

FARMACOLOGIA DEGLI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI: DALLE MOLECOLE CLASSICHE ALLO SVILUPPO DI FARMACI SELETTIVI

ROSANGELA ODORE, DVM, PhD - PAOLA BADINO, BSc, PhD - GIOVANNI RE, DVM, PhD, Dip ECVPT
 Dipartimento di Patologia Animale, Sezione Farmacologia e Tossicologia Veterinaria, Università degli Studi di Torino,
 via L. da Vinci 44, 10095, Grugliasco (TO)

Riassunto

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano una delle classi di farmaci più utilizzate nella pratica veterinaria. Uno dei principali limiti al loro utilizzo è però rappresentato dalla comparsa di effetti collaterali, in particolare a carico del tratto gastroenterico. Per questo motivo, negli ultimi anni la ricerca è stata indirizzata alla sintesi di farmaci dotati di potente azione antinfiammatoria e di ridotti effetti collaterali. Tra le molecole di nuova generazione rientrano gli inibitori selettivi della cicloossigenasi 2 (celecoxib, rofecoxib), gli induttori della nitrossido sintasi e i "doppi inibitori" (tepoxalin) che, in virtù del particolare meccanismo d'azione e delle caratteristiche cinetiche, mostrano una significativa riduzione degli effetti collaterali.

Summary

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs in veterinary practice. However one of the major disadvantages to their use is the high incidence of side effects, especially in the gastrointestinal tract. In recent years, many efforts have been made to synthesise drugs with potent pharmacological actions and weak untoward effects. New therapeutic strategies are represented by the administration of selective cyclooxygenase-2 inhibitors (celecoxib, rofecoxib), the activators of nitric oxide synthase and the "dual inhibitor" tepoxalin which shows favorable pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics.

INTRODUZIONE

L'utilizzo di sostanze ad azione antinfiammatoria in terapia risale all'antichità. Già gli antichi Egizi nel 3500 a.C. utilizzavano piante contenenti acido acetilsalicilico per alleviare il dolore, mentre nel V secolo a.C. Ippocrate somministrava il succo ottenuto dalla corteccia di salice quale rimedio per febbri e dolori di varia origine. In Inghilterra, verso la metà del '700, il reverendo Edmund Stone riferiva alla Royal Society il successo degli estratti della corteccia del salice nella cura delle febbri. Nel 1829 Leroux purificò per primo il glucoside salicina dalla corteccia del salice, mentre l'impiego degli antinfiammatori non steroidei (FANS) su larga scala risale al 1875, anno in cui è stato introdotto il salicilato di sodio, da cui successivamente (1899), è stato sintetizzato l'acido acetilsalicilico¹. L'introduzione dei FANS in medicina veterinaria risale al 1895

quando Dunn descrisse l'efficacia della somministrazione di salicilato di sodio in cavalli affetti da febbre reumatica. Da qui inizia la storia moderna dei FANS: nell'ultimo secolo la ricerca farmacologica si è prodigata per giungere alla sintesi di molecole che, rispetto all'acido acetilsalicilico, presentino migliori proprietà farmacologiche e minori effetti collaterali.

CARATTERISTICHE CHIMICHE E CLASSIFICAZIONE

In base alle loro caratteristiche chimiche i FANS vengono tradizionalmente suddivisi in: acidi carbossilici, acidi enolici e derivati del paraminofenolo. Come indicato in Tabella 1, ognuna di queste famiglie comprende a sua volta alcuni sottogruppi. Tuttavia, recentemente, è stata proposta ed utilizzata una classificazione più moderna basata sul meccanismo d'azione di questi farmaci (Tabella 2). Per meglio comprendere questa nuova classificazione è indispensabile chiarire il meccanismo d'azione dei FANS.

¹Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 24/9/2002 ed accettato per pubblicazione dopo revisione il 21/10/2002".

Tabella 1
Classificazione dei FANS in base alle caratteristiche chimiche

ACIDI CARBOSSILICI

Salicilati (acido acetilsalicilico; acetilsalicilato di sodio; acetilsalicilato di lisina)
Acidi propionici (naprossene, ibuprofene, ketoprofene, carprofene)
Acidi acetici (indometacina, diclofenac, sulindac, eltenac)
Acidi antranilici (acido meclofenamico, mefenamico, tolfenamico)
Acidi aminonicotinici (flunixine, clonixine)
Chinoline (cincofene)

ACIDI ACETICI

Ossicami (piroxicam, meloxicam)
Pirazolonici (fenilbutazone, isopirina, dipirone)

DERIVATI DEL PARAMINOFENOLO

Acetaminofene
Acetanilide
Fenacetina

Tabella 2

Classificazione dei FANS in base al meccanismo d'azione

INIBITORI NON SELETTIVI DELLE CICLOOSSIGENASI

SALICILATI (Acido acetilsalicilico, acetilsalicilato di sodio e di lisina)
ACIDI ACETICI (Indometacina, sulindac, diclofenac)
ACIDI ARILPROPIONICI (Ibuprofene, naprossene, ketoprofene)
ACIDI ANTRANILICI (FENAMATI) (Acido meclofenamico)
ACIDI ENOLICI (OSSICAMI) (Piroxicam, meloxicam)
DERIVATI DEL PARAMINOFENOLO (Acetaminofene)
ALCANONI (Nabumetone)

INIBITORI SELETTIVI DELLE CICLOOSSIGENASI-2

FURANONI DIARIL-SOSTITUITI (Rofecoxib)
PIRAZOLI DIARIL-SOSTITUITI (Celecoxib)
ACIDI INDOLO-ACETICI (Etodolac)
SULFONANILIDI (Nimesulide)

DOPLI INIBITORI (CICLOOSSIGENASI E LIPOOSSIGENASI)

Modificata da Jackson e Morrow¹.

