

FARMACOLOGIA

dal greco *pharmacon* (rimedio, veleno)

E' la scienza sperimentale che studia tutte le modificazioni indotte negli organismi viventi dai farmaci, che, impiegati nella pratica medica, servono per curare; da ciò scaturisce che il

FARMACO (o rimedio)

E' qualsiasi molecola in grado di interferire con i processi vitali di un organismo.

Farmacognosia: studio della provenienza ed identificazione dei farmaci



TOSSICOLOGIA

SCIENZA CHE STUDIA GLI EFFETTI INDESIDERATI DEGLI AGENTI CHIMICI, FISICI E BIOLOGICI SUGLI ORGANISMI VIVENTI

- GENERALE:

studia i principi generali secondo i quali gli agenti chimici, fisici e biologici, in particolari condizioni, sono capaci di interagire o danneggiare in maniera reversibile o irreversibile gli organismi viventi.

- SPECIALE:

classifica sistematicamente le diverse sostanze responsabili di effetti tossici.

TOSSICOLOGIA DEGLI ALIMENTI

Sostanze tossiche presenti negli alimenti.

Residui di xenobiotici negli alimenti di origine animale e rischi per il consumatore.

Studi sperimentali per la valutazione del rischio da residui. Terminologia.

Disposizioni legislative riguardanti l'igiene e la sicurezza degli alimenti.

AREE DELLA TOSSICOLOGIA

TOSSICOLOGIA CLINICA : Tossicodinamica – Tossicocinetica – Diagnosi
– Sintomatologia - Trattamento

TOSSICOLOGIA FORENSE: Aspetti medico-legali

TOSSICOLOGIA AMBIENTALE: Inquinamento di aria, acqua e suolo

TOSSICOLOGIA ALIMENTARE (T. nutrizionale - T. da residui)

Principi tossici presenti negli alimenti

TOSSICOLOGIA DA FARMACI

TOSSICOLOGIA DA STUPEFACENTI

TOSSICOLOGIA INDUSTRIALE O OCCUPAZIONALE

TOSSICOLOGIA DESCRITTIVA O SPERIMENTALE (prove di tossicità)

TOSSICOLOGIA BELLICA

TOSSICOLOGIA NORMATIVA O REGOLATORIA (valutazione del rischio)

TERMINOLOGIA

Tossico = veleno

Tossina = veleno di origine biologica

**Tossicosi = stato patologico indotto
dall'esposizione a un veleno**

**Dosaggio = quantità di tossico per unità di peso
dell'animale**

Dose = quantità di tossico assunta dall'animale

NATURA E PROVENIENZA DEI FARMACI

- **Naturali** : sono di origine vegetale, animale o minerale, con una struttura chimica presente in natura. Li dividiamo in organizzati (hanno una struttura chimica ben definita) e non organizzati.
- **Sintetici**: sono ottenuti in laboratorio per via chimica. A volte hanno anche provenienze naturali come la penicillina che proviene da muffe, ma attualmente è sintetizzata in laboratorio perché ormai nota la struttura chimica.

L'AZIONE DEI FARMACI PUO' ESSERE DI TIPO:

- **Protoplasmatica** : agiscono indifferentemente su tutte le cellule con cui vengono a contatto (veleni generali del protoplasma).
Es. fenolo = disinfettante
- **Selettiva** : agiscono specificamente su un tessuto e solo su quello
(es. vasopressina agisce sul tubulo renale per il riassorbimento di Na^+ e H_2O)

VIE DI SOMMINISTRAZIONE

NATURALI



- ORALE
- CUTANEA
- POLMONARE
- RETTALE
- MAMMARIA
- CONGIUNTIVALE

ARTIFICIALI



- ENDOVENOSA
- INTRAMUSCOLARE
- SOTTOCUTANEA
- INTRAPERITONEALE
- EPIDURALE
- INTRARACHIDEA
- INTRACAARDIACA
- INTRARTICOLARE
- INTRAMIDOLLARE
- INTRARTERIOSA

Vie parenterali: al di fuori del tratto gastroenterico; quando non c'è un orifizio naturale attraverso il quale introdurre il farmaco

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE

- Legge di azione di massa
- Equazione di Henderson-Hasselbach
- Fase farmaceutica (disintegrazione e dissoluzione)
- Area della superficie di assorbimento
- Velocità del flusso ematico
- Resistenza al pH gastrico, agli enzimi dello stomaco, dell'intestino e della flora intestinale
- Trasporto specializzato
- Circolo enteroepatico
- Effetto di primo passaggio

ASSORBIMENTO POLMONARE (gas, vapori e liquidi volatili)

- ❖ Cellule epiteliali degli alveoli ed endotelio dei capillari ampiamente fenestrati
- ❖ Flusso ematico elevato
- ❖ Coefficiente di ripartizione liquido/gas



Rapporto di solubilità sangue/gas (etilene)



Assorbimento con maggiore velocità di circolo ematico



Rapporto di solubilità sangue/gas (cloroformio)



Assorbimento con maggiore frequenza e profondità del respiro

FATTORI CHE CONDIZIONANO L'ASSORBIMENTO DI UN FARMACO

Caratteristiche del farmaco: massa molecolare, stato fisico, carica, stabilità, solubilità....

Proprietà dell'organismo: morfologia e dimensioni della superficie assorbente, perfusione dell'area assorbente, specie, razza, età, stato nutrizionale, stato di salute.....

Caratteristiche dell'esposizione: dose, via di somministrazione, durata del contatto con la superficie assorbente....

Fattori esogeni: formulazione, interazione con altre sostanze, condizioni fisiche (es. temperatura).....

