

---

# Farmaci antinfiammatori

Scoperte nel 1829 da Leroux → Antipiretico (corteccia del salice)

Impiego in terapia nel 1899 da Dreser: ASPIRINA

Il meccanismo d'azione è stato caratterizzato nel 1971  
(Vane e collaboratori, Smith e Willis)

---

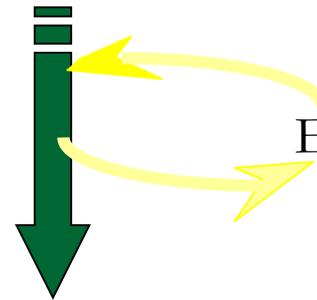
# Inflammation:

reaction of defense of tissues in the face of harmful agents or to foreign bodies considered alien to the organism

1) Acute transient phase

Release of chemical mediators pro-inflammatory, algogenic and anaphylatoxins (e.g.: histamine, bradykinin, serotonin, SRS-A, PG)

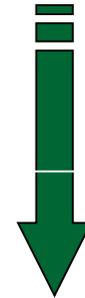
**Rubor**  
**Calor**  
**Dolor**  
**Tumor**



Elementi figurati

2) Subacute phase

Vasodilation and increase in capillary permeability



3) Chronic phase

Cellular proliferation and fibrosis

**Functio laesa**

---

**Autacoidi:** «auto-medicamento», azione locale autocrina o paracrina

**Autacoidi derivati da lipidi**

*Eicosanoidi* (acido arachidonico)

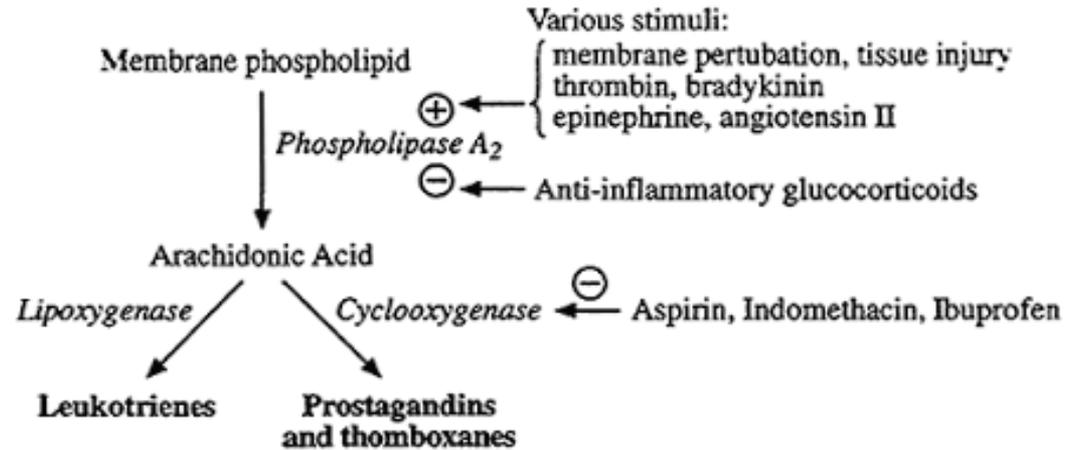
*Fosfolipidi modificati* (Fattore attivante le piastrine, PAF)

## **EICOSANOIDI**

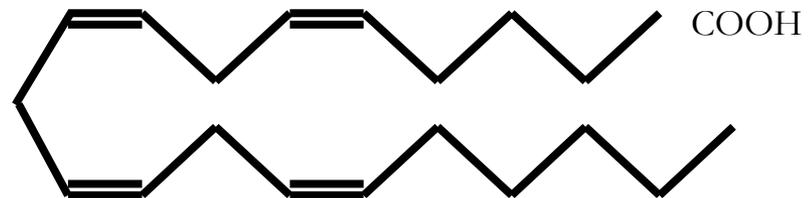
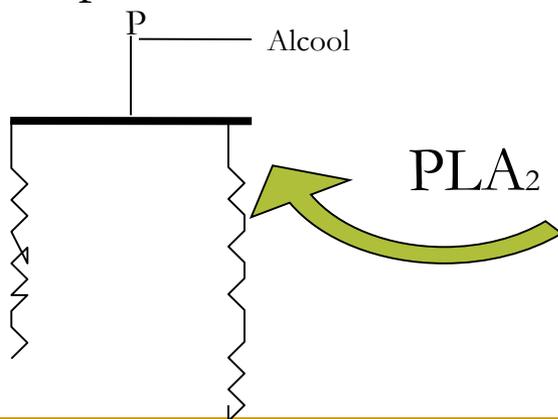
**Prostaglandine, Leucotrieni, Trombossano A<sub>2</sub>**