MECCANISMO D'AZIONE DEI FANS

Azione antinfiammatoria

La conoscenza del meccanismo d'azione dei FANS risale agli Anni Settanta con la scoperta che le azioni farmacologiche dell'acido acetilsalicilico erano legate all'inibizione della produzione di importanti mediatori del processo flogistico, in particolare le prostaglandine (PGs), mediante l'inibizione dell'enzima cicloossigenasi (COX) che ne catalizza la sintesi². La COX è un'endoperossidasi che promuove la conversione dell'acido arachidonico, un acido grasso a 20 atomi di carbonio presente in forma esterificata nella frazione fosfolipidica della maggior parte delle membrane cellulari, in endoperossidi ciclici intermedi (PGG₂ e PGH₂), trasformati successivamente in prostaglandine (responsabili dei fenomeni vasomotori della fase acuta del processo infiammatorio), prostaciline e trombossani (responsabili dell'aggregazione piastrinica)³. L'acido arachidonico, liberato per attivazione della fosfolipasi A₂ in seguito ad uno stimolo flogogeno, costituisce tuttavia anche il substrato della via lipoossigenasica (Fig. 1). Le li-

poossigenasi (LOX) sono enzimi che convertono l'acido arachidonico in idroperossidi acidi (acidi idroperossieicosatetranoici o HPETE) ulteriormente trasformati in eicosanoidi non ciclici detti leucotrieni⁴. Il leucotriene B₄ è uno dei più potenti fattori chemiotattici ed è responsabile del richiamo di leucociti a livello del focolaio flogistico. I glucocorticoidi devono la loro azione antinfiammatoria all'inibizione indiretta della fosfolipasi A₂. Tale inibizione avviene in seguito all'induzione della sintesi di una proteina, la lipocortina, inibitore suicida della fosfolipasi. Questo meccanismo determina l'inibizione del rilascio di acido arachidonico a partire dai fosfolipidi di membrana⁵.

Negli Anni Novanta sono state identificate almeno due isoforme di COX, definite COX-1 e COX-2, a cui sono state attribuite funzioni differenti⁶. 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. A livello gastrointestinale infatti le PGs svolgono un effetto protettivo attraverso l'inibizione della produzione di acido cloridrico (PGE e PGI₂), aumento della produzione di bicarbonato e di muco, stimolo all'epitelizzazione e controllo di un adeguato flusso ematico locale (PGI₂). A livello renale, sebbene le PGs (PGE₂ e PGI₂) sintetizzate dalla COX-1 giochino un ruolo limitato in condizioni basali, diventano assolutamente cruciali nell'ipovolemia e nell'ipotensione; in queste condizioni consentono 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 piastrinica³.

L'isoforma COX-2, al contrario, non sarebbe normalmente presente a livello cellulare, salvo alcuni particolari distretti, ma la sua sintesi sarebbe indotta da citochine o altri mediatori dell'infiammazione. La COX-2 è quindi responsabile della sintesi di PGs che intervengono nella fase acuta del processo infiammatorio^{7,8}. Questa scoperta ha dato il via ad una serie di esperimenti volti all'identificazione di principi attivi dotati di maggior selettività d'azione nei confronti della COX-2 rispetto alla COX-1, ritenu-

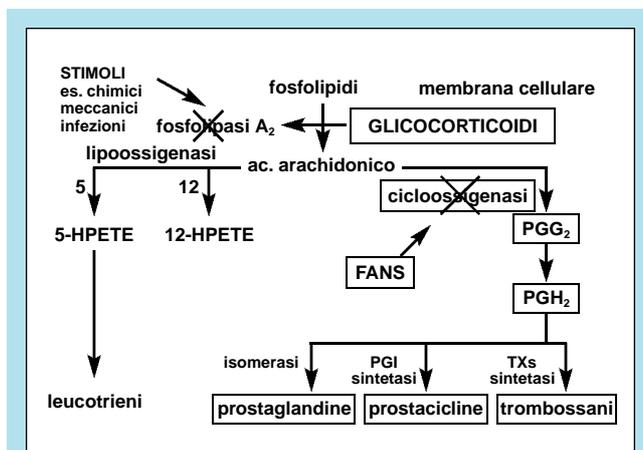


FIGURA 1 - Schema del meccanismo d'azione dei FANS e dei glucocorticoidi.

ta invece bersaglio tipico dei FANS di vecchia generazione quali ad esempio l'acido acetilsalicilico. La capacità di inibire le due isoforme di COX può essere valutata sia *in vitro* che *in vivo* misurando la concentrazione di farmaco in grado di inibire il 50% dell'attività enzimatica (IC_{50}) e viene generalmente espressa sotto forma di rapporto che esprime l'attività antiCOX-1/antiCOX-2. A tale proposito si possono distinguere farmaci con rapporto antiCOX-1/antiCOX-2 basso, quali ad esempio l'acido acetilsalicilico, il fenilbutazone, il piroxicam e farmaci quali il meloxicam, il carprofene e il nabumetone per cui tale rapporto è invece più elevato. I composti caratterizzati da un rapporto antiCOX-1/antiCOX-2 elevato dovrebbero, almeno teoricamente, dimostrarsi più sicuri, con minor rischio di effetti collaterali, in particolare a livello gastrointestinale. Infatti, farmaci inibitori selettivi della COX-2 utilizzati in medicina umana, quali celecoxib e rofecoxib, sono considerati efficaci e sicuri⁹. Occorre tuttavia sottolineare che l'entità del rapporto antiCOX-1/antiCOX-2 può variare a seconda delle condizioni sperimentali, del modello di studio utilizzato e della specie animale considerata: il nimesulide, ad esempio, è un farmaco che nell'uomo è caratterizzato da un'elevata selettività nei confronti della COX-2, ma nel cane sembra presentare caratteristiche di inibitore misto antiCOX-1 ed antiCOX-2^{10,11}. L'azione del carprofene, valutata su campioni di sangue intero ed espressa come rapporto antiCOX-1:antiCOX-2 è risultata pari a 6,5 nel cane, 1,6 nel cavallo e 5,5 nel gatto¹². È quindi possibile concludere che, sebbene la selettività d'azione possa essere usata come parametro per la scelta di un FANS, bisogna tenere presente che quanto ottenuto in una specie non sempre può essere applicato a specie diverse.