ASSORBIMENTO DEI FARMACI

- **esterno:** dall'ambiente esterno al torrente circolatorio (somministrazione)
- **interno:** dal torrente circolatorio all'interno della cellula

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

-

Dipendenti dal farmaco: stato fisico e solubilità

- **Natura delle superfici assorbenti:** un farmaco che è a contatto con una superficie assorbente ricca di vasi sanguigni è più velocemente assorbito.
La presenza di muco e infiammazioni non permette l'assorbimento del farmaco in modo sistemico. E' diverso se si somministra in modo localizzato.

- **Modificazioni**

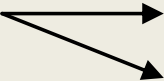
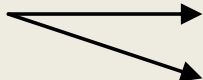
MODIFICAZIONI

-Prima dell'assorbimento: a livello orale, dove alcuni enzimi influenzano il grado di assorbimento.

-Dopo l'assorbimento: ossidazione, riduzione, saponificazione, demetilazione, desaminazione ossidativa, acetilazione, metilazione, aminazione, coniugazione

-Dopo l'eliminazione: ad esempio l'urotropina a livello vescicale libera aldeide formica che ha un'azione disinfettante e non irritante per l'ambiente anaerobico. Tutto ciò dipende dall'acidità o dalla basicità dell'urina.

ELIMINAZIONE

- **Rene**  filtrazione glomerulare
escrezione tubulare
- **Apparato digerente**  saliva: alogeni (Cloro, Fluoro)
bile (circolo enteroepatico)
- **Polmone**  gas
- **Cute**  sudore
- **Apparato mammario:** attenzione per il consumatore di latte e derivati e per il cucciolo durante la lattazione.

ACCUMULO DEI FARMACI (quando il farmaco non si elimina)

Ogni farmaco deve essere dosato.

- Dose attacco: quantità massima che deve essere somministrata per ottenere un effetto immediato.**
- Dose di mantenimento: rappresenta $1/3$ - $1/4$ della dose di attacco, somministrata dopo quest'ultima e dopo aver raggiunto una regolarizzazione dell'evento da curare. Serve per evitare problemi di accumulo che porterebbero ad effetti indesiderati.**
- Accumulo dinamico: il farmaco dopo essere stato biotrasformato all'interno dell'organismo subisce una dinamizzazione (smascheramento di gruppi reattivi) necessaria per esplicare la sua funzione.**

FATTORI CHE MODIFICANO L'AZIONE DEI FARMACI

Specie animale

Razza (es. tiobarbiturici nei purosangue, antistaminici nel mulo)

Età: effetto differente di un farmaco nel neonato dove vi è mancanza di alcuni enzimi necessari per metabolizzare il farmaco (corredo enzimatico non completo) e nell'anziano dove alcuni di questi enzimi sono inattivati.

Peso corporeo: ad ogni sua variazione, varia anche la dose da somministrare

Sesso : per l'influenza di alcuni ormoni

Alimentazione: se l'animale è a stomaco pieno o vuoto

Stato di deperimento: quanto più è debole l'animale tanto più è difficile che il farmaco esplichi un'azione completa

Sensibilità individuale: eccesso o difetto

ECCESSO: idiosincrasia – anafilassi

Idiosincrasia: si ha un eccesso d'azione del farmaco già dalla I somministrazione per la presenza di determinati anticorpi formatisi durante la vita fetale.

Si ripete ad ogni somministrazione e non si trasferisce per via umorale.

Anafilassi: si ha un eccesso d'azione del farmaco che si manifesta sotto forma di shock anafilattico dopo la II somministrazione (scatenante). La I somministrazione agisce da sensibilizzante per la formazione degli anticorpi. Reazione antigene-anticorpo. Si trasferisce per via umorale.

DIFETTO: resistenza

DOSE

La tossicità di una sostanza viene espressa in base alle dosi che sono in grado di determinare un effetto indesiderato nell'animale

DMT (Dose Massima Tollerata): è definita anche “dose soglia” ed è la quantità più alta di composto tossico che non determina effetti rilevabili clinicamente

MDT (Minima Dose Tossica): è la più bassa dose in grado di determinare un effetto tossico, ma non letale (per alcuni AA è questa la dose soglia)

DML (Dose Minima Letale): è la dose più bassa in grado di determinare la morte dell'animale

DL (Dose Letale): è la dose in grado di determinare la morte dell'animale, per convenzione, entro 24 ore dall'esposizione.

DL50 (Dose Letale 50): è la dose in grado di provocare la morte nel 50% degli animali trattati una sola volta

Nell'indicare la DL50 deve essere specificata anche la via di somministrazione, la specie animale ed eventualmente anche la razza e il sesso.

La DL50 è indicativa della sola tossicità acuta e riferita all'effetto letale. Non dà indicazioni sugli effetti a lungo termine, per esposizioni ripetute, né su eventuali effetti mutageni, cancerogeni o Teratogeni.

Per le sostanze gassose assunte per via inalatoria si parla di CL50 (Concentrazione Letale 50) per la quale occorre specificare anche il tempo di esposizione.

CLASSIFICAZIONE DELLE SOSTANZE TOSSICHE
IN BASE ALLA DL50
DL50 NEL RATTO (mg/kg)

Classe	Via orale	Via cutanea
Ia estremamente tossiche	fino a 5	fino a 10
Ib altamente tossiche	da 5 a 50	da 10 a 100
II moderatamente tossiche	da 50 a 500	da 100 a 1000
III leggermente tossiche	più di 500	più di 1000

TOSSICITA' ACUTA

L'EFFETTO INSORGE NELL'ORGANISMO ANIMALE IN SEGUITO ALLA ESPOSIZIONE AD UNA SOLA DOSE DI AGENTE TOSSICO O A PIU' DOSI RIPETUTE IN UN TEMPO NON SUPERIORE ALLE 24 ORE (secondi, minuti o ore, ma non più di 24).

Spesso la dose è unica e alta, oppure il tossico è molto potente.