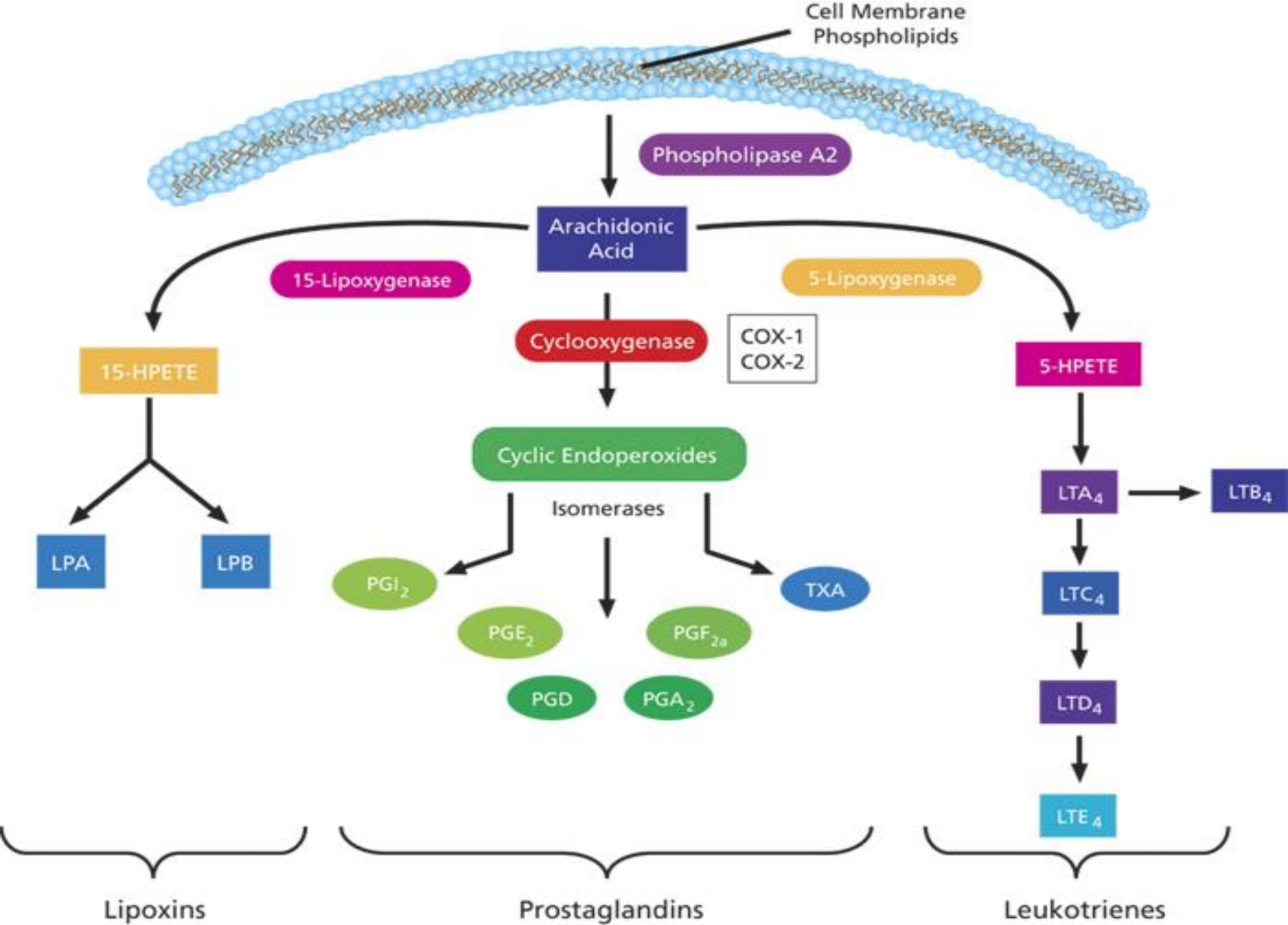
---

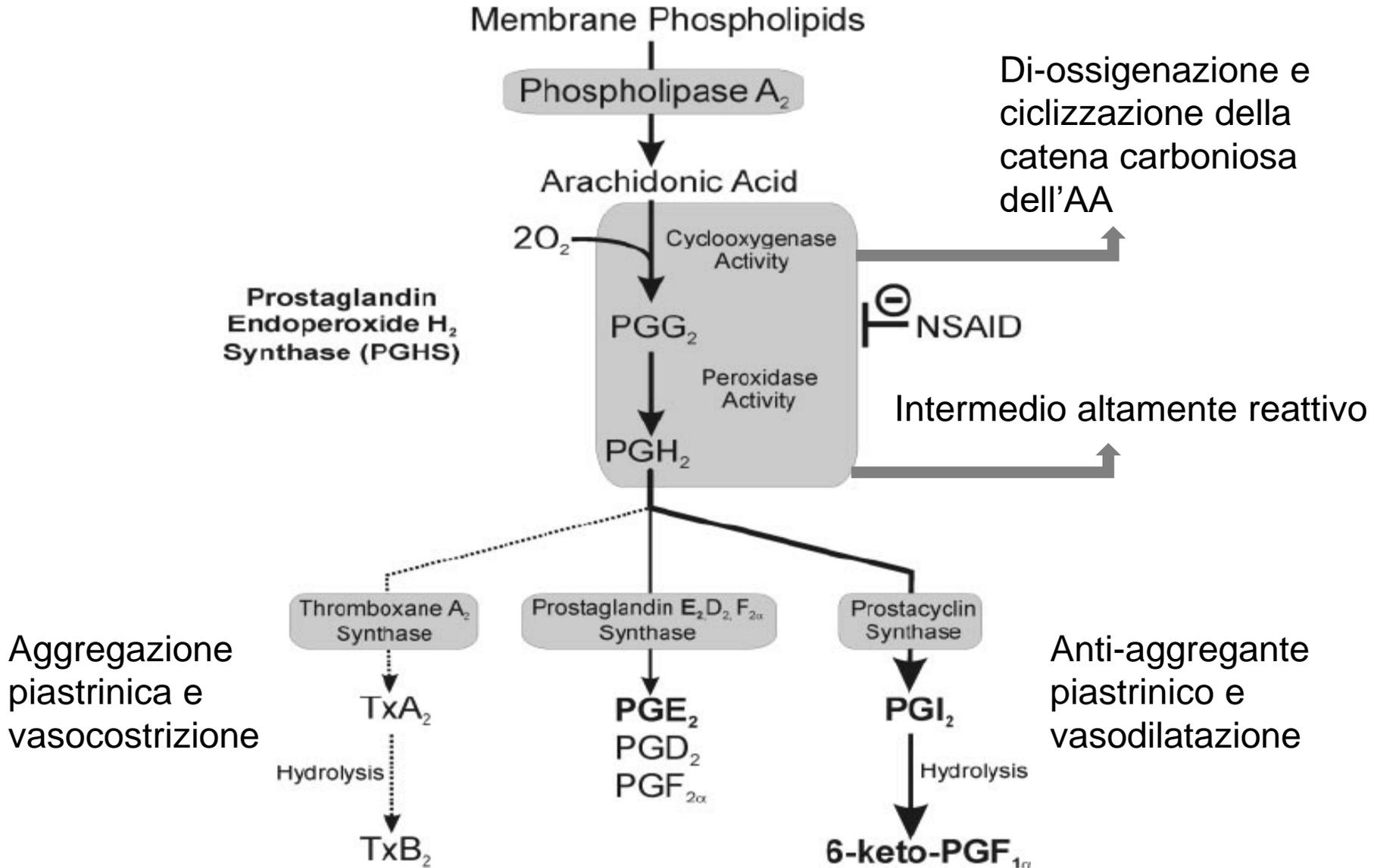
# Acido Arachidonico

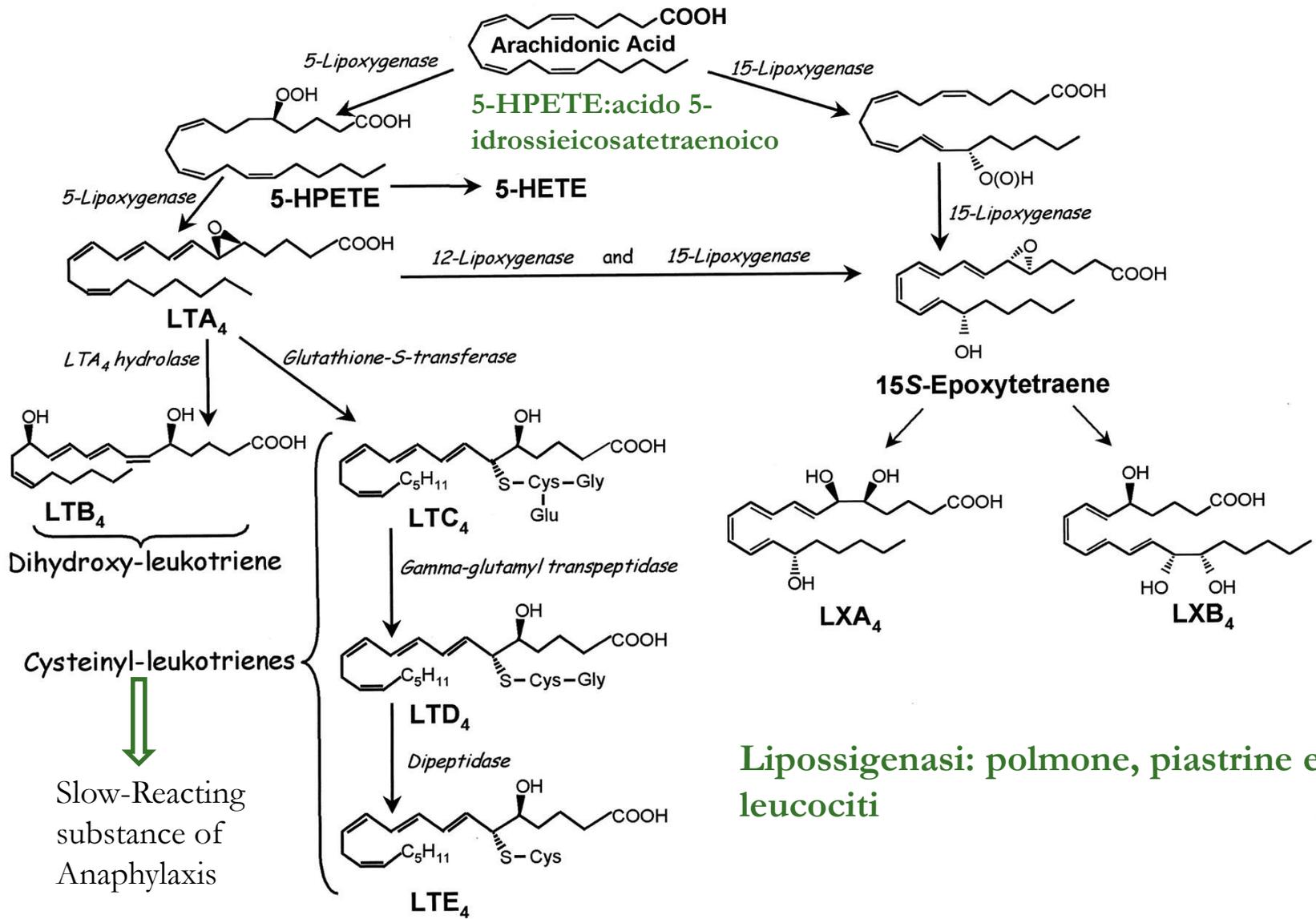


L'AA è un acido grasso essenziale a 20 atomi di Carbonio con 4 doppi legami. Il nome IUPAC è Acido 5,8,11,14 tetraeneicosanoico. Questo è esterificato in posizione 2 sul glicerolo dei fosfolipidi di membrana e da qui viene liberato dalla fosfolipasi A<sub>2</sub>









---

## *Sintesi degli eicosanoidi*

### **Prostaglandine e composti correlati: “ormoni locali”**

Possiedono specifici effetti su cellule target limitatamente al loro sito di produzione

Vengono rapidamente degradate e non vengono trasportate in siti distanti da quello di produzione

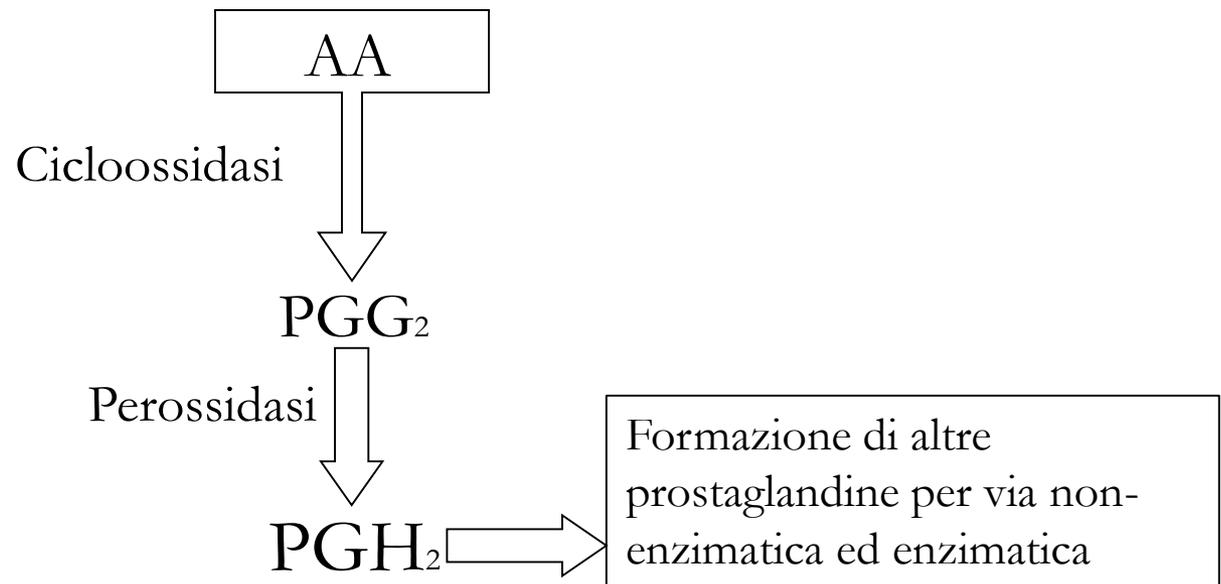
***Esempi:*** prostaglandine, prostacicline, trombossani, leucotrieni, ecc.

***Ruoli:*** mediatori dell’infiammazione, febbre, regolazione della pressione sanguigna, aggregazione piastrinica, omeostasi riproduttiva.

---

# Ciclossigenasi (COX)

La proteina viene anche chiamata più correttamente PGH-sintasi. Il nome Cox, che significa Ciclo ossigenasi, si riferisce alla prima delle due attività dell'enzima; la seconda attività è quella perossidasi. Il processo parte dall' Acido Arachidonico (AA) e passando per  $\text{PGG}_2$ , viene infine rilasciato il  $\text{PGH}_2$



---

## PGH-SINTASI (COX)

- La proteina esiste in due isoforme che presentano differenze strutturali (differente inibizione farmacologica)
  - La differenza sta nelle modalità di espressione:
  - La Cox-1 è espressa costitutivamente in tutti i tessuti.
  - Partecipa all'inizio dell'infiammazione e in particolare, nello stomaco, alla secrezione del muco
-

---

## PGH-SINTASI (COX)

- La Cox-2 viene espressa in risposta a vari stimoli Prostaglandine, lipopolisaccaride batterico, virus oncogeni e TNF- $\alpha$  (**forma inducibile**)
  - Cox2 viene espressa anche costitutivamente nel cervello nella macula densa dei reni, nel testicolo, **nelle pareti vasali**
-

1. Cox-1 ('the good guy'):
  - Constitutively expressed
  - Synthesized in basal states – not changed even if cell is fully grown
  - Credited for 'house-keeping functions' – secretion of mucus in Gastric mucosa, haemostasis and renal function
1. Cox-2 ('the bad guy'): Normally, in tissues I insignificant amount
  - Inducible by inflammatory mediators (cytokines, interleukin-1, tumor necrosis factor (TNF) - Induction inhibited by corticosteroids
  - Blamed for inflammation / pain / fever
  - **Exception:** Kidney, brain and foetus
1. Cox-3 ('the dark horse'):
  - Very recently discovered in dog brain
  - Splice variant of Cox-1 (intron 1 remains in mRNA) - genesis of fever
  - Inhibited by acetaminophen – which acts only weakly on Cox-1 and Cox-2

---

L'esistenza di COX diverse e potenzialmente co-espresse nella stessa cellula serve probabilmente a modulare la produzione locale di prostanoïdi in termini quantitativi e temporali:

**COX1:** produzione di prostanoïdi immediata (entro pochi minuti) e generalmente limitata nel tempo (stimoli fugaci di natura fisiologica)

**COX2:** tempi più lunghi di attivazione (ore) con produzione di prostanoïdi abbondante e di maggiore durata (stimoli persistenti ed intensi FISIOLÓGICI (parto) e PATOLOGICI).

---

## **COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen.**

Botting R<sup>1</sup>, Ayoub SS.

### **⊕ Author information**

#### **Abstract**

Paracetamol produces analgesia in the mouse writhing test through a central action which is paralleled by a reduction in brain PGE(2) concentrations. In contrast, diclofenac has a peripheral analgesic action in this test. Paracetamol-induced hypothermia is also accompanied by a reduction in brain PGE(2) concentrations in C57/Bl6 mice. This hypothermic effect of paracetamol was reduced in COX-1 but not in COX-2 gene-deleted mice. These results support the view that analgesia and hypothermia due to paracetamol are mediated by inhibition of a third COX isoenzyme (designated COX-3). In cultured mouse macrophages, COX-2 is induced by treatment with LPS or with high concentrations of diclofenac. Diclofenac-induced COX-2 is inhibited with low concentrations of paracetamol, whereas LPS-induced COX-2 is insensitive to paracetamol inhibition. The mechanisms of induction and possibly the functions of these two COX-2 enzymes are also different.

PMID: 15626590 DOI: [10.1016/j.plefa.2004.10.005](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.10.005)

Nel 2001 il gruppo di Daniel Simmons identificò nel cervello di cane, un nuovo enzima appartenente alle COX. Era una variante della COX1, codificato dallo stesso gene e servì a spiegare l'effetto antipiretico del paracetamolo (antipiretico e analgesico, riduce la concentrazione di PGE2 a livello cerebrale abbassando la soglia di depolarizzazione neuronale, debole attività antinfiammatoria).

---

# Recettori per gli eicosanoidi

La complicata funzione biologica degli eicosanoidi può essere esemplificata dalla complessità dei recettori per le prostaglandine e dai meccanismi con cui essi presiedono alla trasduzione delle informazioni.

Questi sono recettori accoppiati alla proteina G e vengono divisi funzionalmente in due categorie:

- 1. Eccitatori o contrattili**
- 2. Inibitori o rilassanti**

Il gruppo contrattile comprende i recettori EP, FP, TP, associati alla proteina G e con secondo messaggero cellulare il pathway IP<sub>3</sub>-DAG e conseguente aumento del calcio citoplasmatico. Inducono anche aggregazione piastrinica.

Il gruppo di inibitori comprende DP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>4</sub> e IP, sono sempre associati alla proteina G ma hanno come secondo messaggero cellulare AMPc. Inibiscono aggregazione piastrinica.

---

Receptor	Subtypes	Action	Location	Nature
DP	DP1 and DP2	PGD2/PGE2	Blood vessels	Relaxant receptor
EP	EP1 EP2 EP3 EP4	PGE2	Smooth muscle, intestinal mucosa, adipose tissue	Contractile EP1 Relaxant EP2/4 Inhibitory EP3
FP	Nil	PGF2alpha	Genital tract	Contractile receptor
TP	Nil	TXA2 PGH2	Platelet (aggregatory), CVS, Immune cell	Contractile receptor
IP	Nil	PGI2 PGE2	Heart , lungs, kidney, platelet (anti)	Relaxant receptore

---

# RUOLO FISIOLOGICO DELLE PROSTAGLANDINE

**UTERO:** PGF<sub>2</sub> $\alpha$  azione luteo-litica (cavalla, bovina, scrofa, cavia), contrazione del miometrio (parto), PGE<sub>2</sub> stimola la maturazione degli oociti.

## **SISTEMA CARDIOVASCOLARE:**

PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> azione vasodilatatrice. La PGI<sub>2</sub> non viene metabolizzata rapidamente nel circolo polmonare ed esplica la sua azione sia in seguito a somministrazione endovenosa che intrarteriosa.

Invece TxA<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> $\alpha$  hanno azione vasocostrittrice.

Sul cuore è stata ritrovata una blanda azione inotropica positiva e di aumento della gittata cardiaca (PGA, PGE, PGF).

## **APPARATO RESPIRATORIO:**

PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , TxA<sub>2</sub> e PGD<sub>2</sub> hanno azione broncocostrittrice (PGD<sub>2</sub> nei fenomeni allergici).

PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub> hanno azione broncodilatatrice.

**AZIONI METABOLICHE:** inibizione della lipolisi, azione simil insulinica, mobilizzazione del calcio dalle ossa (PGE<sub>2</sub>) (ipercalcemia).

---

---

## **RENE:**

PGI<sub>2</sub>, vasodilatazione renale ed aumento escrezione di sodio, potassio, cloruri ed acqua.

PGE<sub>2</sub>, prodotta dalle cellule interstiziali della midollare provoca escrezione di sale ed acqua indipendentemente dalle variazioni dell'emodinamica.

TxA<sub>2</sub>: vasocostrizione renale sintetizzato in situazioni patologiche

## **SISTEMA NERVOSO:**

Centro della termoregolazione ipotalamico: **FEBBRE** (PGE<sub>2</sub>)

Sistema nervoso autonomo: modulazione nel rilascio di catecolammine

Altri effetti descritti: sedazione, cambiamenti del comportamento, sonno (PGD<sub>2</sub>), percezione del dolore

## **SISTEMA ENDOCRINO:**

Facilitazione del rilascio di ormoni dall'ipofisi anteriore (GH, ACTH, FSH, LH...)

## **APPARATO GASTRO-ENTERICO, INTESTINO:**

PGE<sub>2</sub> aumenta la secrezione di acqua ed elettroliti a livello intestinale: induce diarrea.