Tuttavia, di recente l'utilizzo dei farmaci COX-2 selettivi è stato oggetto di discussione. Il fatto che la COX-2 sia espressa in condizioni fisiologiche a livello di alcuni organi ed apparati (ad esempio il rene e l'apparato genitale), suggerisce che in tali organi possa assolvere ruoli prettamente omeostatici e quindi l'inibizione di questa isoforma non sarebbe scevra da effetti collaterali^{13,14}. Inoltre pare che la COX-2 svolga effetti citoprotettivi e riparativi a livello della mucosa gastrica e intestinale, dal momento che la sua espressione è massima nei primi 10 giorni dopo il danno^{15,16}. Infine, secondo i fautori di questa teoria, poiché è provato che anche la COX-1 contribuisce alla sintesi dei mediatori dell'infiammazione, un inibitore misto garantirebbe sempre un'efficacia migliore rispetto ad un inibitore selettivo^{14,17}. Ulteriore conferma a queste osservazioni scaturirebbe dagli studi di Willoughby et al. (2000)¹⁸ secondo cui in alcuni processi flogistici la COX-2, identificata mediante l'utilizzo di anticorpi specifici, verrebbe indotta durante la fase di risoluzione svolgendo in questo modo funzioni antinfiammatorie. La completa inibizione della COX-2 ritarderebbe quindi i processi di guarigione.

Come illustrato in Figura 1, l'inibizione delle COX da parte dei FANS impedisce la produzione di PGs ma provoca un aumento di acido arachidonico disponibile per le reazioni operate dalle lipoossigenasi con conseguente aumento della produzione di leucotrieni¹⁹. Tale osservazione ha portato alla sintesi di una nuova classe di FANS, i cosiddetti "doppi inibitori", in grado di inibire contemporaneamente la via cicloossigenasica e la via lipoossigenasica garantendo un'efficacia terapeutica analoga a quella dei

glicocorticoidi che, come già accennato, agiscono a monte rispetto ai FANS inibendo la mobilizzazione dell'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana¹⁷. Un dato interessante consiste nel fatto che sperimentalmente, in alcune patologie quali l'artrite, l'associazione di farmaci in grado di inibire contemporaneamente COX e LOX è risultata vantaggiosa dal punto di vista terapeutico rispetto alla somministrazione di una sola delle due categorie di composti²⁰. Uno dei vantaggi dei "doppi inibitori" quali ad esempio il tepoxalin, principio attivo recentemente autorizzato per l'impiego nel cane, è quello di non indurre, alle dosi terapeutiche, gli effetti tossici gastrointestinali tipici dei FANS, né tutti gli effetti collaterali causati dagli steroidi (effetti metabolici, atrofia del surrene, osteoporosi, immunodepressione)^{21,22}. L'elevato profilo di tollerabilità gastrointestinale del tepoxalin è conseguenza del diverso grado di affinità della molecola nei confronti delle COX presenti nei vari distretti dell'organismo, dimostrata da studi *in vitro* e *in vivo*. Sembra infatti che il farmaco inibisca solo parzialmente la sintesi di PGE_2 a livello gastrico ed epatico, al contrario ne riduce significativamente la concentrazione a livello del sito infiammatorio, mostrando un'attività antinfiammatoria equiparabile a quella di altri potenti FANS "classici"²². Inoltre, è stato osservato che il farmaco inibisce l'azione perossidativa delle COX²³. La prostaglandina-H-sintasi-1, enzima limitante nella sintesi di PGs, oltre a catalizzare la ciclizzazione dell'acido arachidonico, presenta azione perossidativa in grado di ridurre la PGG_2 a PGH_2 , ulteriore passaggio nella sintesi delle prostaglandine. L'attività perossidativa intracellulare causa inoltre il rilascio di specie radicaliche dell'ossigeno che possono ledere le membrane cellulari aggravando il danno a livello del sito infiammatorio. L'inibizione di questa via enzimatica risulta pertanto un effetto estremamente vantaggioso svolto dal tepoxalin. A differenza del tepoxalin, la

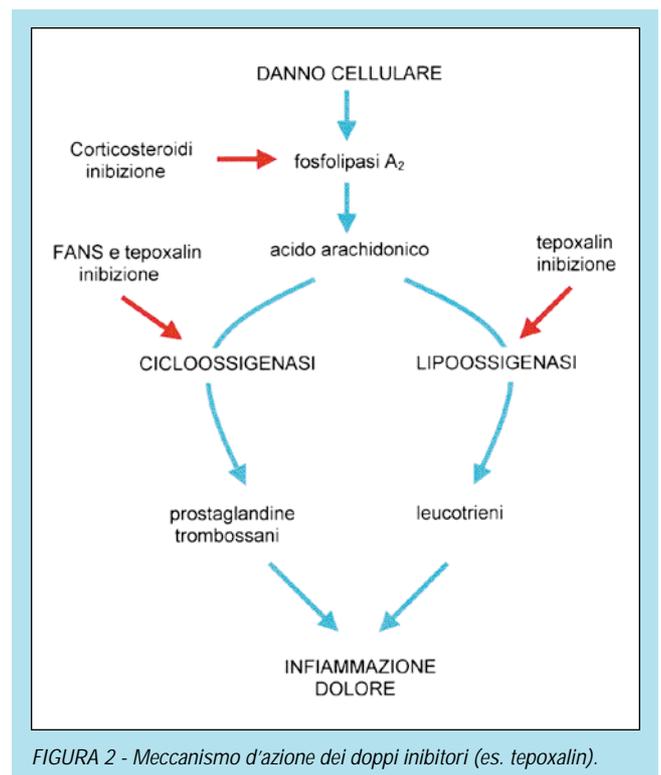


FIGURA 2 - Meccanismo d'azione dei doppi inibitori (es. tepoxalin).