L'esposizione per via inalatoria viene definita acuta quando si

protrae per un tempo abbastanza breve (max 4-6 ore)

TOSSICITA' CRONICA

L'EFFETTO INSORGE NELL'ORGANISMO ANIMALE IN SEGUITO ALLA ESPOSIZIONE AD UN AGENTE TOSSICO PER TEMPI PROLUNGATI (mesi ed anni).

In genere le dosi sono molto basse o comunque insufficienti a determinare danni se assunte in una sola volta.

A seconda della durata, l'assunzione ripetuta può determinare una tossicità che si distingue in:



SUBACUTA
(fino a 30 giorni)



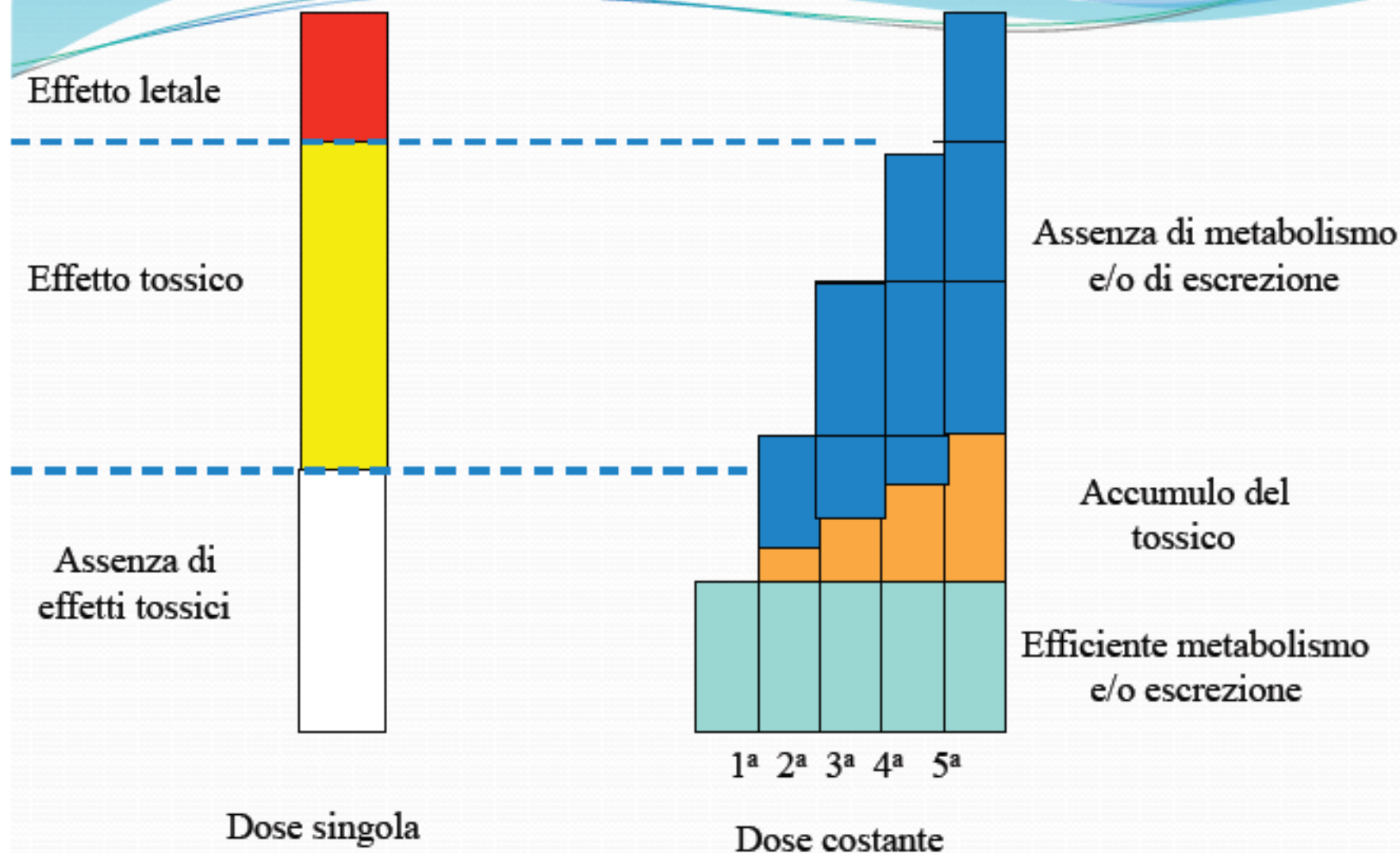
SUBCRONICA
(da 1 a 3 mesi)



CRONICA
(oltre 3 mesi)

Tossicità acuta

Tossicità cronica



Tipi di risposta in seguito alla somministrazione acuta o cronica di una sostanza

Fattori che possono influenzare le proprietà tossiche di una sostanza

Fattori relativi all'agente tossico	Caratteristiche chimico-fisiche, purezza, veicolo
Fattori relativi all'esposizione	Dose, via di introduzione, durata dell'assunzione, frequenza delle assunzioni, concentrazione nell'organo bersaglio
Fattori relativi al soggetto	Specie, razza, sesso, età, corredo genetico individuale, stato di salute, stato nutrizionale e ormonale
Fattori ambientali	Temperatura, umidità, ecc.
Interazioni chimiche	

FATTORI CHE INFLUENZANO LA TOSSICITA'

VIA DI ESPOSIZIONE

La tossicità degli xenobiotici può variare in base alla diversa via di esposizione. In genere le vie parenterali (in particolare la iv), anche se meno frequenti nelle intossicazioni, determinano una tossicità più elevata e una insorgenza più rapida rispetto alla via orale, cutanea o mucosa.

La coniina (curarico contenuto nella cicuta) è ugualmente tossica sia per via orale sia per via parenterale.