PGI<sub>2</sub> ha azione opposta a PGE<sub>2</sub> con effetto antidiarrogeno

---

---

## **MUCOSA GASTRICA:** funzione protettiva delle PG

### **Le prostaglandine (PGE2 e PGI2) aumentano:**

- ✓ Secrezione bicarbonato
  - ✓ Inibire la produzione acido-peptica
  - ✓ Sintesi del muco
  - ✓ Spessore del gel mucoso
  - ✓ Idrofobicità di superficie
  - ✓ Flusso ematico mucosale
  - ✓ Funzione di riparazione (?)
-

---

# SANGUE: Ruolo dei Trombossani e delle Prostacicline

## Antagonismo Funzionale

**TXA<sub>2</sub>**

**Piastrine**

**Vasocostrizione**  
**Induzione aggregazione piastrinica**

**PGI<sub>2</sub>**

**Cellule  
endoteliali**

**Vasodilatazione**  
**Inibizione aggregazione piastrinica**

**FIBRE SENSITIVE AFFERENTI: PGE<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>**

sensibilizzano le fibre sensitive afferenti all'azione di altri mediatori del dolore (bradichinina, istamina (IPERALGESIA E ALLODINIA))

---

# Ruolo delle Prostaglandine

**PGD<sub>2</sub>**

Vasodilatazione.  
Contrazione della muscolatura bronchiale

**PGE<sub>2</sub>**

Vasodilatazione, dolore e febbre.  
Contrazione e rilassamento muscolatura liscia bronchiale. **Regolazione della funzione renale: escrezione di sale ed acqua.**  
**Inibizione secrezione acida a livello gastrico e aumento muco a livello gastrico. Induce diarrea.**

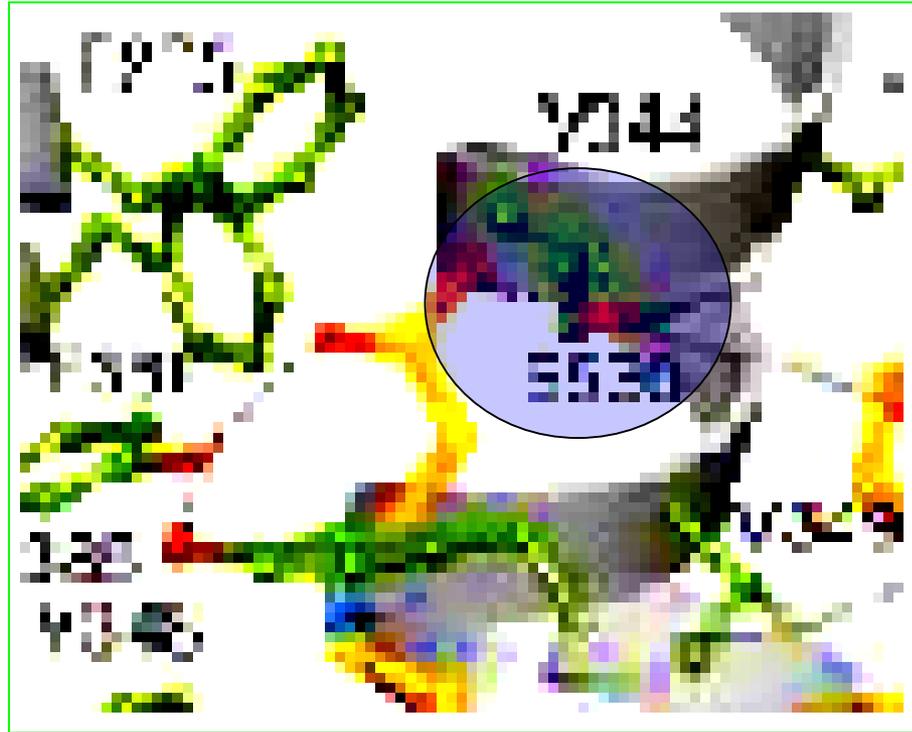
**PGF<sub>2α</sub>**

Broncocostrizione, contrazioni del miometrio, attività luteolitica

**PGI<sub>2</sub>**

Vasodilatazione sinergica con istamina e bradichinina.  
Inibizione della coagulazione. Vasodilatazione  
**E regolazione a livello renale. Dolore: azione sensibilizzante**

# Farmaci antinfiammatori non steroidei



I farmaci antinfiammatori non steroidei possono essere classificati in relazione alla loro struttura chimica oppure in relazione al loro **meccanismo d'azione** in inibitori non selettivi e inibitori selettivi della Cox-2. Della prima Famiglia il più conosciuto è l'acido acetilsalicilico che inattiva irreversibilmente l'enzima andando ad acetilare un residuo di serina.

# Classificazione chimica dei FANS

## ➤ *Acidi enolici*

Oxicam (piroxicam, meloxicam)

Pirazolici (fenilbutazone, dipirone)

## ➤ *Acidi carbossilici*

Acidi acetici (indometacina, etodolac, eltenac, ketorolac, diclofenac, aceclofenac, sulindac)

Fenamati (ac. meclofenamico, ac. tolfenamico, ac. mefenamico, ac. flufenamico)

Salicilati (salicilato di sodio, acido acetilsalicilico)

Propionati (ibuprofene, naprossene, ketoprofene, carprofene, fenoprofene,

flurbiprofene)

## ➤ *Altri derivati*

(nimesulide, flunixinina meglumina)

# Farmaci antinfiammatori non steroidei

Classificazione in relazione al meccanismo d'azione:  
concetto di affinità (o potenza inibitoria) e selettività.

Cox-1 altamente selettivi	Cox-1 selettivi	Ugualmente selettivi	Cox-2 selettivi	Cox-2 altamente selettivi
Flurbiprofene	Fenoprofene	Aspirina	Diclofenac	Celecoxib
Chetoprofene	Piroxicam	Ibuprofene	Etodolac	Rofecoxib
		Indometacina	Meloxicam	L-743, 337
		Flunixin Naproxen	Nabumetone	NS-398
		Oxaproxin	Nimesulide	Valdecoxib
		Tolmetin		Parecoxib

---

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 può sempre essere applicato a specie diverse (esempio Nimesulide: alta selettività per la Cox2 nell'uomo ma non nel cane!), **POTENZA diversa.**

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 leucotrieni. 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 (es. **Tepoxalin e Licofenone**).

L'utilizzo dei farmaci COX-2 selettivi è stato oggetto di discussione:

- COX-2 costitutivamente espressa solo in alcuni tessuti (ruolo omeostatico)
  - Effetto citoprotettivo e riparativo sulla mucosa gastro-intestinale
  - Induzione durante la fase di risoluzione svolgendo in questo modo funzioni antinfiammatorie. La completa inibizione della COX-2 ritarderebbe quindi i processi di guarigione.
-

---

# Meccanismo d'azione del FANS

**I FANS bloccano la sintesi delle prostaglandine, legandosi alle ciclossigenasi ed inibendole (INIBIZIONE COMPETITIVA e REVERSIBILE con acido arachidonico).**

I glucocorticoidi, invece, devono la loro azione antinfiammatoria all'inibizione indiretta della fosfolipasi A<sub>2</sub>. 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 membrana.

I FANS oltre ad inibire le COX vanno anche ad agire sull'immunità umorale e cellulo-mediata e sulla funzionalità dei leucociti (adesività e liberazione di enzimi infiammatori, ma a dosi più elevate).

---

# EFFETTI FARMACOLOGICI dei FANS



*Azione antinfiammatoria:* attraverso l'inibizione dell' enzima cicloossigenasi (COX), che regola la sintesi di prostaglandine, prostacicline e trombossani. L'acido acetilsalicilico causa una inibizione irreversibile gli altri FANS reversibile. L'effetto antinfiammatorio clinicamente si evidenzia più tardi rispetto a quello analgesico.

*Azione antipiretica:* attraverso l'inibizione della sintesi e liberazione della prostaglandina E<sub>2</sub> da parte dei centri termoregolatori dell'ipotalamo.

*Azione analgesica:* attraverso un meccanismo soprattutto periferico in quanto le prostaglandine aumentano la sensibilità delle terminazioni nervose ai mediatori chimici del dolore. L'effetto è rapido e la piena analgesia si ottiene in genere entro 1 settimana.

*Azione antiaggregante:* attraverso l'inibizione della sintesi di trombossano a livello piastrinico; l'azione antiaggregante è caratteristica in particolare dell'aspirina (dosi più basse, assenza di nucleo nelle cellule piastriniche).

*Azione antineoplastica:* attraverso meccanismi COX dipendenti/indipendenti (es. piroxicam).

# Proprietà chimiche dei FANS

- La maggior parte dei FANS è utilizzata tal quale, sotto forma di sale sodico o sale di una base organica – come la meglumina - (flunixinina)
- I FANS sono degli acidi deboli ( $pK_a$  compreso tra 3 e 6.5)

<i>FANS</i>	<i>pKa</i>
aspirina	3,5
fenilbutazone	4,8
indometacina	5,2
piroxicam	6,3

# FANS - Farmacocinetica

## Assorbimento orale

- Assorbimento gastrico rapido e completo
- Nei carnivori il picco plasmatico si ha nel volgere di 1-2 h, «intrappolamento ionico»
- La velocità di comparsa del picco può variare in funzione dell'ora di somministrazione e della concomitante assunzione di cibo

### FANS

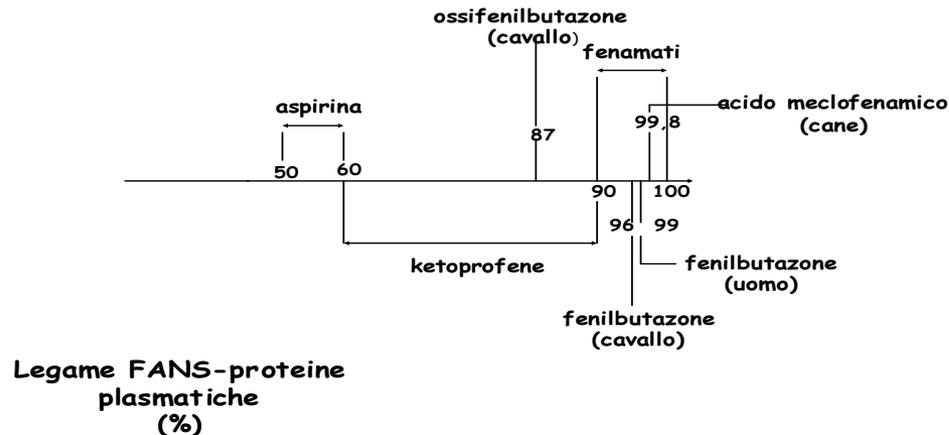
### Picco plasmatico

acido tolfenamico	1.05 h
flunixinina	1.17 h
fenilbutazone	3.5 h
meloxicam	2-3 h
carprofene	1-3 h
salicilati	4 h

- Biodisponibilità orale molto alta (~ 70%); può variare per la presenza di alimento

# Diffusione e distribuzione tissutale

- I FANS sono per lo più presenti nel sangue sono forma ionizzata e posseggono un elevato legame farmaco-proteico (99% legate alle proteine plasmatiche); per questo si accumulano nei tessuti infiammati (>> permeabilità, pH acido)
- La parte libera è quella attiva



---

# Metabolismo dei FANS

## Sede epatica

- Reazioni di fase I: formazione di metaboliti inattivi, tossici (vedi paracetamolo), attivazione di pro-farmaci
  - Reazioni di fase II: reazione di coniugazione con acido glucuronico
-

# Eliminazione dei FANS

## Eliminazione renale

- L'eliminazione dei FANS avviene principalmente per via urinaria
- La velocità di eliminazione cambia a seconda del principio attivo e delle specie animali
- L'eliminazione è pH-dipendente (più lenta nel cane, se paragonato agli erbivori, il cui pH urinario è più basico)

	UOMO	CANE	GATTO	BOVINO
salicilati	3 h	9 h	22 h	0 - 5 h
ac. tolfenamico	2 h	7 h	8 h	11 h
fenilbutazone	72 h	3 - 6 h	-	37 h
meloxicam	20 - 50 h	12 - 36 h	-	13 h

## Eliminazione biliare

- Alcuni composti subiscono un'eliminazione prevalentemente biliare e subiscono un circolo entero-epatico (indometacina, naprossene, ibuprofene, piroxicam, ac. tolfenamico - cane)
- Il tepoxalin viene eliminato con le feci

---

# Principali effetti collaterali dei FANS

- *Tratto gastro-intestinale*
  - *Funzione renale*
  - *Coagulazione*
-

# Effetti collaterali dei FANS

## *Organo od apparato*

## *Effetto*

<b>Tratto gastro-intestinale</b>	Diminuzione dell'appetito, emesi, ematemesi, dolore addominale, diarrea, melena, <b>erosioni superficiali, ulcere, emorragie, perforazioni</b> , infiammazione, enteropatia da perdita di proteine
<b>Rene</b>	<b>Ridotto flusso renale</b> , ridotta velocità di filtrazione renale, ritenzione di sodio e di fluidi, ipercaliemia, azotemia, insufficienza renale acuta, necrosi papillare
<b>Fegato</b>	Aumento degli enzimi epatici, ittero, necrosi
<b>Sistema emostatico</b>	Riduzione dell'aggregazione piastrinica, aumento del tempo di sanguinamento
<b>Sistema emopoietico</b>	Depressione del midollo osseo, anemia aplastica, anemia emolitica, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, metaemoglobinemia
<b>Sistema immunitario</b>	Reazioni allergiche

## Reazioni Avverse da FANS



**Apparato gastrointestinale:** Sono le più frequenti e vanno da manifestazioni non gravi come la dispepsia a effetti seri come l'ulcera o l'emorragia gastrointestinale



**Ren:** In corso di terapie prolungate e in pazienti a rischio o che assumono altri farmaci nefrotossici o che agiscono a livello renale (es. diuretici), si possono verificare nefropatie e insufficienza renale



**Fegato:** Si possono manifestare epatopatie dose-dipendenti e su base allergica anche indipendentemente dalla dose assunta