maggior parte dei FANS non è però in grado di svolgere questa funzione antiperossidativa²⁴. A vantaggio dei “doppi inibitori” gioca anche la capacità di inibire la via lipossigenasica e quindi la produzione di leucotrieni, in particolare del leucotriene B₄, potente fattore chemiotattico; ciò impedisce la migrazione di cellule infiammatorie a livello della mucosa gastrica²⁵. È interessante sottolineare che, rispetto agli altri FANS che sono acidi deboli, il tepoxalin presenta le caratteristiche di una base debole (pKa circa 9,5) e non induce effetti lesivi diretti sulla mucosa gastrica in seguito a somministrazione per via orale²². È stato inoltre dimostrato che il tepoxalin controlla l'espressione di geni pro-infiammatori inibendo il fattore di trascrizione nucleare kappaB (NF- κ B)²⁴. Il fattore NF- κ B è ubiquitario e si trova in forma inattiva a livello citoplasmatico²⁶. In seguito ad attivazione delle cellule, migra a livello del nucleo dove regola la trascrizione di geni per la sintesi di alcune citochine e molecole pro-infiammatorie quali l'interleukina-2, l'interleukina-6, l'antichimotripsina- α_1 e la COX-2²⁷.

Il fatto che i FANS possano agire anche secondo meccanismi diversi da quelli noti era già stato ipotizzato per altri farmaci quali il fenilbutazone ed il carprofene, potenti antinfiammatori ma non altrettanto potenti inibitori delle COX²⁸. Ciò ha portato a riconsiderare il meccanismo d'azione dei FANS classici quali ad esempio l'acido acetilsalicilico. Quest'ultimo si è rivelato in grado di inibire anche la COX-2 acetilando l'enzima a livello di un residuo di serina in posizione 516¹. La COX-2 acetilata catalizza comunque la formazione di un intermedio instabile [15(R)-HETE] che, per azione delle LOX, viene trasformato in 15-epilipossina A₄, composto dotato di potente azione antinfiammatoria²⁹. Un aspetto interessante riguardo il meccanismo d'azione dell'acido acetilsalicilico consiste nel fatto che questo farmaco è l'unico FANS che inibisce in modo irreversibile le COX, pertanto la durata della sua azione dipende dalla velocità con cui il tessuto interessato è in grado di operare il turn-over dell'enzima¹. Al contrario, la durata dell'azione degli inibitori reversibili dipende unicamente dalle loro caratteristiche chimiche e cinetiche (ad esempio tempo di eliminazione dall'organismo, durata di permanenza nel focolaio infiammatorio)³⁰.

Un nuovo approccio terapeutico è infine rappresentato dall'utilizzo di FANS, quali l'amtolmetina, che inducono a livello gastrico la sintesi di nitrossido per azione sulla nitrossido sintasi: il nitrossido a livello della mucosa gastrica svolge funzioni protettive aumentando la produzione di muco ed inibendo l'adesione di leucociti agli endoteli³¹. Nell'uomo ed in alcune specie da laboratorio il farmaco si è dimostrato sicuro dal punto di vista della tossicità gastrointestinale^{31,32}. Uno dei vantaggi è rappresentato dal fatto che l'aumento delle concentrazioni di nitrossido è apprezzabile solo a livello gastrico e non in altri tessuti dove, al contrario, potrebbe determinare la comparsa di effetti indesiderati³³.

Attività analgesica

La teoria, un tempo universalmente accettata, secondo la quale i FANS sono efficaci solo nei confronti del dolore di lieve entità è stata oggi corretta. Infatti in alcuni casi, quali il controllo del dolore post-operatorio, questi

farmaci mostrano talvolta un'azione analgesica addirittura superiore a quella degli oppiacei^{34,35}. I FANS si rivelano particolarmente efficaci in situazioni in cui lo stato infiammatorio causa sensibilizzazione dei nocicettori nei confronti di stimoli chimici e meccanici normalmente non dolorifici¹. La sensazione di dolore che compare nel corso dei processi flogistici è provocata da alcuni mediatori quali bradichinine e citochine, in particolare IL-1, IL-8 e tumor necrosis factor (TNF), stimolanti il rilascio di PGs (PGI₂) che agiscono abbassando la soglia di eccitabilità dei nocicettori e provocano un aumento dell'eccitabilità neuronale a livello centrale³. L'azione dei FANS a livello centrale non è sicuramente mediata dall'interazione con i recettori per le endorfine, come invece succede per gli analgesici narcotici. Non sono quindi in grado di alterare le funzioni mentali, non determinano ipnosi e generalmente non provocano tolleranza o assuefazione^{36,37}. Recentemente è stato ipotizzato che l'azione analgesica dei FANS possa essere imputabile a meccanismi diversi rispetto alla semplice inibizione della sintesi di PGs come per esempio ad effetti antinocicettivi a livello di fibre nervose centrali e periferiche^{36,38}. In effetti il carprofene, debole inibitore delle COX, dimostra buone proprietà analgesiche in stati dolorosi acuti e cronici³⁹. Il fatto che anche il leucotriene B₄ sia coinvolto nell'insorgenza di stati di iperalgesia⁴⁰ suggerisce infine che l'inibizione della via lipoossigenasica possa garantire una più efficace azione analgesica.

Azione antipiretica

L'ipotalamo, grazie alla presenza del centro termoregolatore, mantiene l'equilibrio tra la quantità di calore prodotto e quello dissipato dall'organismo³. In seguito a stimoli lesivi, infiammatori o infettivi l'aumentata produzione di citochine (IL-1, IL-6, interferone γ , TNF) stimola la sintesi di PGs, in particolare di PGE₂, a livello dell'area periventricolare e preottica ipotalamica. A questo livello le PGs inducono, per mezzo di un meccanismo mediato dall'AMPciclico, un aumento della temperatura corporea promuovendo la produzione di calore e diminuendone la dispersione^{41,42}. L'azione antipiretica dei FANS è dovuta all'inibizione della sintesi di PGE₂. Questi farmaci esplicano pertanto effetto antipiretico ma non ipotermizzante¹.