Il piretro e le piretrine sono praticamente atossici se assunti per via orale, mentre danno fenomeni di tossicità per via parenterale

Per via orale la tossicità può essere modulata dall'effetto di 1° passaggio

FATTORI CHE INFLUENZANO LA TOSSICITA'

SPECIE

Diversa tossicità per differenze anatomo-fisiologiche e biochimiche tra le specie animali (es. carnivori ed erbivori e tra questi ultimi ruminanti e non ruminanti)

Nei RUMINANTI il transito intestinale è più lento e l'assorbimento più incompleto rispetto ai carnivori.

Nel RUMINE lo xenobiotico viene enormemente diluito, inoltre vi possono avvenire reazioni di biotrasformazione che bioattivano o inattivano la sostanza.

Il CAVALLO e i RODITORI non hanno il riflesso del vomito, che invece nel cane e nel gatto ha una funzione protettiva.

La PECORA è particolarmente sensibile all'intossicazione da rame per un deficit di eliminazione biliare.

Il GATTO è molto sensibile ai composti aromatici (FANS, piretroidi, ecc.) per deficit di coniugazione glicuronica.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA TOSSICITA'

RAZZA



I cani di razza Collie sono più sensibili ($DT = 100 \text{ mg/kg}$ contro $> 2000 \text{ mg/kg}$) agli effetti neurotossici dell'ivermectina per mancata espressione della P-glicoproteina (P-gp)

FATTORI CHE INFLUENZANO LA TOSSICITA'

ETA'

I soggetti giovani e quelli anziani sono generalmente più sensibili agli effetti tossici degli xenobiotici per ridotte capacità biotrasformative ed escretive

SESSO

Si conoscono esempi di diversa sensibilità agli effetti tossici di alcune sostanze nei due sessi (femmine di cane e di gatto più sensibili agli organofosforici) per diverse capacità biotrasformative e diverso quadro ormonale

STATO FISIO-PATOLOGICO

In condizioni di replezione gastrica l'animale è più protetto da sostanze tossiche irritanti.

Una dieta ricca di lipidi favorisce l'assorbimento dei tossici liposolubili. Lo stress, l'affaticamento e le situazioni di iperproduzione aumentano la sensibilità agli effetti tossici degli xenobiotici.

Patologie epatiche e renali aumentano la tossicità degli xenobiotici.

COMBINAZIONE TRA PIU' FARMACI

- **Indifferenza:** i farmaci non interferiscono tra loro
- **Antagonismo:** due farmaci competono per lo stesso sito attivo.

Può essere: diretto - indiretto - unilaterale – bilaterale

- **Sinergismo:** combinazione di più farmaci per potenziare il loro effetto molecolare antibatterico (migliora l'azione del singolo farmaco).

VEICOLO

Ogni farmaco in soluzione deve essere somministrato con il veicolo appropriato.

Effetti di interazione

Sommazione	L'effetto combinato di due composti è uguale alla somma dell'effetto di ciascuna singola sostanza (organofosforici)
Sinergismo	L'effetto combinato di due composti è maggiore della somma degli effetti dei singoli agenti (etanolo e tetracloruro di carbonio)
Potenziamento	Una sostanza di per sé non tossica aumenta gli effetti tossici di un'altra (propanolo e tetracloruro di carbonio)
Antagonismo	Antagonismo funzionale: barbiturici e noradrenalina Antagonismo chimico: dimercaprol e metalli pesanti Antagonismo farmacocinetico: barbiturici (induzione enzimatica) Antagonismo recettoriale: morfina e naloxone

CLASSIFICAZIONE DEGLI AGENTI TOSSICI

ORGANO BERSAGLIO (fegato, rene, SNC, sistema ematopoietico, ecc.)

USO (pesticida, solvente, additivo alimentare, ecc.)

ORIGINE (animale, vegetale, ecc.)

EFFETTO (cancerogeno, mutageno, epatotossico, ecc.)

STATO FISICO (gas, liquido, solido, ecc.)

TIPO DI ETICHETTA (esplosivo, infiammabile, ecc.)

STRUTTURA CHIMICA (amina aromatica, idrocarburo, acido, solfuro, ecc.)

POTENZIALE TOSSICITA' (estremamente tossico, debolmente tossico, ecc.)

MECCANISMO D'AZIONE (inibitore delle colinesterasi, inibitore della citocromossidasi, metaemoglobinizzante, ecc.)

MECCANISMI DI TOSSICITA'

GENERALI

Interferenza con le normali interazioni ligando-recettore

Interferenza con le funzioni di membrana

Interferenza con la produzione cellulare di energia

Legame alle biomolecole

Alterazione dell'omeostasi del calcio

Perdita di cellule specifiche

Alterazioni genetiche non letali di cellule somatiche

MECCANISMI DI TOSSICITA'

SPECIFICI

Danno chimico

Alterazione delle funzioni cellulari membrana-dipendenti

Sostanze corrosive e caustiche

Acidi, basi, fenoli, aldeidi, alcoli, distillati del petrolio, sali di metalli pesanti

Cute, occhi, prime vie respiratorie, cavità orale

Necrosi di cellule epiteliali

Ridotto apporto energetico a cellule con elevata attività metabolica o ridotto flusso sanguigno

Cellule dei tubuli renali, epatociti, midollo osseo, epitelio intestinale

Inattivazione o inibizione competitiva di enzimi

Struttura simile al substrato e blocco di attività enzimatiche

Acido ossalico (succinico-deidrogenasi), fluoroacetato (aconitasi), organofosforici e carbamati (acetilcolinesterasi), cianuri (citocromoossidasi)