**Allergie:** In particolare con l'aspirina ma possono verificarsi con tutti i FANS (anche per via topica). I sintomi vanno dall'orticaria generalizzata, alla broncocostrizione all'edema angioneurotico. Raro lo shock anafilattico



**Blocco dell'aggregazione piastrinica:** Tendenza alle emorragie soprattutto aspirina

# FANS

- Meloxicam (Metacam®)
- Carprofene (Rymadil®)
- Eltenac (Telzenac®)
- Diclofenac (Reuflogin®)
- Ketoprofene (Findol®, Vet-ketofen®)
- Fenilbutazone (Bute®, Afibutazone®)
- Vedaprofene (Quadrisol®)
- Flunixin (Finadyne®, Flogend®, Flunixin®, Meflosyl®, Niglumine®)
- Ac. tolfenamico (Tolfedine®)
- Lisina acetilsalicilato (Lysal®)
- Piroxicam (Flogostil®)
- Tepoxalin (Zubrin®)

Medicina veterinaria

Medicina umana

- Acido acetilsalicilico (Aspirina®, Aspro®, Aspirinetta®, Bufferin®, Cardioaspirin®, Cemirit®, ecc)
- Nimesulide (Antalge®, Aulin®, Biosal®, Mesulid®, Sulidamor®, ecc.)
- Piroxicam (Feldene®, Oxicam®, Reumagil®, ecc.)
- Ibuprofene (Algofen®, Brufen®, Antalgin®, Cibalgina due fast®, Momendol®, Synflex®, ecc.)
- Diclofenac (Voltaren®, Novapirina®, Fenadol®, ecc.)
- Indometacina (Imet®, Indoxen®, ecc.)
- Paracetamolo (Efferalgan®, Levadol®, Panadol®, Tachipirina®, ecc.)
- Rofecoxib (Arofexx®, Vioxx®)
- Celecoxib (Artilog®, Celebrex®, Solexa®)
- Acido meclofenamico (Lenidor®, Meclodol®)
- Fenilbutazone (Kadol®)
- Etodolac (Lodine®)
- Ketorolac (Lixidol®, Tora-dol®, Acular®)
- Acido mefenamico (Lysalgo®)
- Meloxicam (Leutrol®, Mobic®)
- Flunoxaprofene (Priaxim®)
- Indobufene (Ibustrin®)
- Felbinac (Dolinac®), Traxam®)

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

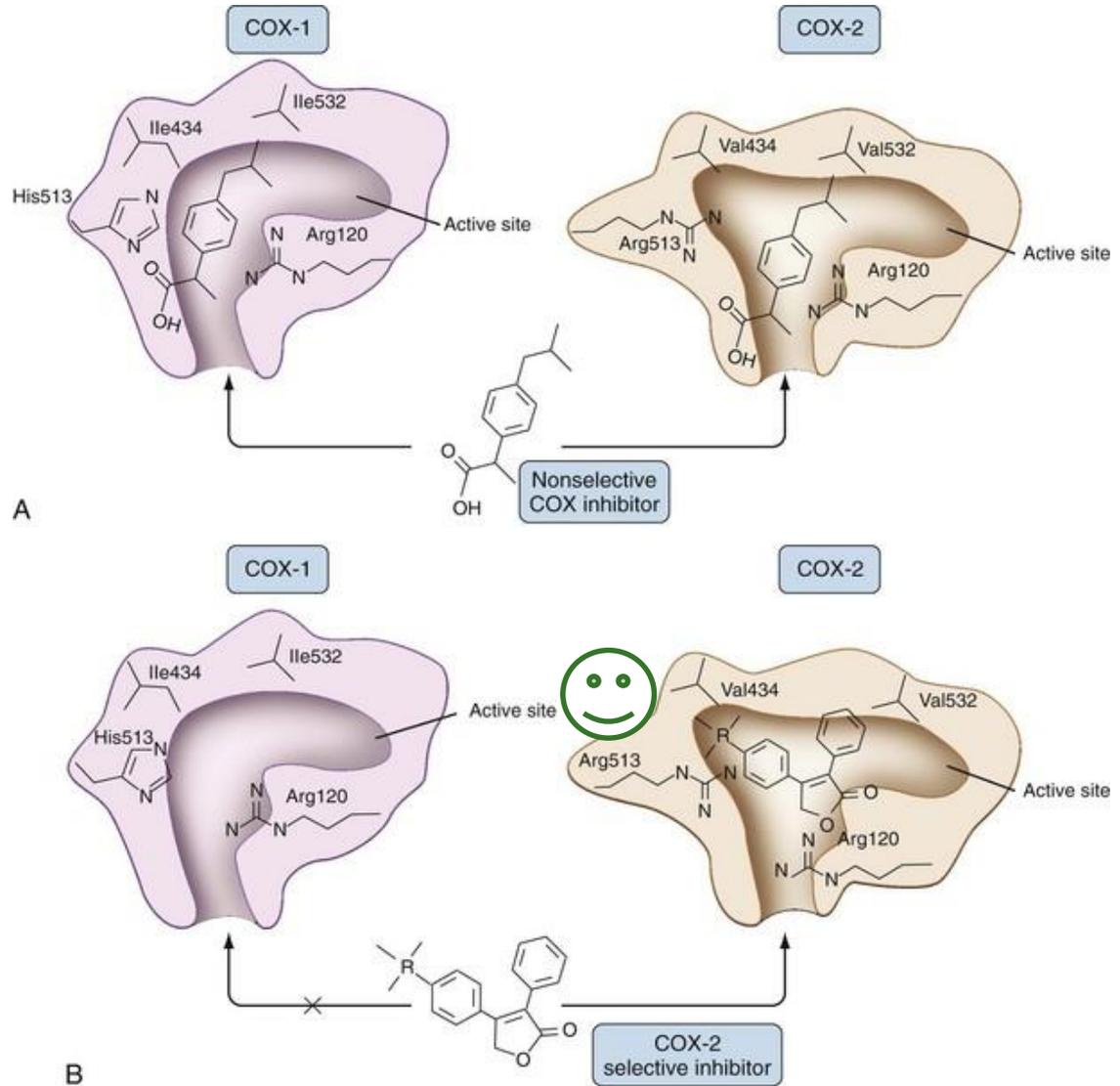
<i>Principio attivo</i>	<i>Indicazione terapeutica</i>	<i>Specie di destinazione</i>	<i>Posologia</i>
<b>Fenilbutazone</b>	Terapia sintomatica delle affezioni a carattere algico-flogistico dell'apparato muscolo-scheletrico	Cavallo Cane	4,4-8 mg/kg PO ogni 24h o 3-6 mg/kg EV ogni 12h 14 mg/kg PO tid
<b>Flunixin meglumina</b>	Stati infiammatori legati a patologie muscolo-scheletriche. Dolori viscerali	Cavallo Cane Bovini Suini	1,1 mg/kg EV o IM ogni 24h per non più di 5 gg 1 mg/kg PO ogni 24h per non più di 3 gg 2,2 mg/kg EV ogni 24h per non più di 3 gg 2,2 mg/kg IM 1-2 volte a distanza di 12h
<b>Ketoprofene</b>	Trattamento stati infiammatori di qualunque origine Stati dolorosi post-chirurgici	Cane Gatto Cavallo Suini Bovini	1 mg/kg/die PO per 3-5 gg 2 mg/kg/die IM, EV, SC per 1-3 gg 1 mg/kg/die PO per 3-5 gg 2 mg/kg/die SC per 1-3 gg 2,2 mg/kg/die IM, EV per 3-5 gg 3 mg/kg/die IM per 3-5 gg 3 mg/kg/die IM, EV per 3-5 gg
<b>Carprofen</b>	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
<b>Vedaprofen</b>	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
<b>Meloxicam</b>	Trattamento dell'infiammazione e del dolore di forme acute e croniche dell'apparato muscolo-scheletrico	Cane Bovino	0,2 mg/kg SC, EV 0,2 mg/kg il primo gg, poi 0,1 mg/kg/die PO per 10 gg 0,5 mg/kg SC o EV
<b>Diclofenac</b>	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

<b>Eltenac</b>	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
<b>Acido tolfenamico</b>	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
<b>Noramidopirina</b>	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
<b>Acetilsalicilato di lisina</b>	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
<b>Tepoxalin</b>	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

# COXIB

Meccanismi molecolari di inibizione delle COX2:

1. Ingombro sterico: i coxib non riescono ad entrare nel canale ciclossigenasico della COX1
2. Non riescono a legare Arg120 per assenza di gruppo -COOH
3. Hanno gruppi funzionali (metilsulfonico e sulfonaminico) in grado di legare Arg513.



---

# COXIB UTILIZZATI IN MEDICINA VETERINARIA (COX2 altamente selettivi)

- **Firocoxib (Previcox®)** indicato per il controllo del dolore e dell'infiammazione associato ad osteoartrite e nel controllo del dolore post-chirurgico.
  - **Mavacoxib (Trocoxil®)** rappresenta una possibile soluzione al problema delle somministrazioni ripetute in animali in terapia cronica con FANS, in particolare i cani con osteoartrite, Per conseguire concentrazioni plasmatiche stabili, il farmaco deve essere somministrato al giorno 0, quindi 14, quindi ogni mese, per un massimo di 6 mesi e mezzo.
  - **Robenacoxib (Onsior®)** è un nuovo farmaco sviluppato esclusivamente per uso veterinario indicato per il trattamento del dolore e dell'infiammazione e per il trattamento del dolore post-operatorio associato a chirurgia ortopedica o dei tessuti molli.
-

---

# Inibitori duplici: COX/5-LOX inibitori

- Farmaci che inibiscono sia le ciclossigenasi che la 5-Lipossigenasi, per ottenere la concomitante riduzione della produzione sia di prostanoidei che di leucotrieni
  - Licofenone: medicina umana
  - Tepoxalin: medicina veterinaria (?)
-

---

# Nitro-FANS

- FANS tradizionale  
inibitore non selettivo  
delle COX legato ad  
una molecola di NO
  - NO: incremento della  
tollerabilità gastrica al  
farmaco,  
potenzialmente legata  
alla sua azione  
adiuvante nella  
perfusione tissutale
-

## Grapiprant: an EP4 prostaglandin receptor antagonist and novel therapy for pain and inflammation

[Kristin Kirkby Shaw](#),<sup>2</sup> [Lesley C. Rausch-Derra](#),<sup>1</sup> and [Linda Rhodes](#)<sup>1</sup>

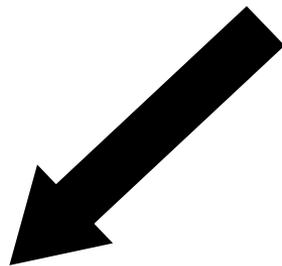
▾ [Author information](#) ▸ [Article notes](#) ▸ [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

**Grapiprant** (Galliprant ®): è un medicinale antinfiammatorio non steroideo (FANS), **non inibitore della ciclossigenasi**, appartenente alla classe dei pipient. Grapiprant agisce in modo diverso rispetto ad altri FANS, che bloccano una serie di enzimi della ciclossigenasi, bloccando uno specifico recettore bersaglio chiamato EP4, attraverso cui sostanze naturali dette prostaglandine causano dolore in presenza di osteoartrite. Bloccando l'EP4, grapiprant contribuisce ad alleviare i segni dell'affezione. L'effetto indesiderato più comune (che può riguardare più di 1 animale su 10) è vomito lieve e generalmente di breve durata.

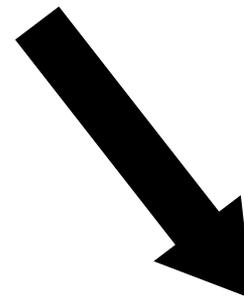
# Corticosteroidi

SONO ORMONI STEROIDEI SINTETIZZATI DALLA CORTICALE DEL SURRENE A PARTIRE DAL COLESTEROLO E REGOLANO IL **METABOLISMO GLICIDICO, PROTEICO, LIPIDICO E IDROMINERALE**. SERVONO PER MANTENERE **L'OMEOSTASI** DELL'ORGANISMO E VENGONO SECRETI IN CONDIZIONI DI STRESS (ENDOGENE E ESOGENE).

