H₂O ma in NaOH.
- Carragenina: 1% = 1g/100ml → 0.1g/10ml = 100mg/10ml (0.1ml/ratto)