I FANS come antineoplastici

Alcuni studi hanno dimostrato che le COX sono coinvolte nella carcinogenesi. La COX-2, ad esempio, gioca un ruolo importante nell'angiogenesi, può inibire i processi di apoptosi e catalizzare la formazione di PGE₂ che, a sua volta, media effetti immunosoppressivi⁴³. Il fatto che in alcuni casi sia stata evidenziata una correlazione negativa tra l'utilizzo cronico di FANS e l'insorgenza di neoplasie colon-rettali ha portato a considerare sia *in vivo* che *in vitro* i possibili effetti antitumorali di alcuni FANS^{7,44-46}. Tuttavia, non è ancora stato definitivamente chiarito se il meccanismo alla base di tale azione farmacologica consista unicamente nell'inibizione delle COX.

CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE DEI FANS

Le caratteristiche farmacocinetiche dei FANS sono particolarmente importanti per prevedere l'entità della risposta terapeutica e degli effetti collaterali del trattamento.

Tuttavia, a causa dell'eterogeneità dei composti appartenenti a questa classe e delle notevoli differenze di specie, risulta difficile descrivere caratteristiche comuni. In generale, la farmacocinetica dei FANS è strettamente correlata alle caratteristiche chimiche di questi farmaci (ad eccezio-

Tabella 3
Principali applicazioni terapeutiche e posologia di alcuni FANS utilizzati in medicina veterinaria

Principio attivo	Indicazione terapeutica	Specie di destinazione	Posologia
Fenilbutazone	Terapia sintomatica delle affezioni a carattere algico-flogistico dell'apparato muscolo-scheletrico	Cavallo	4,4-8 mg/kg PO ogni 24h o 3-6 mg/kg EV ogni 12h
		Cane	14 mg/kg PO tid
Flunixin meglumina	Stati infiammatori legati a patologie muscolo-scheletriche. Dolori viscerali	Cavallo	1,1 mg/kg EV o IM ogni 24h per non più di 5 gg
		Cane	1 mg/kg PO ogni 24h per non più di 3 gg
		Bovini	2,2 mg/kg EV ogni 24h per non più di 3 gg
		Suini	2,2 mg/kg IM 1-2 volte a distanza di 12h
Ketoprofene	Trattamento stati infiammatori di qualunque origine Stati dolorosi post-chirurgici	Cane	1 mg/kg/die PO per 3-5 gg 2 mg/kg/die IM, EV, SC per 1-3 gg
		Gatto	1 mg/kg/die PO per 3-5 gg 2 mg/kg/die SC per 1-3 gg
		Cavallo	2,2 mg/kg/die IM, EV per 3-5 gg
		Suini	3 mg/kg/die IM per 3-5 gg
		Bovini	3 mg/kg/die IM, EV per 3-5 gg
Carprofen	Trattamento dell'infiammazione e del dolore delle patologie acute e croniche dell'apparato muscolo-scheletrico	Cane	2-4 mg/kg/die PO suddivise in 2 somministrazioni per 14 gg 4 mg/kg SC o EV
Vedaprofen	Controllo dei processi infiammatori e del dolore associato ad affezioni acute e croniche dell'apparato muscolo-scheletrico e traumi	Cane	0,5 mg/kg/die PO per una durata massima di 28 gg
Meloxicam	Trattamento dell'infiammazione e del dolore di forme acute e croniche dell'apparato muscolo-scheletrico	Cane	0,2 mg/kg SC, EV 0,2 mg/kg il primo gg, poi 0,1 mg/kg/die PO per 10 gg
		Bovino	0,5 mg/kg SC o EV
Diclofenac	Terapia antinfiammatoria, analgesica e antipiretica in particolare forme a sfondo traumatico e/o reumatico	Bovini, Equini, Suini	2,5 mg/kg/die IM, EV per non più di 3-5 gg
Eltenac	Trattamento dell'infiammazione in corso di patologie muscolo-scheletriche e controllo dell'edema post-operatorio	Cavallo	0,5 mg/kg/die EV per non più di 5 gg
Acido tolfenamico	Stati infiammatori e sindromi dolorose in particolare a carico dell'apparato locomotore e urinario	Cane, Gatto Bovini Suini	4 mg/kg SC, IM eventualmente da ripetere dopo 48 h 3-6 mg/kg/die PO per 3-5 gg 2 mg/kg IM; 4 mg/kg in singola dose EV. Ripetere il trattamento dopo 48 h 2 mg/kg IM in singola somministrazione
Noramidopirina	Coliche degli equini, spasmi uterini, processi infiammatori dolorosi acuti, artriti, miositi, reumatismi, occlusioni faringee	Equini, Bovini Puledri, Vitelli Suini media-grossa taglia Cane	10-25g IM o EV 2,5-7,5 g IM o EV 5-10 g IM o EV 0,5-2,5 g IM o EV
Acetilsalicilato di lisina	Affezioni acute e iperacute: terapia sintomatica del dolore e dell'ipertermia, dolori traumatici e post-operatori, nevralgie, mialgie, reumatismi, reazioni post-vaccinali, emoglobinuria parossistica	Vitelli, Puledri, Ovini Bovini, Equini adulti	5-10 g <i>bid</i> 10-20 g/die
Tepoxalin	Riduzione dell'infiammazione e del dolore associati a patologie muscolo-scheletriche acute e croniche	Cane	10 mg/kg/die PO. La durata del trattamento non dovrebbe superare le 4 settimane consecutive