SI DIVIDONO IN:

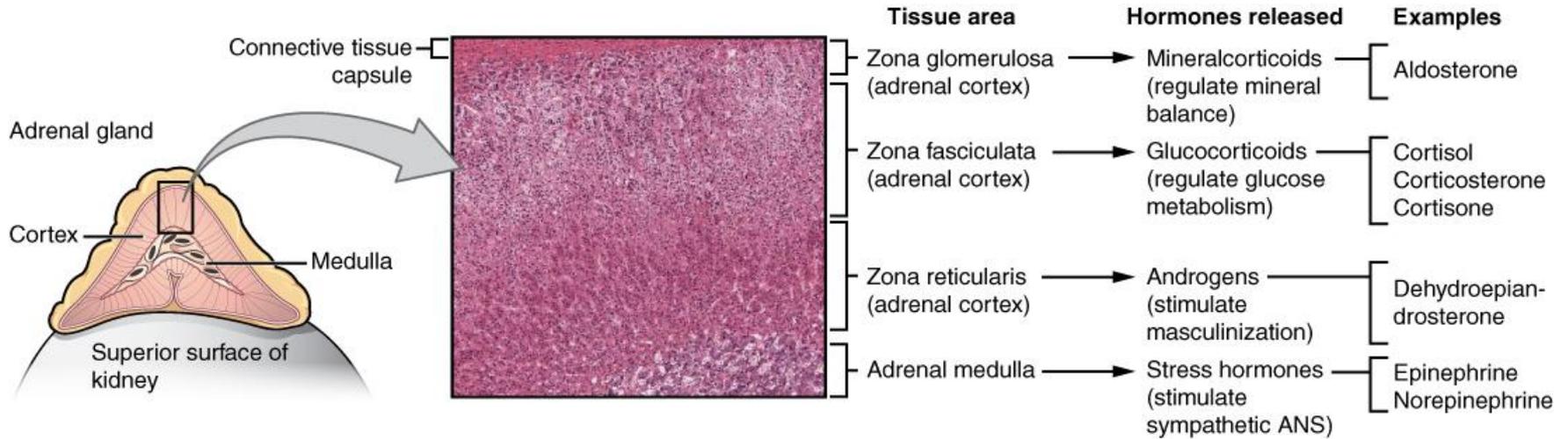


**MINERALCORTICOIDI**

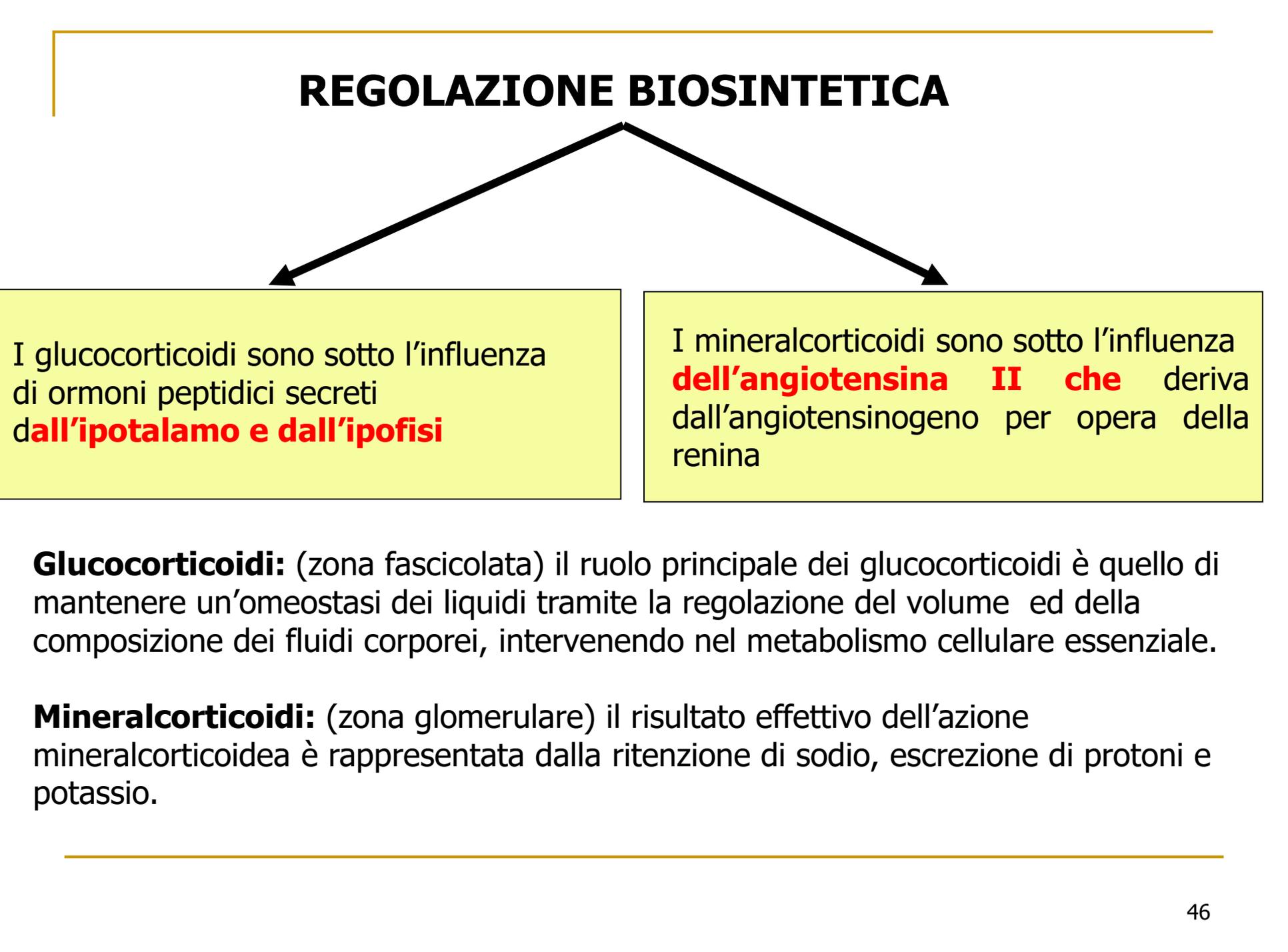


**GLUCOCORTICOIDI**

# GHIANDOLA SURRENALE



# REGOLAZIONE BIOSINTETICA



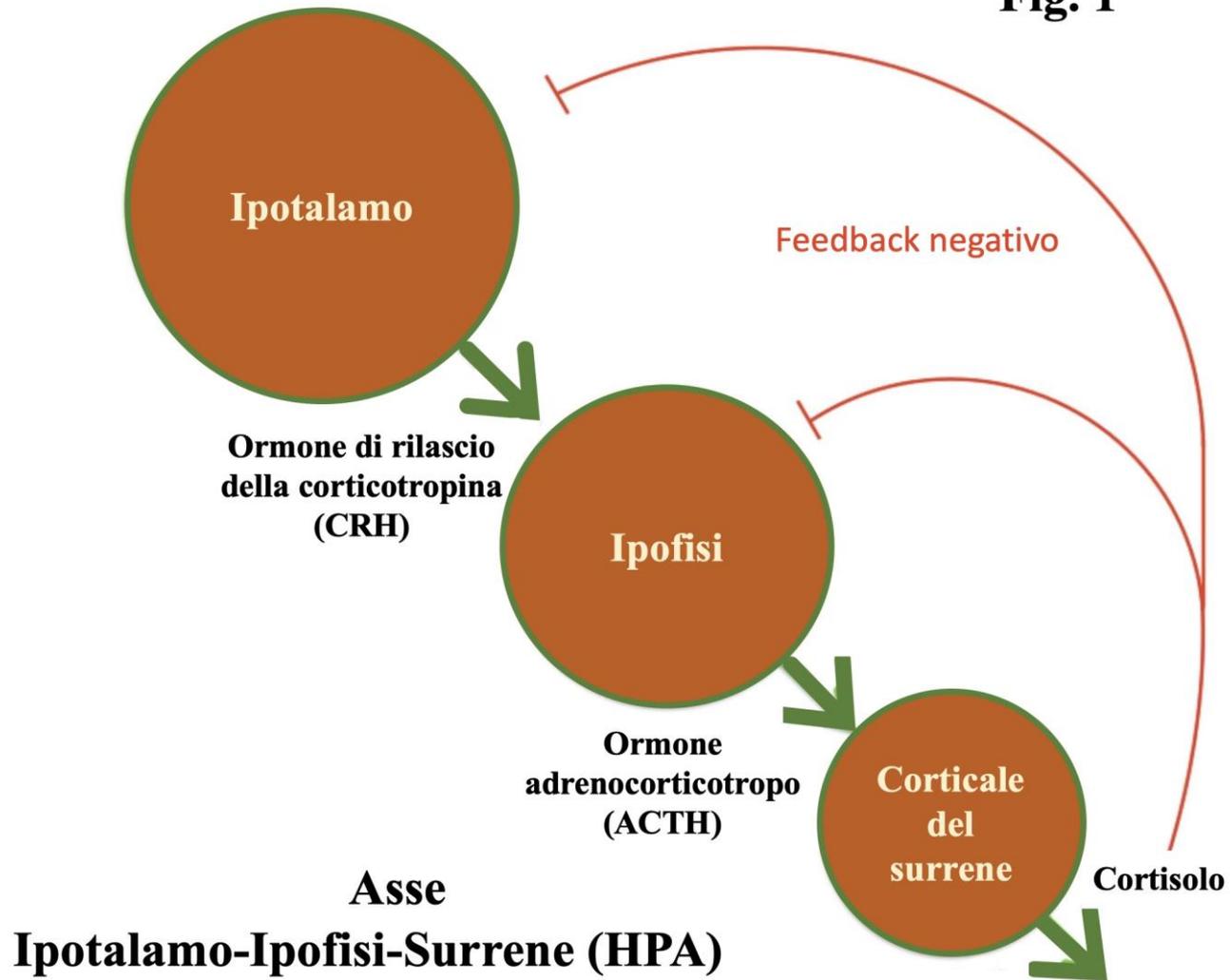
I glucocorticoidi sono sotto l'influenza di ormoni peptidici secreti **dall'ipotalamo e dall'ipofisi**

I mineralcorticoidi sono sotto l'influenza **dell'angiotensina II che** deriva dall'angiotensinogeno per opera della renina

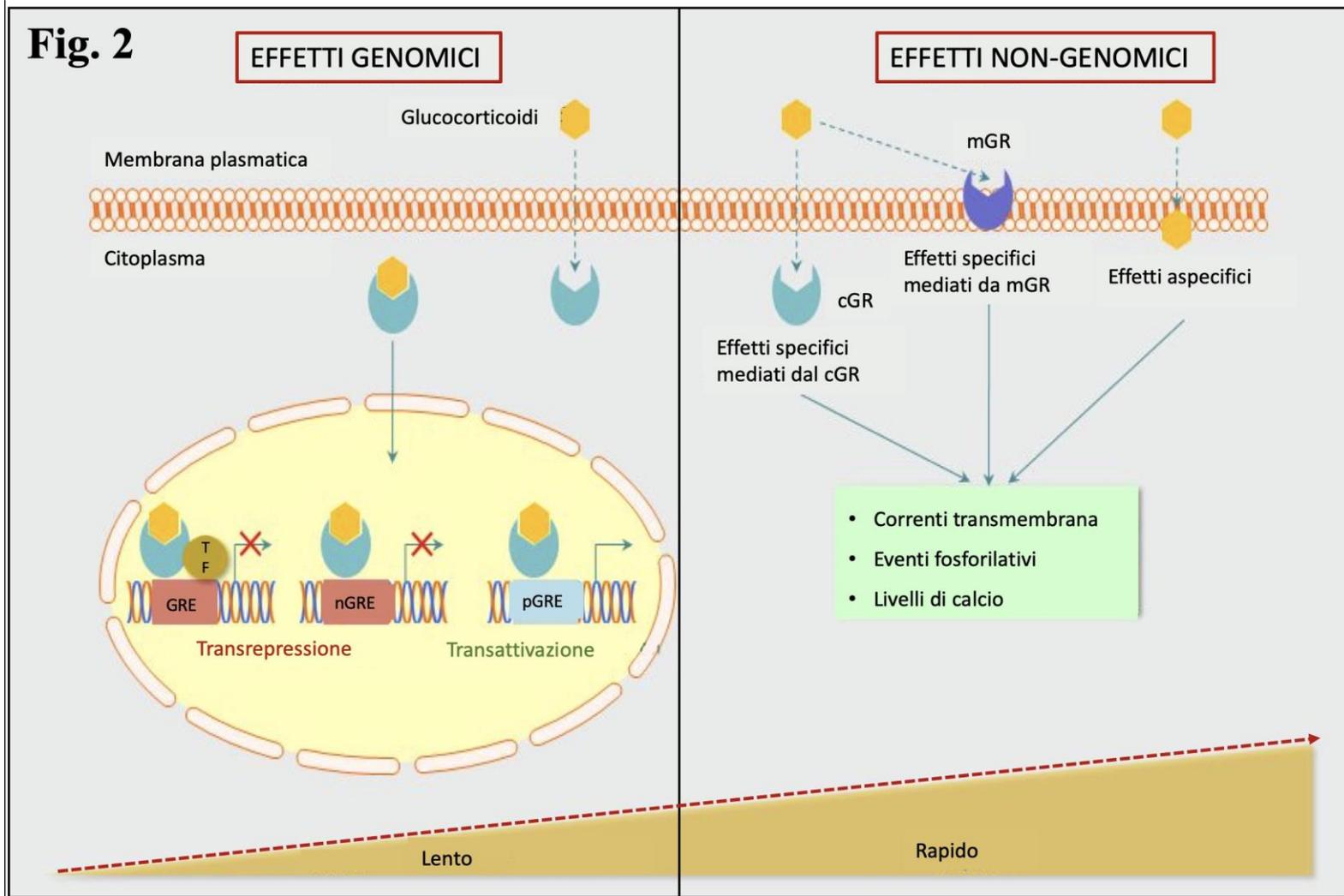
**Glucocorticoidi:** (zona fascicolata) il ruolo principale dei glucocorticoidi è quello di mantenere un'omeostasi dei liquidi tramite la regolazione del volume ed della composizione dei fluidi corporei, intervenendo nel metabolismo cellulare essenziale.

**Mineralcorticoidi:** (zona glomerulare) il risultato effettivo dell'azione mineralcorticoidea è rappresentata dalla ritenzione di sodio, escrezione di protoni e potassio.