Interferenza con il metabolismo ed alcune sintesi

Disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa

Inibizione della fosforilazione ossidativa

Inibizione della sintesi proteica e degli acidi nucleici

Interferenza con la mobilizzazione lipidica

Effetti sul sistema nervoso

Funzionali

Convulsioni

Alterata permeabilità della membrana agli ioni

Inibizione di enzimi

Lesionali

Necrosi neuronale diretta o indiretta

Demielinizzazione

Alterata trasmissione assonica e sinaptica

Danni ematici e vascolari

Ipoplasia o aplasia delle cellule ematiche

Ridotta sintesi di emoglobina, metaemoglobina, carbossiemoglobina

Coagulopatie

Azione simile a sostanze endogene con effetti ormonali

PCB, diossine, micotossine, piante, additivi alimentari

Azione immunosoppressiva

Metalli pesanti, diossine, micotossine

Effetti teratogeni

Morfologici - Funzionali

Effetti cancerogeni

Iniziatori - Promotori

CLASSIFICAZIONE DEGLI EFFETTI TOSSICI

Sito d'azione:

Locali (caustici, corrosivi, irritanti)

distruzione cellulare localizzata

Sistemici (assorbimento e distribuzione)

Durata:

Reversibili (scompaiono dopo l'esposizione)

Irreversibili (permangono o aumentano dopo l'esposizione)

Tempo di latenza:

Immediati (cianuro)

Ritardati (sostanze cancerogene)

Modificazioni:

Morfologiche

Funzionali

Reazioni allergiche e idiosincrasiche

Reazioni di fotosensibilizzazione (fototossicità e fotoallergia)

TOSSICO

Tratto
gastro-intestinale

Polmoni

Cute e
annessi

STOMACO

INTESTINO

SANGUE

Fluidi
extracellulari

Ossa

Grasso

**Tessuti
molli**

FEGATO

BILE

RENI

POLMONI

**STRUTTURE
SECRETORIE**

feci

urine

aria
espirata

secrezioni

latte

 Vie di escrezione

 Siti di deposito

RADICALI LIBERI

Le sostanze tossiche che contraggono un legame covalente con le macromolecole dell'organismo (DNA, RNA, proteine....) sono rappresentate da **metaboliti ad alta reattività biologica**, identificati con gli iniziatori di diversi danni cellulari (stress ossidativo, necrosi, mutazioni, cancerogenesi, morte cellulare).

RADICALI LIBERI

Molecole o frammenti di molecole che hanno uno o più elettroni spaiati negli orbitali esterni

Sottraggono elettroni ad altre molecole

MOLECOLE
BERSAGLIO:

Acidi nucleici
Proteine
Membrane biologiche

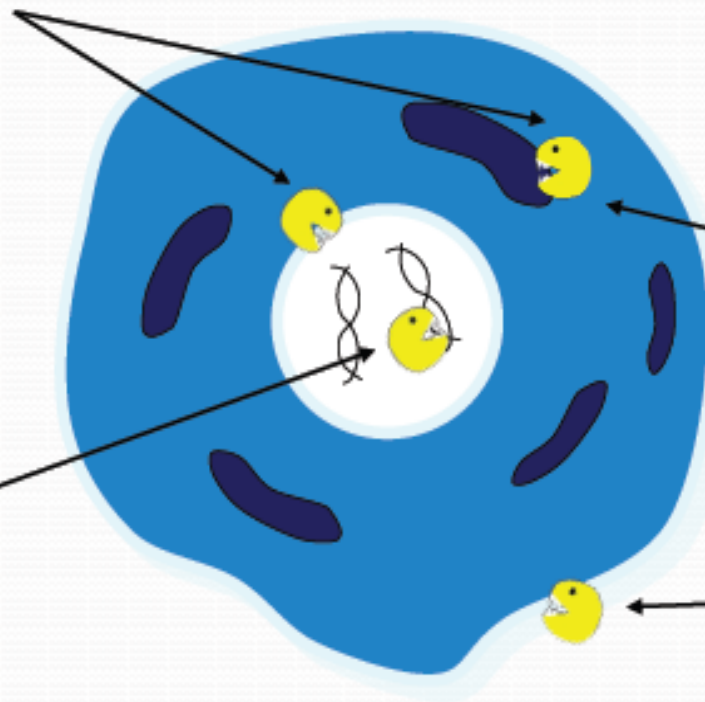


STRESS OSSIDATIVO

Il danno dei radicali liberi

L'attacco alla membrana cellulare porta a patologie degenerative: arteriosclerosi, artrosi, patologie infiammatorie croniche. L'attacco al DNA può favorire la nascita di tumori maligni.

- **RADICALI LIBERI**



- **Danno al DNA**

- **Danno ai mitocondri**

- **Danno alla membrana cellulare**

RADICALI LIBERI E SISTEMI ANTIOSSIDANTI

Qualunque sia la genesi, i radicali liberi sono responsabili di una serie di gravi alterazioni a carico di lipidi, proteine ed acidi nucleici, che possono determinare la morte cellulare o l'avvio di patologie neoplastiche

$X \bullet +$ **LIPIDI** $\longrightarrow$ perossidazione lipidica
(danni alle membrane)

$X \bullet +$ **PROTEINE** $\longrightarrow$ ossidazione di gruppi – SH,
inattivazione di enzimi, ecc

$X \bullet +$ **DNA** $\longrightarrow$ mutazioni,
processi neoplastici

La produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) è rigidamente controllata da sistemi antiossidanti, di natura enzimatica e non enzimatica.