ne del tepoxalin e dei derivati del para-aminofenolo sono generalmente acidi deboli con pKa compreso tra 3 e 6,5) e alla liposolubilità della forma non ionizzata⁴⁷. Vengono in genere ben assorbiti in ambiente acido come a livello gastrico e a livello del primo tratto dell'intestino. Al fine di rendere più rapido e completo l'assorbimento, alcuni FANS quali il tepoxalin sono stati formulati sotto forma di liofilizzati che si dissolvono nel cavo orale entro pochi secondi dalla somministrazione. La somministrazione per via parenterale di sali idrosolubili garantisce un assorbimento rapido e totale. La percentuale di legame farmaco-proteico varia a seconda del composto considerato. In generale, si legano in elevata percentuale con le proteine (in certi casi addirittura superiore al 99%), sia con le albumine a livello plasmatico che con le proteine tissutali, in particolare quelle presenti negli essudati, concentrandosi quindi nei focolai infiammatori. La distribuzione dei FANS, data l'elevata ionizzazione, si limita in genere al comparto extracellulare con volumi di distribuzione pari in media a 0,1-0,3 l/kg⁴⁸. La frazione non ionizzata è tuttavia in grado di passare le membrane plasmatiche. Vengono metabolizzati sia attraverso reazioni di fase I (ossidazioni, idrolisi) sia di fase II (glucuronazione) dando luogo alla formazione di metaboliti inattivi, in genere più idrosolubili e più facilmente eliminabili. Non mancano tuttavia gli esempi in cui il metabolita è attivo: il fenilbutazone viene idrossilato ad ossifenilbutazone che conserva le azioni farmacologiche del composto originario; il principale metabolita del tepoxalin, RWJ 20142, è ancora in grado di inibire le COX⁴⁹⁻⁵¹. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di alcuni FANS sono legate alla chiralità. Alcuni composti si presentano sotto forma isomerica di cui un isomero è più attivo (in genere enantiomero S) ed uno meno attivo o inattivo (enantiomero R). Tutti i derivati dell'acido propionico, escluso il naprossene, presentano questa particolarità. *In vivo* può accadere che la forma inattiva sia biotrasformata in attiva con conseguente aumento degli effetti farmacologici e di quelli indesiderati⁴⁸.

L'escrezione dei FANS avviene principalmente per via renale: l'acidità delle urine ne influenza il riassorbimento tubulare. I carnivori, ad esempio, eliminano più lentamente i FANS rispetto ad altre specie animali dal momento che presentano urina acida che ne favorisce il riassorbimento a livello tubulare. I tempi di emivita variano quindi a seconda della specie considerata. Per l'acido acetilsalicilico i tempi di emivita sono ad esempio pari a 5, 1, 8 e 38 ore rispettivamente nell'uomo, nel cavallo, nel cane e nel gatto. Il tepoxalin viene eliminato quasi esclusivamente con le feci. Solo una percentuale inferiore all'1% della dose somministrata si trova nelle urine, quindi il rischio di accumulo nei cani con insufficienza renale è molto ridotto.

EFFETTI COLLATERALI DEI FANS

Nel cane e nel gatto il principale effetto tossico dei FANS, che ne limita l'utilizzo, è rappresentato dalla comparsa di lesioni ed ulcerazioni a carico del tratto gastrointestinale, soprattutto nel caso di somministrazioni ripetute^{52,53}. Il gatto, in particolare, presenta una carenza di enzimi che catalizzano le reazioni di glucuronazione, specialmente a carico dei composti aromatici (es. salicila-

ti), ed è quindi particolarmente sensibile agli effetti indesiderati dei FANS.

Gli effetti gastrointestinali dei FANS sono imputabili ad un duplice meccanismo d'azione; il primo consiste in un'azione irritativa diretta sulla mucosa gastrica, dovuta alla natura acida dei composti e il secondo alla capacità di interferire, una volta penetrati all'interno delle cellule della mucosa gastrica, con i processi di fosforilazione ossidativa mitocondriale inibendo così le normali funzioni cellulari⁵³. Per quanto riguarda l'acido acetilsalicilico, gli effetti indesiderati locali si verificano in seguito all'assorbimento da parte delle cellule epiteliali dello stomaco che subiscono danni dovuti ad un disaccoppiamento delle fosforilazioni ossidative, ridotta disponibilità di ATP, diminuita capacità di trasporto Na/K, degenerazione torbida fino alla necrosi cellulare⁵⁴. Gli effetti indesiderati a livello gastrointestinale sono conseguenti anche ad un'azione indiretta, che si esplica attraverso il blocco della sintesi di PGs, in particolare delle PGI₂ e le PGE₂, che svolgono un'azione citoprotettiva a carico della mucosa gastrica dal momento che inibiscono la secrezione acida dello stomaco stimolata dalla presenza di cibo, istamina e gastrina, promuovono la circolazione ematica della mucosa e favoriscono la secrezione di muco³. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che i granulociti neutrofili contribuiscono alla patogenesi delle lesioni gastrointestinali. La diminuzione della sintesi di PGs a livello gastrico aumenta infatti l'espressione di molecole quali selectine ed integrine che favoriscono l'adesione dei neutrofili a livello degli endoteli vasali: l'ostruzione dei capillari riduce il flusso di sangue che irrorla la mucosa e i neutrofili attivati possono indurre danni perossidativi a livello locale^{53,55}. Tutti i FANS attivi sulle COX causano questo tipo di azione tossica che si manifesta con la comparsa di dispepsie, vomito e diarrea fino al sanguinamento per la presenza di lesioni a carico della mucosa dello stomaco e del duodeno⁴⁸. Molti studi hanno dimostrato che gli inibitori selettivi della COX-2, i "doppi inibitori" e gli induttori della nitrossido sintasi quali l'amtolmetina, presentano minori rischi riguardo la tossicità gastrointestinale anche se, come precedentemente accennato, la sicurezza dei farmaci antiCOX-2 selettivi è stata recentemente oggetto di alcune critiche^{1,21,22,31,56}. La maggior tollerabilità gastrointestinale dei "doppi inibitori" sarebbe imputabile alla loro natura di basi deboli, alla scarsa affinità nei confronti delle PG sintasi espresse a livello della mucosa gastrica e all'inibizione della formazione di leucotrieni^{22,25}. Sebbene l'importanza dei leucotrieni nella patogenesi delle lesioni gastriche rappresenti una questione ancora dibattuta, è certo che a livello delle venule della mucosa gastrica il leucotriene C₄ esercita un'azione di vasocostrizione con fenomeni di stasi che possono predisporre all'insorgenza di lesioni²¹ e il leucotriene B₄ promuove la migrazione di cellule infiammatorie a livello della mucosa gastrica²⁵.