**Fig. 1**



# MECCANISMO D'AZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI: EFFETTI GENOMICI E NON GENOMICI



# GLUCOCORTICOIDI

## Meccanismo d'azione

- **EFFETTI GENOMICI:** Diffusione del glucocorticoide attraverso la membrana cellulare
- Legame ad un recettore specifico associato ad Heat shock protein
- Rilascio della Heat shock protein e passaggio del complesso ormone-recettore all'interno del nucleo
- Legame a specifici nucleotidi lungo la catena di DNA (Glucocorticoid responsive elements –GREs-)
- Alterazione della trascrizione genica
- Variazione nella produzione di specifiche proteine responsabili degli effetti biologici dei glucocorticoidi +
- **EFFETTI NON GENOMICI**

## ALCUNI EFFETTI FISIologici E PATOLOGICI DEI GLUCOCORTICOIDI

Effetti antinfiammatori	Effetti Metabolici	Effetti Endocrini	Sistema nervoso e muscolare
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Soppressione di citochine e chemochine proinfiammatorie (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>• Ridotta espressione molecole di adesione (ICAM-1, E-selectina)</li> <li>• Diminuita attività degli enzimi infiammatori (COX-2, PL-A2)</li> <li>• Soppressione della proliferazione delle cellule T</li> <li>• Inibizione della fagocitosi mononucleare e della chemiotassi</li> <li>• Induzione di citochine antinfiammatorie (IL-10, TGF-<math>\beta</math>)</li> <li>• Stabilizzazione delle membrane lisosomiali</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimolo della gluconeogenesi epatica</li> <li>• Aumento del catabolismo proteico</li> <li>• Mobilitazione degli acidi grassi liberi</li> <li>• Antagonismo dell'attività insulinica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibizione della sintesi e della secrezione di ACTH e CRH</li> <li>• Inibizione della sintesi e della secrezione di ADH</li> <li>• Inibizione della sintesi e del rilascio di TSH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambiamenti comportamentali</li> <li>• Debolezza e atrofia muscolare</li> <li>• Mantenimento del flusso sanguigno cerebrale</li> <li>• Riduzione della formazione del liquido cefalorachidiano</li> <li>• Euforia</li> </ul>
Effetti emopoietici	Funzione renale	Tratto gastrointestinale	Effetti Vari
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento dei neutrofili e monociti in circolo</li> <li>• Diminuzione dei linfociti ed eosinofili in circolo</li> <li>• Sequestro dei linfociti; involuzione del tessuto linfoide</li> <li>• Aumento degli eritrociti e delle piastrine in circolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento della velocità di filtrazione glomerulare</li> <li>• Inibizione dell'effetto dell'ADH</li> <li>• Proteinuria</li> <li>• Ritenzione di acqua, sodio e cloro</li> <li>• Escrezione di potassio e calcio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funzione e integrità generali</li> <li>• Riduzione del turnover cellulare della mucosa gastrica</li> <li>• Riduzione della produzione di muco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stimolazione dell'appetito</li> <li>• Accelerazione del riassorbimento osseo</li> <li>• Azione antiossidante</li> <li>• Inibizione della proliferazione dei fibroblasti e dell'attività del collagene</li> </ul>

---

# GLUCORTICOIDI

**Gli effetti possono essere suddivisi anche in:**

➤ **Effetti metabolici**

1. Aumento della neoglucogenesi (Fegato e Rene)
2. Inibizione dell'uptake e dell'utilizzazione di glucosio da parte del tessuto adiposo e del muscolo scheletrico (effetto inibitorio sull'attività della insulina)

➤ **Effetti sul metabolismo lipidico**

1. Aumento della lipolisi (aumento in circolo di acidi grassi liberi) (la secrezione di insulina stimola la lipogenesi determinando un netto aumento della deposizione di grasso)
  2. Aumento dell'assorbimento di grasso dall'intestino
  3. Ridistribuzione dei grassi (faccia e dorso del collo)
-

## ➤ **Effetti sul metabolismo proteico**

1. Promuovono catabolismo proteico: diminuzione della sintesi e mobilizzazione delle proteine dal tessuto linfoide, connettivale e muscolare

## ➤ **Effetti sul bilancio idro-elettrolitico**

1. Ritenzione di  $\text{Na}^+$  a livello renale ed escrezione di  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$  (azione mineralcorticoide-simile)

## ➤ **Effetti cardiovascolari**

implicato nel mantenimento di:

- Normale permeabilità capillare
- Normale risposta vasomotoria alle catecolamine
- Normale contrattilità miocardica
- Aumento della contrazione vasale
- Ipertensione

---

➤ **Effetti a carico del rene**

1. Normale filtrazione glomerulare
2. Modulazione negativa dell'ADH sui dotti collettori
3. **Aumento dell'escrezione di Ca<sup>2+</sup>**

➤ **Effetti gastrointestinali**

1. Mantenimento della normale funzione dei muscoli lisci viscerali
  2. Aumento della produzione di acido gastrico e pepsina
  3. Diminuzione della produzione di muco gastroprotettivo
  4. Diminuzione dell'assorbimento di Ca<sup>2+</sup> dall'intestino (blocco dell'attività vit. D)
  5. Azione depressante generale sulla funzione intestinale
  6. Effetti antiemetici
-

---

➤ **Effetti sul sistema nervoso**

1. Adeguata concentrazione plasmatica di glucosio
2. Mantenimento del tono vasale

➤ **Effetti sul sistema endocrino**

1. Diminuzione del rilascio di CRH, ACTH e beta-lipotropina
  2. Diminuzione del rilascio del TSH, FSH e ADH
  3. Aumento del rilascio di GH
-

---

➤ **Effetti sul sistema emopoietico: «leucogramma da stress»**

1. Diminuzione della concentrazione di linfociti, monociti, eosinofili e basofili (dovuto all'efflusso dal sangue verso gli organi linfoidei)
2. Aumento della concentrazione dei neutrofili (dovuto all'aumentato efflusso dal midollo osseo, sia alla diminuzione della migrazione dall'interno dei vasi)
3. Aumento della concentrazione di globuli rossi e piastrine

➤ **Effetti sulle ghiandole esocrine**

1. Ghiandola mammaria del bovino
-

---

# APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

- La terapia con glucocorticoidi non è mai diretta nei confronti dell'agente eziologico, ad eccezione della terapia sostitutiva steroidea in pazienti con insufficienza corticosurrenalica. Infatti, i glucocorticoidi sono utilizzati con l'obiettivo di ridurre i processi patologici che vengono attivati in risposta ad una malattia, utilizzando la dose minima necessaria. Nelle situazioni di emergenza può essere utile iniziare con la somministrazione del farmaco per via endovenosa, per poi continuare la terapia per via orale.
  - Gli effetti fisiologici dei glucocorticoidi si manifestano a dosaggi molti più bassi rispetto agli effetti antinfiammatori e immunosoppressivi. Pertanto, prima di intraprendere una terapia steroidea il clinico avveduto dovrebbe stabilirne l'obiettivo (per es., terapia sostitutiva, riduzione dell'infiammazione, soppressione del sistema immunitario, o altro). Le principali applicazioni terapeutiche dei glucocorticoidi possono essere riassunte in sei categorie:
-

---

**1. TERAPIA SOSTITUTIVA STEROIDEA** (insufficienza corticosurrenalica primaria o secondaria)

**2. TERAPIA ANTINFIAMMATORIA** (se al processo infiammatorio che si intende trattare si associa un processo infettivo, l'uso di glucocorticoidi può avere **effetti deleteri** perché l'infezione può progredire e il risultato può rivelarsi potenzialmente fatale. A causa degli effetti generali dei glucocorticoidi (ad es. riduzione della piressia, stimolazione del senso di appetito, sensazione di euforia e soppressione dei segni clinici di infiammazione), il medico può avere l'impressione di un miglioramento, mentre in realtà la malattia sta progredendo)

**3. TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA** ( i glucocorticoidi rappresentano il caposaldo terapeutico della maggior parte delle malattie immunomediate)

**4. TERAPIA ANTINEOPLASTICA** (attività citotossica e trattamento del dolore cronico causato dal processo neoplastico)

---

---

**4. SHOCK:** diversamente dal passato, i glucocorticoidi ad alto dosaggio sono oggi menzionati soltanto nei protocolli per il trattamento dello shock anafilattico. Nei cani e nei gatti, l'adrenalina è il farmaco di scelta per il trattamento dell'anafilassi.

**5. MALATTIE NEUROLOGICHE:** in passato i glucocorticoidi venivano raccomandati per il trattamento di lesioni cerebrali di origine traumatica per ridurre l'edema cerebrale. Attualmente, il loro uso sia nei pazienti umani che nei piccoli animali con lesioni cerebrali non è più raccomandato. In corso di traumi acuti del midollo spinale, si ritiene che il metilprednisolone sia in grado di eliminare i radicali liberi, se somministrato entro 8 ore dal momento dell'insulto.

---

# Farmaci antinfiammatori steroidei

- **Azione antinfiammatoria:**

**CONTRO REGOLAZIONE DI MEDIATORI PRO-INTIAMMATORI,  
ATTIVAZIONE DI MEDIATORI ANTI-INTIAMMATORI**

- ***Agiscono su tutti i tipi di infiammazione***
- ***Inibiscono sia le fasi acute che croniche dell'infiammazione***
- ***Agiscono attraverso svariati meccanismi:***
  1. Alterazione del **numero**, distribuzione e **funzione** dei leucociti periferici e dei macrofagi tissutali
  2. Inibizione della sintesi delle prostaglandine e dei leucotrieni
  3. Diminuzione della permeabilità capillare

---

## **Per i leucociti:**

- Diminuzione della migrazione dei neutrofili dai vasi sanguigni
- Aumentato movimento dei linfociti, monociti, eosinofili e basofili, dal letto vascolare ai tessuti linfoidei
- Diminuzione della produzione di interleuchine (soprattutto Interleukina-2), TNf, interferone gamma
- Inibizione del rilascio di istamina dai basofili e dalle mastociti
- Inibizione della proliferazione di fibroblasti

## **Per i macrofagi:**

- Diminuzione dell'accumulo dei macrofagi nel sito di infiammazione
  - Diminuzione dell'attività di fagocitosi
  - Diminuzione dell'attivazione delle cellule T
-

---

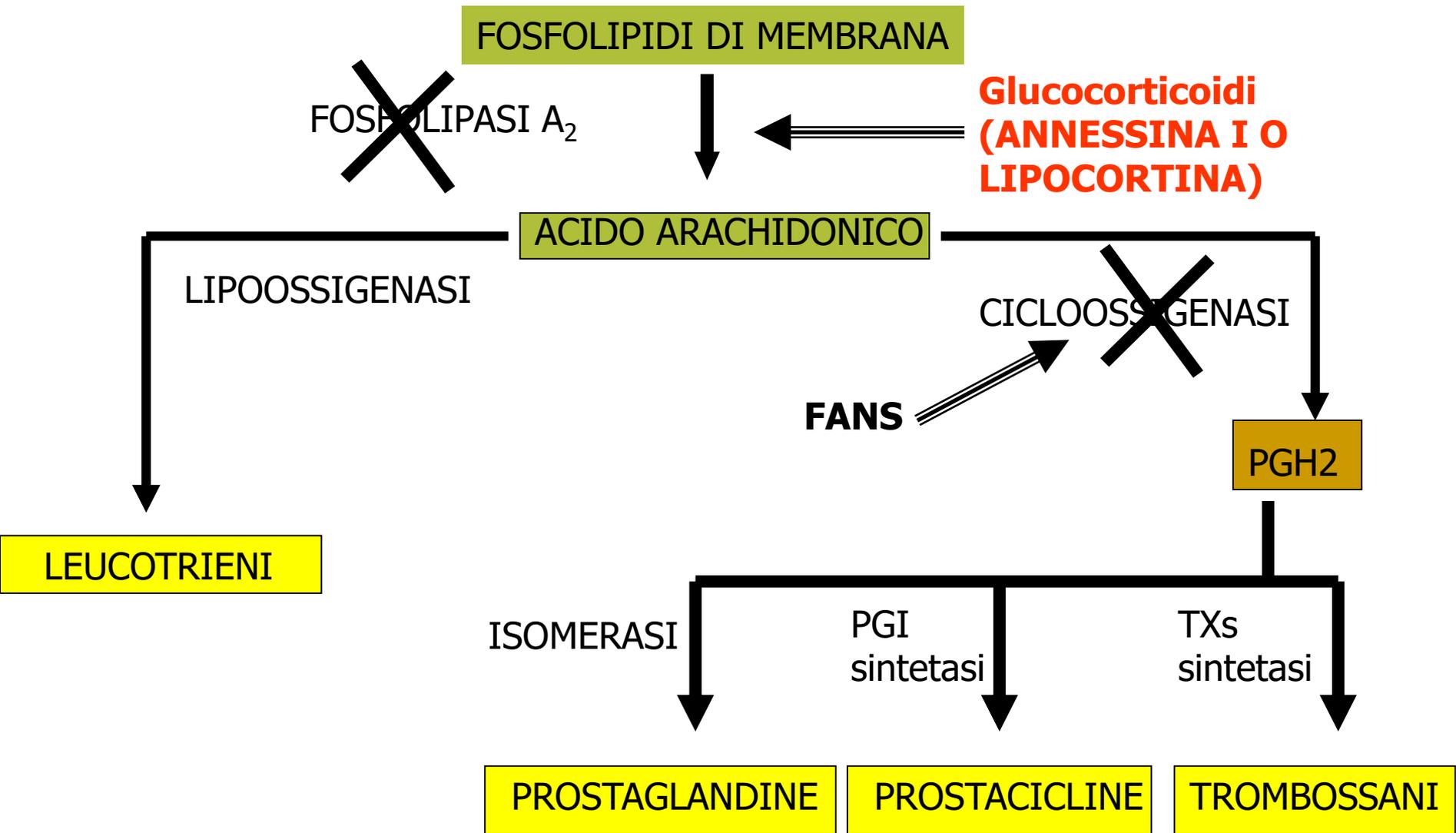
- **Inibizione della sintesi dei leucotrieni e delle prostaglandine**

1. Inibizione della produzione della fosfolipasi A2
2. Diminuzione della produzione di ciclossigenasi-2

I GLICOCORTICOIDI INIBISCONO LA LIBERAZIONE DI ACIDO ARACHIDONICO E DEL PAF DAL POLMONE E DAI MACROFAGI FAVORENDO LA PRODUZIONE DI UNA PROTEINA, LA LIPOCORTINA CHE A SUA VOLTA INIBISCE LA FOSFOLIPASI A2