Antiossidanti endogeni:

- superossidodismutasi
- catalasi
- glutathione

Superata una certa soglia è necessario un apporto esterno di antiossidanti

Antiossidanti esogeni:

- ✓ pigmenti vegetali (polifenoli, bioflavonoidi)
- ✓ vitamine (vit.C, vit.E, betacaroteni)
- ✓ micronutrienti ed enzimi (selenio, rame, zinco, glutathione, coenzima Q10, melatonina, ecc)

CRITERI PER LA DIAGNOSI TOSSICOLOGICA

1. ANAMNESI

2. SINTOMI CLINICI

3. INDAGINI POSTMORTEM

4. ANALISI CHIMICHE

5. TEST SUGLI ANIMALI DA LABORATORIO

Valutazione del paziente e dei sintomi della malattia per determinarne la causa

Anamnesi

Finalità:

determinare la natura del tossico

determinare grado e tempo di esposizione

Stima dell'esposizione

sovrastimare al fine di ridurre le probabilità di verificarsi di quadri clinici inattesi

riferirsi a banche dati per determinare i segni clinici attesi

contattare il centro antiveleni

ANAMNESI TOSSICOLOGICA

Anamnesi negativa:

nessun contatto recente con sostanze potenzialmente tossiche

Anamnesi muta:

non ci sono dati anamnestici

Anamnesi positiva generica:

sicuro contatto con una o più sostanze chimiche non identificate o di cui non si conosce la tossicità

Anamnesi positiva specifica:

sicuro contatto con una sostanza chimica identificata, di tossicità nota

ESAME CLINICO

Valutazione dello stato del paziente

Determinare altre possibili eziologie

Traumi

Infezioni SNC

Trattamenti farmacologici intercorrenti

Valutazione di riflessi (importante per la
decontaminazione gastrica)

Categorizzare in una delle sindromi tossiche

Scheda Anamnestica

Data:

Luogo:

Proprietario

Nome e Cognome:

Indirizzo:

Telefono:

Veterinario/Ambulatorio

Nome e Cognome:

Indirizzo:

Telefono:

Identificazione dell'animale

Specie: Razza:

Sesso:

Età:

Peso:

Microchip/Tatuaggio:

Anamnesi

Luogo in cui vive l'animale:

Luoghi frequentati di recente dall'animale:

Ultimo pasto (data, ora e composizione):

Patologie pregresse:

Trattamenti farmacologici in corso:

Stato vaccinale:

Recenti trattamenti ambientali (derattizzazioni, disinfestazioni, disinfezioni, ecc.):

Sostanze chimiche (farmaci, fitosanitari, detergenti ecc.) presenti nei luoghi frequentati dall'animale:

Numero di animali esposti:

intossicati:

morti:

Sintomatologia

Sintomi:

Lesioni:

Periodo di tempo intercorso tra l'assunzione della sostanza e la comparsa dei sintomi:

Periodo di tempo intercorso tra la comparsa dei sintomi e il decesso dell'animale:

Farmaci somministrati e risposta del paziente:

Diagnosi di sospetto:

Prelievi effettuati in vita:

Prelievi autoptici:

Esche:

Altro:

Farmacodinamica

E' la branca della farmacologia che studia, negli organismi viventi (in vivo), gli effetti biochimici e biologici dei farmaci, oltre il modo con il quale questi effetti si realizzano, ma anche i rapporti tra l'attività dei farmaci e la loro struttura chimica; in altri termini, è quello che il farmaco fa all'organismo, mentre la farmacocinetica è quello che l'organismo fa al farmaco, attraverso i meccanismi che la regolano.

INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE

La variazione prodotta da un farmaco (l'azione del farmaco) deriva dall'interazione fra il farmaco e una struttura (di una cellula o di un tessuto) detta recettore.

Poiché i farmaci esercitano la loro azione in quantità ridotte, ciò lascia prevedere l'uguale esigua quantità di tali strutture recettoriali, di cui, per poterne dimostrare l'esistenza, bisogna ricorrere all'affinità ed alla specificità della loro interazione con particolari molecole.

FARMACODINAMICA

- Gli **effetti terapeutici e tossici** dei farmaci traggono origine dalla loro **interazione** con macromolecole specifiche presenti nell'organismo, in modo da alterarne le proprietà biochimiche e biofisiche
- Si definisce **RECETTORE** il componente di una cellula che interagisce con **molecole endogene** (neurotrasmettitori, ormoni, citochine) o con i **farmaci** dando inizio alla catena di eventi che porta agli effetti fisiologici o farmacologici osservati

FARMACODINAMICA

- Le interazioni tra i farmaci e i recettori richiedono la formazione di legami chimici: la maggior parte dei quali sono legami elettrostatici e ponti idrogeno, ma anche interazioni deboli come le forze di van der Waals

FARMACODINAMICA

- Un principio fondamentale della Farmacodinamica è che i farmaci possono solo **modificare** i processi biochimici e fisiologici dell'organismo:

I FARMACI NON CREANO EFFETTI DAL NULLA

I RECETTORI

- In Farmacologia si definisce **RECETTORE** qualsiasi molecola biologica a cui può legarsi un farmaco producendo una risposta farmacologica. Quindi, gli enzimi e le proteine strutturali possono essere recettori farmacologici, così come anche gli acidi nucleici DNA o RNA.
- Si distinguono in **4 gruppi** principali:
 1. Canali ionici
 2. Recettori accoppiati a proteine G
 3. Recettori ad attività chinastica (enzimi che fosforilano)
 4. Recettori intracellulari (recettori nucleari, enzimi e proteine strutturali)

La classificazione dei recettori dipende dal tipo di farmaco che interagisce con essi e dagli effetti che tali azioni determinano.

Azione del farmaco: interazione farmaco-recettore

Effetti del farmaco: gli effetti successivi a tale interazione.

L'interazione F-R implica che:

F-R si plasmano complementariamente l'uno con l'altro. L'attrazione si commisura con l'instaurarsi di vari tipi di legami chimici, di solito deboli (legami ionici, idrogeno, forze di Van der Waals) reversibili. Se l'interazione fosse irreversibile si avrebbe una durata d'azione lunghissima, che produrrebbe effetti tossici.