Tra gli effetti indesiderati provocati dai FANS rientrano anche quelli esercitati a livello renale, particolarmente evidenti nei soggetti anziani e in quelli affetti da patologie cardiache e renali croniche dove sono più evidenti le azioni delle PGs in risposta all'aumentata secrezione di noradrenalina e angiotensina II¹³. Fisiologicamente le PGs, in particolare la PGI₂, la PGE₂ e la PGD₂, diminuiscono le resistenze vascolari, dilatano il letto vascolare renale promuovono

vendo quindi la perfusione dell'organo. I FANS, inibendo la produzione di PGs, diminuiscono la perfusione renale totale, inducendo redistribuzione del flusso sanguigno alla regione corticale, processo che culmina in vasocostrizione renale acuta, ischemia midollare e, in certe condizioni, insufficienza renale acuta⁵⁷. Anche i FANS cosiddetti "risparmiatori renali" quali i COX-2 selettivi non sarebbero comunque privi di effetti collaterali a livello renale^{1,13,58}.

Oltre agli effetti emodinamici sul rene, i FANS favoriscono la ritenzione idrosalina dal momento che limitano l'inibizione del riassorbimento del cloro mediata dalle PGs e l'azione dell'ormone antidiuretico¹.

L'azione anti-aggregante piastrinica è provocata dall'inibizione della sintesi di trombano A₂ da parte delle piastrine¹. L'aspirina è particolarmente potente in quanto inibitore irreversibile delle COX e in quanto le piastrine di spongono di scarse capacità biosintetiche e non sono quindi in grado di rimpiazzare le COX acetilate dall'aspirina⁵⁹. Tale azione non rappresenta solamente un effetto collaterale, ma può essere sfruttata dal punto di vista terapeutico nella profilassi delle patologie tromboemboliche e nella prevenzione delle complicanze in corso di terapia della filariosi cardiopolmonare del cane. Alcuni inibitori selettivi delle COX-2, quali il rofecoxib, impedendo la produzione di PGI₂, che normalmente ostacolano l'attivazione piastrinica, svolgerebbero invece azione protrombotica¹.

È inoltre possibile l'insorgenza di reazioni di ipersensibilità caratterizzate da orticaria, rinite vasomotoria, asma bronchiale e edema laringeo. Data l'importanza dei leucotrieni nella patogenesi di questi sintomi l'inibizione della via lipossigenasica ne limiterebbe la comparsa⁶⁰.

Parole chiave

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), cicloossigenasi (COX), lipoossigenasi (LOX), prostaglandine, leucotrieni, trombano.

Key words

Non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase (COX), lipoxygenase (LOX), prostaglandins, leukotrienes, thromboxanes.