---

# MECCANISMO D'AZIONE COME ANTIINFIAMMATORI



# Farmaci antinfiammatori steroidei

## *Classificazione degli adenocorticosteroidi*

Naturali

Sintetici

### **Glucocorticosteroidi**

- Idrocortisone (cortisolo)
- Cortisone

- Prednisone
- Prednisolone
- Methyl-prednisolone
- Triamcinolone
- Betamethasone
- Dexamethasone

### **Mineralcorticoidi**

Aldosterone  
Desoxycorticosterone (DOC)

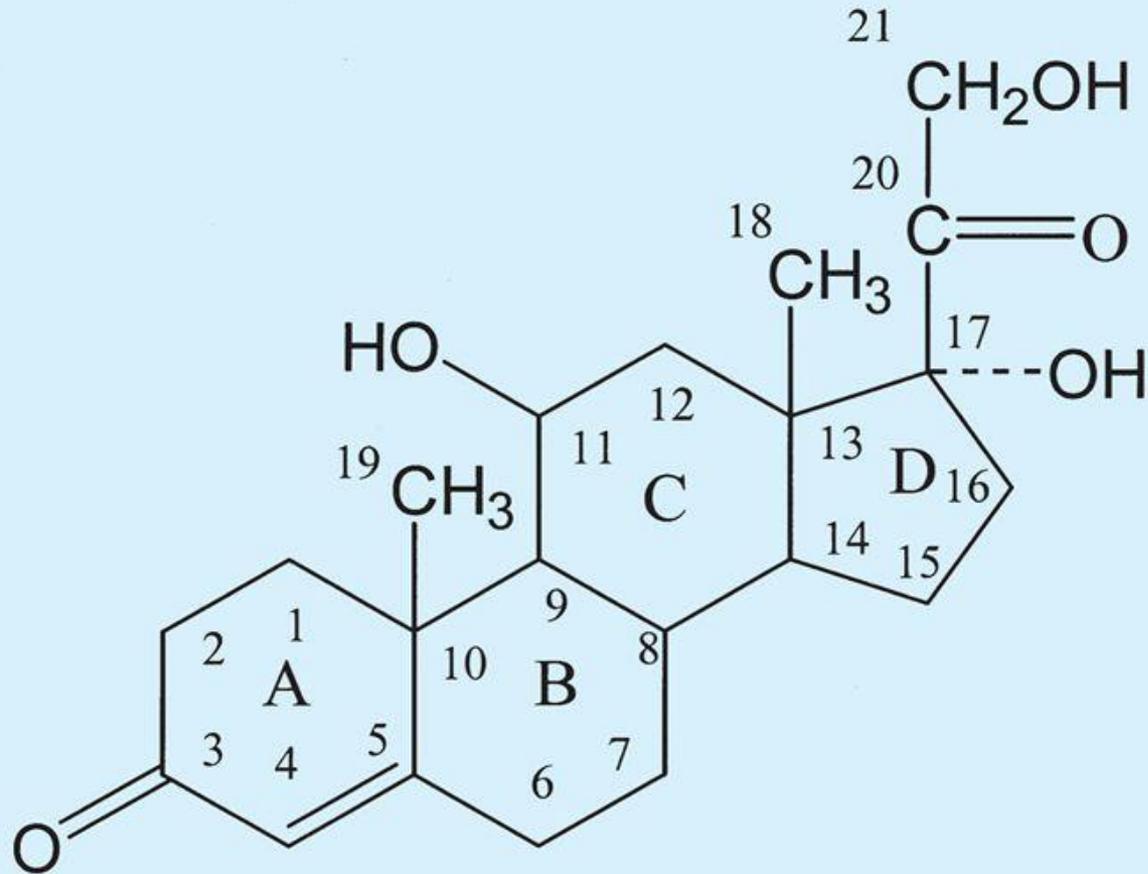
Fludrocortisone

---

# Classificazione farmaci antinfiammatori steroidi

- ❑ Glucocorticoidi sistemici: naturali e sintetici
  - ❑ Glucocorticoidi ad applicazione topica
-

# Struttura del cortisolo



---

Modificazioni della struttura chimica base degli steroidi alterano l'affinità dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi per i rispettivi recettori, la capacità di legame con le proteine plasmatiche, la stabilità della catena laterale, i fenomeni di riduzione e la produzione di metaboliti.

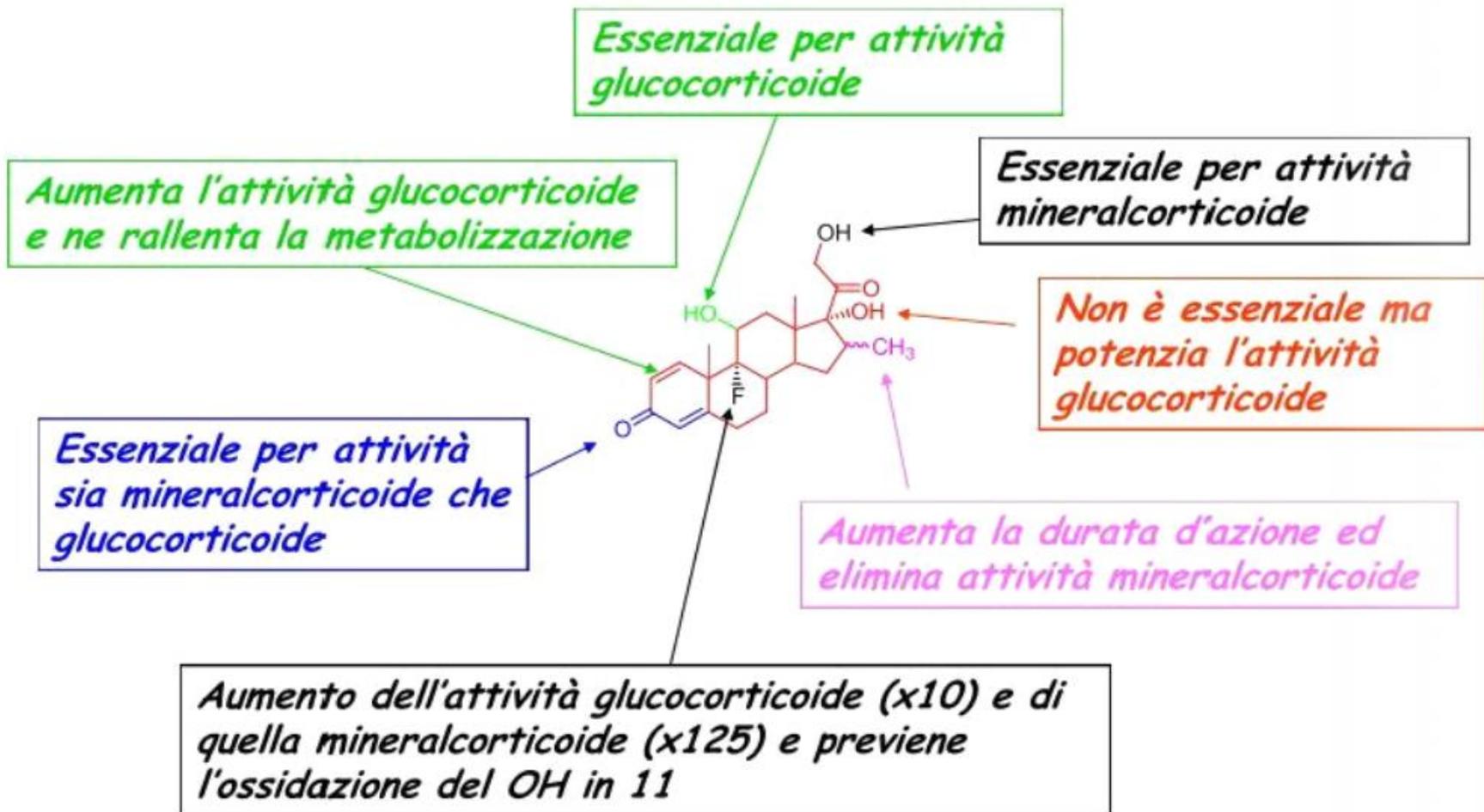
Alcuni gruppi chimici sono essenziali nel determinare la loro attività biologica: il **gruppo alcolico in posizione 11** è fondamentale per l'attività glucocorticoide ed i composti come il prednisone e il cortisone che hanno un gruppo chetonico in posizione 11 devono essere ridotti a livello epatico nella forma alcolica per poter esercitare piena attività **(ATTENZIONE AL GATTO)**.

---

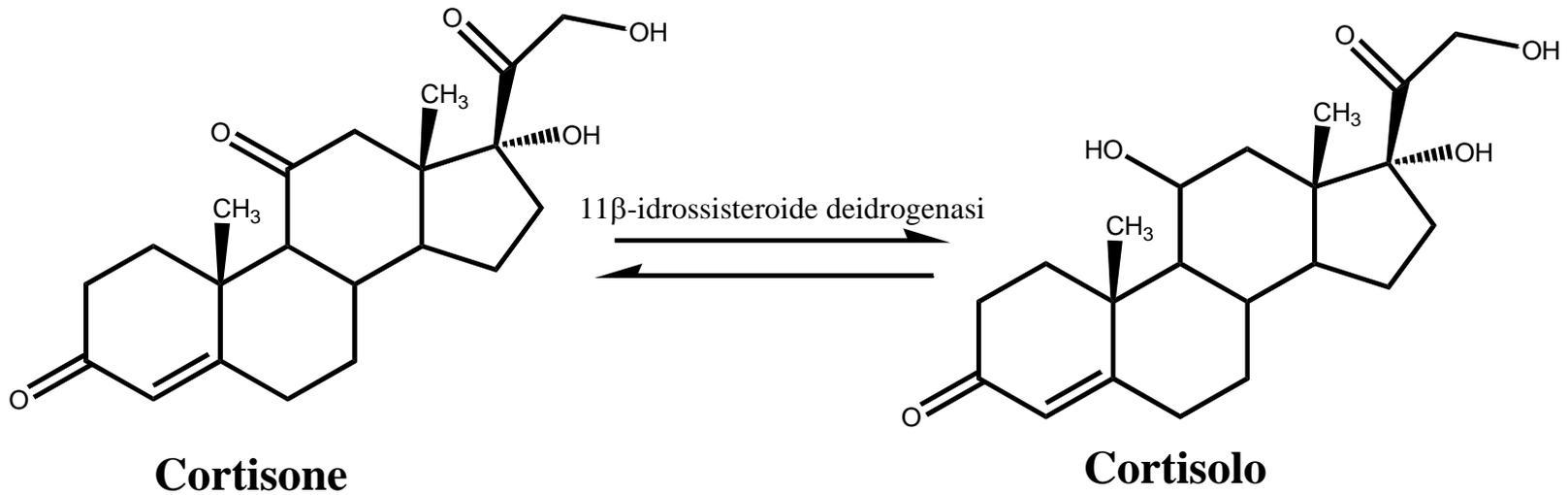
---

## Relazione struttura attività

- OH in posizione  $17\alpha$  conferisce attività glucocorticoide
- Esteri su C21 aumentano il tempo di emivita
- Introduzione di un doppio legame su C1-C2 aumenta attività glucocorticoide
- Sostituzioni in  $9\alpha$  aumentano entrambe le attività
- Modifiche contemporanee in  $9\alpha$ ,  $6\alpha$  incrementano solo attività glucocorticoide
- Modifiche in  $16\alpha$  e  $16\beta$  incrementano attività glucocorticoide



# Glucocorticoidi Naturali

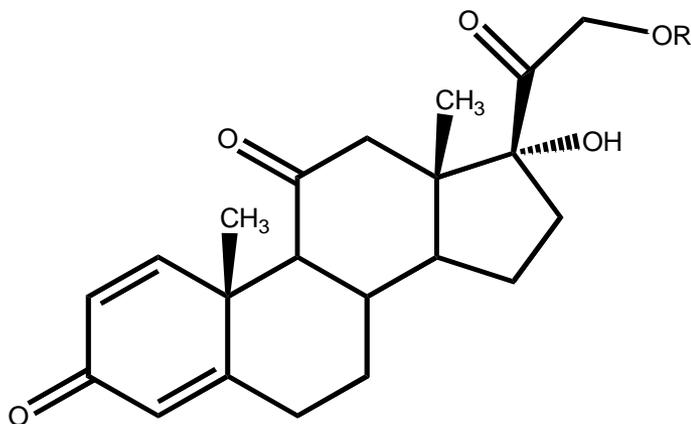


# Derivati delta corticoidi: sostituzione in posizione 9 $\alpha$

introduzione di un doppio legame tra il carbonio C1 e C2 del nucleo steroideo

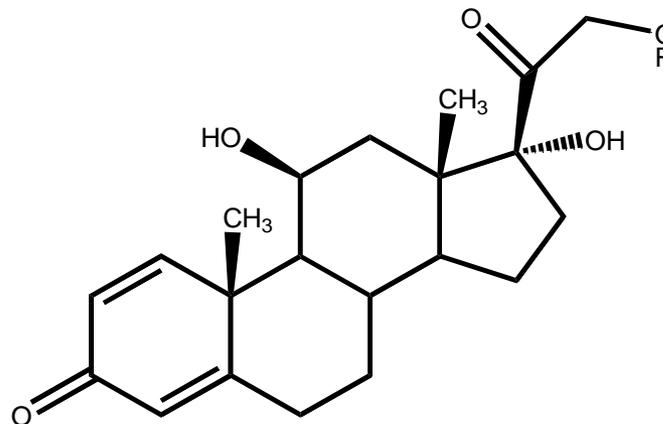
Aumentata attività glucocorticoide

Inalterata quella mineralcorticoide



## Prednisone

- antireumatico e antiallergico
- minori effetti collaterali



## Prednisolone

- 4 volte più attivo come glucocorticoide.
- Effetto mineralcorticoide non aumentato