Riassumendo:

l'interazione farmaco-recettore dà la risposta farmacologica considerata proporzionale al numero di recettori occupati dal farmaco e con un livello massimale di risposta che corrisponde alla saturazione di tutti i recettori.

Antagonista competitivo: è un effetto reversibile se viene incrementata la dose dell'agonista.

Esempi: atropina → attività anti-muscarinica
propranololo → blocca gli effetti β -adrenergici
difenidramina → antistaminico anti H1
spironolattone → antagonista dell'aldosterone.

Antagonista non competitivo: Impedisce all'agonista di produrre i suoi effetti su un sito recettoriale.

Esempi: fenossibenzamina → α -adrenergico bloccante
composti organo-fosforati → inibitori delle colinesterasi

POTENZA DI UN FARMACO

Viene ricavata in base alla dose da somministrare per provocare un effetto di intensità prefissata. Dipende dall'affinità di un farmaco per i suoi specifici siti recettoriali e dai processi che condizionano la concentrazione del farmaco nella biofase (assorbimento, distribuzione, eliminazione).

La potenza varia con proporzionalità inversa alla dose: più bassa sarà la dose necessaria per produrre gli effetti desiderati (una risposta voluta), minore sono gli effetti tossici, maggiore saranno gli effetti farmacologici, più potente è il farmaco.

Più alta è la dose di farmaco somministrata, minore è l'effetto farmacologico, maggiore è l'effetto tossico.

La potenza è minore o maggiore se dobbiamo utilizzare una dose d'attacco o una dose di mantenimento, o se la malattia è nello stato acuto o cronico.

SICUREZZA DI UN FARMACO

Tutte le sostanze sono veleni poiché nessuna sostanza è priva di proprietà nocive. E' solo la dose che qualifica una data sostanza come veleno

“ Tutte le sostanze sono veleni, non ne esiste una che non sia un veleno. E' la dose che differenzia un veleno da un rimedio”



Philippus Aureolus Theophrastus
Bombastus von Hohenheim detto
Paracelsus o Paracelso (1493 –1541)

La tossicità è funzione della concentrazione

Indice terapeutico

Ogni farmaco possiede due curve dose-risposta quantali: una riferita al suo effetto terapeutico e una per gli effetti tossici.

La sicurezza di un farmaco può essere accertata instaurando un rapporto tra la dose in grado di produrre effetti tossici e quella necessaria per determinare gli effetti desiderati: indice terapeutico = $\frac{\text{DL 50}}{\text{DE 50}}$

DE 50 : dose di farmaco necessaria a produrre un determinato effetto nel 50 % degli animali (media)

DL 50 : dose di farmaco necessaria a produrre la morte del 50 % degli animali (media); viene utilizzata negli studi sulla tossicità letale.

AZIONI NON ATTRIBUIBILI AD INTERAZIONI SU RECETTORI

Alcuni farmaci agiscono senza combinarsi con recettori specifici, esplicando un'azione che dipende fondamentalmente dalle loro proprietà fisico-chimiche :

- anestetici inalatori -diuretici osmotici -purganti salini
- antisettici -antiacidi -acidificanti -alcalinizzanti

Tutti questi farmaci, però, sono efficaci a concentrazioni piuttosto elevate perché la loro azione su particolari sistemi biologici dipende dalla loro reale presenza in quel distretto.

Antagonismo chimico

Si ha quando l'antagonista interagisce direttamente con l'agonista che perde la sua capacità di essere attivo (antagonismo per neutralizzazione), come avviene nel caso dell'eparina (fortemente acida) con la protamina (fortemente basica) e nel trattamento degli avvelenamenti da metalli pesanti, dove gli antagonisti (agenti chelanti) formano complessi di coordinazione con i metalli pesanti distogliendoli dal legame con alcuni ligandi tissutali (soprattutto gruppi sulfidrilici).

Esempi : - Edetato di calcio bisodico per il Pb
- Di-penicillamina per il Cu
- Dimercaprolo (BAL) per As-Hg-Au...

Tossicodinamica

E' lo studio del meccanismo con cui una sostanza tossica interferisce con i normali processi fisiologici e biochimici dell'organismo e costituisce la base di partenza per l'approccio ai problemi connessi alla valutazione clinica ed alla tipologia di intervento terapeutico da attuare nelle intossicazioni.

MECCANISMI GENERALI

- Molti tossici (xenobiotici) interferiscono con le normali interazioni ligando-recettore, comportandosi da agonisti (mimandone la risposta) o da antagonisti (bloccando la risposta).
- Interagendo con le membrane cellulari, possono provocare l'interruzione del flusso di ioni (DDT interferisce con la chiusura dei canali Na^+) o provocare alterazione dell'omeostasi del Ca^{++} . L'interessamento delle membrane lisosomiali e mitocondriali provoca alterazioni del metabolismo cellulare).
- Bloccando i processi produttori di ATP, causano interferenze con i processi di produzione di energia cellulare.
- Alcuni tossici si legano, covalentemente, a bersagli molecolari (proteine enzimatiche e strutturali, gruppi sulfidrilici, lipidi, acidi nucleici).
- Interferenza con cellule specializzate (c. epatiche produttrici di fattori della coagulazione).