Bibliografia

- Jackson Roberts L, Morrow JD: Analgesic antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Ed by JG Hardman, LE Limbird, New York, Mc Graw-Hill, 2001, 687-731.
- Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 231:232-235, 1971.
- Morrow JD, Jackson Roberts L: Lipid-derived autacoids. In: The Pharmacologic Basis of Therapeutics. Ed by JG Hardman, LE Limbird, New York, Mc Graw-Hill, 2001, 669-685.
- Brash AR: Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis and acquisition of substrate. J Biol Chem 274:23679-23682, 1999.
- Flower RJ: Lipocortin. Prog Clin Biol Res 349:11-25, 1990.
- Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL: Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenase)-1 and -2. J Biol Chem 271:33157-33160, 1996.
- Vane JR, Bakhle YS, Botting RM: Cyclooxygenase 1 and 2. Annu Rev Pharmacol 38:97-120, 1998.
- Seibert K, Zhang Y, Leahy K et al: Distribution of COX-1 and COX-2 in normal and inflamed tissues. Adv Exp Med Biol 400A:167-170, 1997.
- Bingham CO 3rd: Development and clinical application of COX-2 selective inhibitors for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis 69:S12-15, 2002.
- Battistini B, Botting R, Bakhle YS: COX-1 and COX-2: toward the development of more selective NSAIDs. Drugs News and Prescriptives 7:501-512, 1994.
- Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ: Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. J Pharmacol Exp Ther 287:578-582, 1998.
- Brideau C, Van Standen C, Chan CC: In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs and cats. Am J Vet Res 62:1755-1760, 2001.
- Brater DC: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. Am J Med 107:65S-70S, 1999.
- Wallace JL: Selective COX-2 inhibitors: is the water becoming muddy? TIPS 20:4-6, 1999.
- Reuter BK, Asfaha S, Buret A et al.: Selective cyclo-oxygenase inhibitors and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. J Clin Invest 98:2076-2085, 1996.
- Gretzer B, Ehrlich K, Maricic N et al.: Exacerbation of inflammation-associated colon injury in rat through inhibition of cyclooxygenase-2. Br J Pharmacol 123:927-935, 1998.
- Celotti F, Lauffer S: Anti-inflammatory drugs: new multitarget compounds to face an old problem. The dual inhibition concept. Pharmacol Res 43:429-436, 2001.
- Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR: COX-1, COX-2, and COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. Lancet 355:646-648, 2000.
- Piper PJ: Formation and actions of leukotrienes. Physiol Rev 64:744-761, 1984.
- Nickerson-Nutter CL, Medvedeff ED: The effect of leukotriene synthesis inhibitors in models of acute and chronic inflammation. Arthritis Rheum 39:515-521, 1996.
- Argentieri DC, Ritchie DM, Ferro MP et al: Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism with potent anti-inflammatory activity and a favourable gastrointestinal profile. J Pharmacol Exp Therap, 271:1399-1408, 1994.
- Wallace JL, McCafferty D, Carter L. et al: Tissue-selective inhibition of prostaglandin synthesis in rat by tepoxalin: anti-inflammatory without gastropathy? Gastroenterology 105:1630-1636, 1993.
- Tam SSC, Lee DH, Wang EY et al.: Tepoxalin, a novel dual inhibitor of the prostaglandin-H synthase cyclooxygenase and peroxidase activities. J Biol Chem 270:13948-13955, 1995.
- Fiebich BL, Hofer TJ, Lieb K. et al: The non-steroidal anti-inflammatory drug tepoxalin inhibits interleukin-6 and alpha1-anti-chymotrypsin synthesis in astrocytes by preventing degradation of I B-alpha. Neuropharmacol 38:1325-1333, 1999.
- Kirchner T, Aparicio B, Argentieri DC et al: Effects of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation. Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids 56:417-423, 1997.
- Bauerle PA, Baltimore D: I B: a specific inhibitor of the NF- B transcription factor. Science 242:540-546, 1988.
- Bauer MKA, Lieb K, Schulze-Osthoff K et al.: Expression and regulation of cyclooxygenase-2 in rat microglia. Eur J Biochem 243:726-731, 1997.
- McKellar QA, Delatour P, Lees P: Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. J Vet Pharmacol Therap 17:447-454, 1994.
- Sehran CN, Takano T, Maddox JF: Aspirin-triggered 15-epilipoxin A4 and stable analogs of lipoxin A4 are potent inhibitors of acute inflammation. Receptors and pathways. Adv Exp Med Biol 447:133-149, 1999.
- Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs - differences and similarities. N Engl J Med 324:1716-1725, 1991.
- Bertaccini G, Coruzzi G: Amolmetin guacyl: a new antiinflammatory drug devoid of gastrolesive properties. Naunyn-Schiedeberg's Arch. Pharmacol 358 (Suppl 1):R366, 1998.
- Caruso A, Cutuli VM, De Bernardis E et al.: Pharmacological properties and toxicology of MED-15, a prodrug of tolmetin. Drugs Exp Clin Res 18:481-485, 1992.
- Coruzzi G: New safer non-steroidal anti-inflammatory drugs? DDT 5:35-37, 2000.
- Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE: Post-operative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. Vet Rec 134:187-191, 1994.
- Austin SC, Funk CD: Insight into prostaglandin, leukotriene and other eicosanoid functions using mice with targeted gene disruption. Prostaglandins Other Lipid Mediators 58:231-252, 1999.

36. Gebhart GF, McCormack KJ: Neuronal plasticity. Implication for pain therapy. *Drugs* 47:1-47, 1994.
37. Nolan AM, Reid J: Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet Rec* 133:240-242, 1993.
38. Konttinen YT, Kemppinen P, Segerberg M et al.: Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum* 37:965-982, 1994.
39. Jeunet F: General assesement of Imadyl: an overview of preclinical and clinical investigations. Editions Roche Basel, Switzerland, 1982.
40. Moncada S, Ferreira SH, Vane JR: Pain and inflammatory mediators. In: *Inflammation Handbook of Experimental Pharmacology*, Ed by Vane JR, Ferreira SH, Berlin, Springer Verlag, 1978, 588-616.
41. Dascombe MJ: The pharmacology of fever. *Prog Neurobiol* 25:327-373, 1985.
42. Coceani F, Akarsu ES: Prostaglandin E₂ in the pathogenesis of fever: an update. *Ann N.Y. Acad Sci* 856:76-82, 1998.
43. Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO et al: Inhibition of cyclooxygenase-2. *Ann N.Y. Acad Sci* 952:109-115, 2001.
44. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 333:609-614, 1995.
45. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD et al: Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 29:214-218, 1992.
46. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC et al: Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 8:273-278, 1994.
47. Puyt JD, Gogni M, Ioseph-Enriquez B: Les antinflammatoires en médecine veterinaire. *Rec Med Vet* 168:577-604, 1992.
48. Segre G, Montefrancesco G. I farmaci antinfiammatori non steroidei. *Farmacol* 15:287-303, 1991.
49. Waldamn SA, Vitow C, Osborne B et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tepoxalin after single oral dose administration to healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 36:462-468, 1996.
50. Willburger RE, Wittenberg RH, Kleemeyer KS et al: Inhibition of eicosanoid release from synovial organ culture by incubation with tepoxalin and its acidic metabolite. *Prostaglandins* 52:327-338, 1996.
51. Lees P, May SA, McKellar QA: Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: general pharmacology. *J Small Anim Pract* 32:183-193, 1991.
52. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bomardier C: Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 115:787-796, 1991.
53. Hawkins C, Hanks GW: The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 20:140-147, 2000.
54. Rubin SI, Papich MG: L'uso terapeutico dei farmaci antiinfiammatori non steroidei nei piccoli animali. *Riv Zoot Vet* 17:97-106, 1989.
55. Cronstein BN, Weissmann G: The adhesion molecules of inflammation. *Arthritis Rheum* 36:147-157, 1993.
56. Rainsford KD: The ever-emerging anti-inflammatories. Have there been any real advance? *J Physiol* 95:11-19, 2001.
57. Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 106:13S-25S, 1999.
58. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A et al.: Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf* 25:537-544, 2002.
59. Majerus PW, Tollefsen DM: Anticoagulant thrombolytic and antiplatelet drugs. In: *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. Ed by JG Hardman, LE Limbird, New York, Mc Graw-Hill, 2001, 1519-1538.
60. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA et al: The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 148:1447-1451, 1993.