MECCANISMI SPECIFICI

- Danno chimico: modificazione delle funzioni cellulari membrana-dipendenti per contatto con sostanze acide o basiche in grado di alterare proteine e lipidi.
Necrosi di cellule epiteliali ad elevata attività metabolica e moltiplicativa, per ridotto apporto energetico.
- Inattivazione o inibizione competitiva di enzimi con alterazione della conformazione spaziale e della struttura terziaria o quaternaria.
- Interferenza con il metabolismo ed alcuni processi di sintesi (disaccoppiamento ed inibizione della fosforilazione ossidativa, inibizione della sintesi proteica e degli acidi nucleici, interferenza con la mobilizzazione lipidica).
- Effetti funzionali sul sistema nervoso (stricnina, ipereccitabilità per blocco di neurotrasmettitori inibitori; DDT e piretrine, alterazioni della permeabilità agli ioni; organofosforici, inibizione di enzimi indispensabili alla trasmissione sinaptica).
- Lesioni al SNC o al SNP: necrosi neuronale diretta per alterata sintesi proteica (organomercuriali) o indiretta se causata da anossia (CO e cianuri).
- Danni ematici e vascolari: ipoplasia e aplasia cellulare per danno al midollo osseo; anemia per interessamento dell'emoglobina; coagulopatie con emorragie spontanee (rodenticidi anticoagulanti).
- Azione simil-sostanze endogene con effetti ormonali.
- Azione immunosoppressiva
- Azione teratogena
- Azione cancerogena.

EFFETTI TOSSICI

Estremamente variabili a causa della struttura varia degli agenti tossici, dell'organo colpito e del meccanismo d'azione:

In base al sito d'azione:

- locali (sostanza caustiche nel tratto gastroenterico, materiali corrosivi sulla cute, gas e vapori irritanti nell'apparato respiratorio) e
- sistemici (dopo assorbimento e distribuzione nell'organismo ed accumulo nell'organo bersaglio).

In base alla durata:

- reversibili (scompaiono quando cessa l'esposizione alla sostanza) ed
- irreversibili (neoplasie, mutazioni, lesioni neuronali, cirrosi epatica).

In base al tempo di latenza:

- immediati (rapidamente e dopo una singola esposizione → cianuri) e
- ritardati (dopo un lungo periodo di tempo dall'esposizione iniziale → cancerogeni, anemia aplastica provocata dal CAF).

A seconda delle modificazioni indotte:

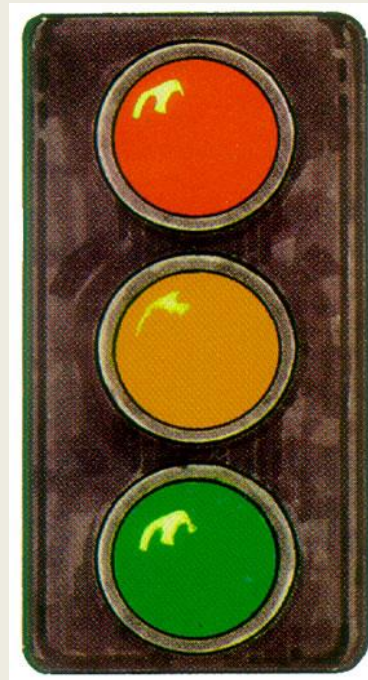
- morfologiche (alterazioni macro e microscopiche a carico di un organo, in genere irreversibili).
- funzionali (alterazione della funzionalità di un organo, in genere reversibili).
- biochimiche (quando l'effetto tossico non è correlato a modificazioni morfologiche).

DEFINIZIONE DI RESIDUO

Qualsiasi sostanza chimica estranea alla normale composizione della derrata e potenzialmente in grado di causare degli effetti negativi diretti o indiretti sulla salute del consumatore.

Categorie di residuo

1. Sostanze il cui impiego negli animali è vietato (LA)
2. Contaminanti (di origine naturale o industriale) (LMT)
3. Sostanze il cui impiego negli animali è consentito (LMR)



Valutazione del rischio da residui

La legge 283/1962 non consente la presenza di residui in nessun alimento messo in commercio. Negli ultimi anni si è però dimostrato che possono essere tollerate piccole quantità di residui non nocive.

Alcune sostanze devono comunque essere assenti. Sia per i fitofarmaci (tutto ciò che protegge le derrate alimentari) che per i farmaci è necessario il calcolo dei limiti massimi.

Per determinare i limiti massimi bisogna conoscere perfettamente gli effetti del tossico (profilo tossicologico); per effettuare la sperimentazione si sceglie l'effetto (nel caso in cui siano molti) che compare al dosaggio inferiore (minima dose tossica).

Si somministrano quindi dosi scalari; il test va fatto su almeno 2 specie, una delle quali non deve essere un roditore (es.: cane o coniglio). La sperimentazione dura 90 gg. Si valuta il p.c. medio nei 90 gg e la dose assunta mediamente. Si calcola il NOAEL (no observed adverse effect level), ovvero la concentrazione dello xenobiotico nella dieta (mg/Kg dieta). A questo punto si calcola l'ADI (acceptable daily intake) sapendo quanto cibo viene consumato mediamente.

Dal 1992 è attivo il CVMP (Committee for Veterinary Medicinal Products) che si occupa delle valutazioni dei farmaci veterinari stabilendo, se del caso, degli appropriati Limiti Massimi Residuali (L.M.R.)

Il risultato delle suddette valutazioni costituisce di fatto il Reg. (CE) n. 2377/90 che suddivide i farmaci veterinari in 4 allegati :

- 1. allegati I e III comprendenti i principi attivi per i quali sono stati fissati L.M.R. rispettivamente definitivi e provvisori
- 2. allegato II per i principi attivi per i quali non è necessario stabilire L.M.R. (es.: Monensin)
- 3. allegato IV per i principi attivi per i quali non è possibile stabilire L.M.R. in quanto non esiste una quantità di residuo “safe” (tra questi ricordiamo il cloramfenicolo, i nitrofuranici, la clorpromazina).

La vigente legislazione sul farmaco veterinario (DLgs 193/2006) autorizza l’uso di farmaci in deroga a condizione che i principi attivi in questione siano inclusi negli allegati I o III del Reg. CE n. 2377/90

Tempo di attesa o sospensione: è il tempo tra l’ultima somministrazione ed il momento in cui la concentrazione scende sino a raggiungere la concentrazione massima tollerata.