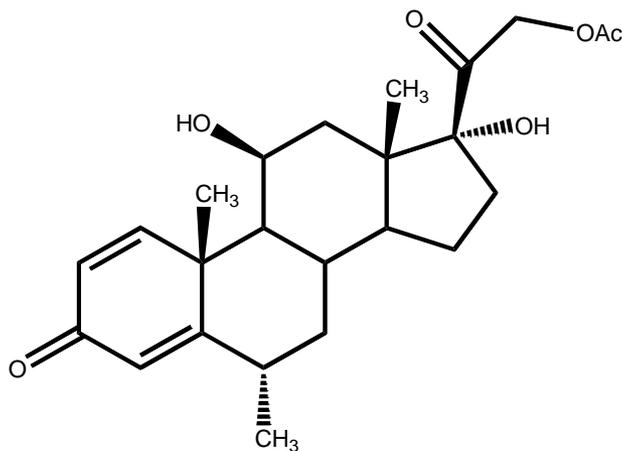
R=COCH<sub>3</sub>

R= -PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> Utilizzato per via intramuscolare o endovenosa

R= COCH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl<sup>-</sup> Utilizzato per via parenterale-rilascio lento

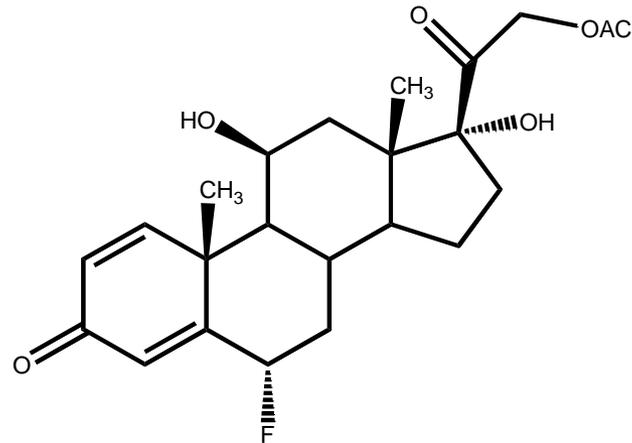
# Delta corticoidi sostituiti in posizione 6 $\alpha$ :

introduzione di un gruppo metilico in posizione 6 $\alpha$  del prednisolone



## METIL PREDNISOLONE

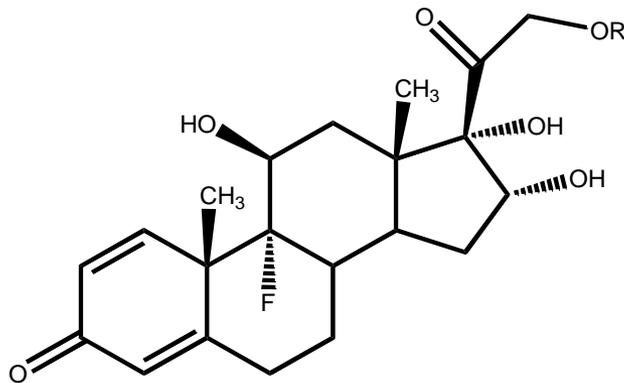
- più attivo del prednisolone
- impiego topico
- minor metabolismo
- minor ritenzione idrica



## Fluprednisolone

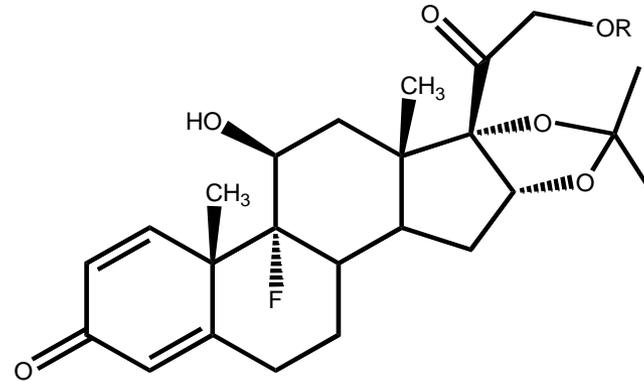
- 3 volte più attivo del prednisolone come antireumatico
- minor metabolismo
- ritenzione idrica molto scarsa

# Delta corticoidi sostituiti in posizione $9\alpha$ e $16\alpha/\beta$



## **Triamcinolone**

- più attivo del prednisolone
- minor ritenzione idrica
- BASSA BIODISPONIBILITA'



## **Triamcinolone acetonide**

- usato per via inalatoria e intranasale per asma e riniti

L'introduzione del F in  $9\alpha$  che porta ad aumento dell'attività mineralcorticoide viene controbilanciato dall'introduzione dell'OH in  $16\alpha$

---

# FARMACOCINETICA DEI GLUCOCORTICOIDI SISTEMICI

**ASSORBIMENTO:** condizionato dalla struttura molecolare (e dalle modifiche chimiche, esterificazione C21), ma in linea generale rapidamente assorbiti (entro 2 ore per OS)

**DISTRIBUZIONE:** legame con proteine plasmatiche (alpha globulina, CBG)

**METABOLISMO:** fegato, reazione di ossidazione e coniugazione (acido glucuronico o solfato)

**ESCREZIONE:** rene e in parte bile (ruminanti)

---

---

# GLUCOCORTICOIDI AD AZIONE TOPICA:

esterificazione in C17 e/o C21 dei corrispondenti cortisonici per uso sistemico

Assorbiti in piccola quantità in funzione:

- ✓ del tipo di crema o unguento utilizzato;
- ✓ delle condizioni della pelle dove viene applicato;
- ✓ del tipo di bendaggio usato.

Una volta assorbiti attraverso la cute, subiscono lo stesso metabolismo da parte del fegato ed escreti nelle urine.

I corticosteroidi topici anche se assorbiti a livelli bassissimi possono esporre a rischi sistemici.

I prodotti dermatologici possono essere:

- ✓ A bassa potenza ed hanno effetti antiinfiammatori modesti e sono i più sicuri per l'utilizzo cronico;
  - ✓ A potenza media e vengono utilizzati in dermatosi modeste con cura di limitata durata;
  - ✓ Ad alta potenza utilizzati in dermatosi più gravi sempre per trattamenti di breve durata e di piccole superfici.
-

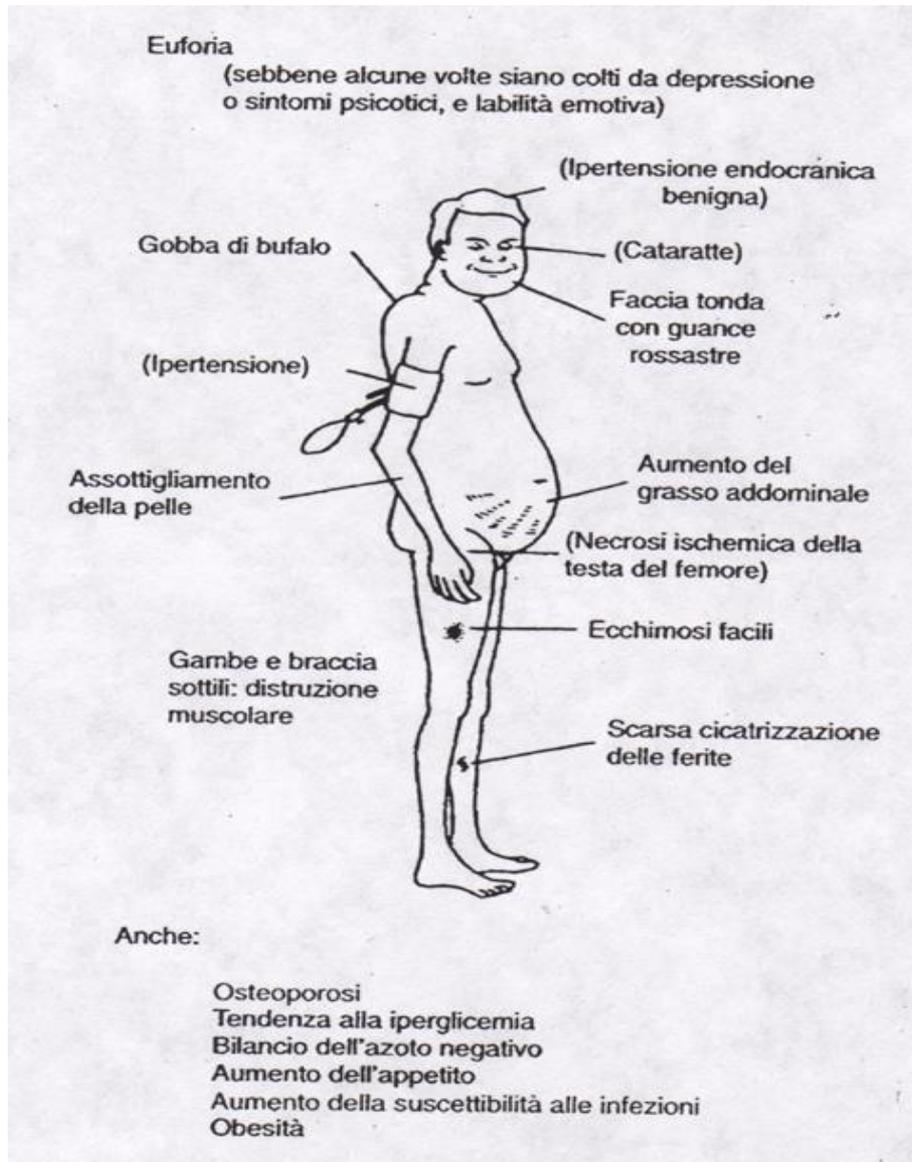
---

# NUOVE CLASSI DI FARMACI GLUCOCORTICOIDI

- I. 21-aminosteroidi o lassaroidi (tirilazad): sono derivati del metilprednisolone, attività antinfiammatoria ed antiossidante
  
  - II. *Soft-steroid*: hanno delle peculiari caratteristiche farmacocinetiche per cui possono produrre l'effetto solo nel sito desiderato (budesomide, ciclesonide, loteprednololo)
-

## Effetti avversi glucocorticoidi:

1. Gli effetti avversi della terapia con glucocorticoidi derivano spesso dall'uso prolungato di alti dosaggi
2. I glucocorticoidi esogeni possono sopprimere l'asse HPA e causare iperadrenocorticismi iatrogeno
3. Le infezioni secondarie, in particolare a carico del tratto urinario e piodermite, possono derivare da una terapia steroidea prolungata.
4. Altri effetti avversi dei glucocorticoidi includono atrofia muscolare, astenia, obesità, ipercoagulabilità e insulino-resistenza.
5. La somministrazione di glucocorticoidi può causare una vasta gamma di effetti gastrointestinali, che vanno da lesioni della mucosa gastrica con decorso subclinico fino ad ulcerazioni del tratto gastroenterico in caso di alti dosaggi.
6. Poiché i glucocorticoidi possono influire sulla funzione del muscolo cardiaco e causare ritenzione idrica, si raccomanda un uso prudente nei pazienti con malattie cardiache poiché l'insufficienza cardiaca congestizia rappresenta un rischio potenziale, specialmente nella specie felina



## **PROTOCOLLO DI RIDUZIONE DEI GLUCOCORTICOIDI**

-La riduzione graduale della dose di glucocorticoidi deve sempre essere eseguita in caso di terapie  $\geq 2$  settimane o quando siano state utilizzate dosi elevate ( $>1$  mg/kg di prednisolone/die o suo equivalente).

-Solitamente, quando la dose giornaliera di prednisolone è stata ridotta da 0,25 a 0,5 mg/kg/die, è possibile passare alla terapia a giorni alterni

### **Esempi di farmaci antinfiammatori steroidei nel cane e nel gatto:**

- Prednisolone (NOVOSTEROL<sup>®</sup>, PREDNICORTONE<sup>®</sup>, VETSOLONE<sup>®</sup> )
- Metilprednisolone (MEDROL<sup>®</sup>, DEPO-MEDROL<sup>®</sup>)
- Desametasone (DEXADRESON<sup>®</sup>)

*«L'ormone non sembra estinguere il fuoco o agire come un carpentiere che ne ripara i danni, ma sembra attenuarne gli effetti o fornire una tuta di amianto dietro la quale il paziente protegge i suoi tessuti dal fuoco. Se questa protezione viene prematuramente rimossa, prima che il fuoco si sia spento da solo, il paziente ed i suoi tessuti potrebbero ancora reagire all'incendio. Se la protezione viene mantenuta fino al perdurare naturale del fuoco, il paziente non presenta sintomi e sta apparentemente bene (Hench, 1952)».*

## Impiego illecito del desametasone nei bovini da carne: rationale, effetti negli animali trattati e metodologie diagnostiche tradizionali ed innovative



F. GIROLAMI<sup>1</sup>, C. DONALISIO<sup>1</sup>, M. TAGLIANTE<sup>2</sup>, S. GATTO<sup>3</sup>, D. BERTARELLI<sup>1</sup>, A. BALBO<sup>1</sup>, M. CARLETTI<sup>1</sup>, G. GARDINI<sup>1</sup>, G. BARBARINO<sup>4</sup>, C. NEBBIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Patologia Animale, Università degli Studi di Torino - Via L. da Vinci, 44 - 10095 Grugliasco (TO)

<sup>2</sup> Servizi Veterinari ASL TO3 - Via Balegno, 6 - 10098 Rivoli (TO)

<sup>3</sup> Servizi Veterinari ASL TO3 - Via Poirino, 9 - 10064 Pinerolo (TO)

<sup>4</sup> Direzione Sanità Pubblica, Regione Piemonte - Corso Stati Uniti, 1 - 10128 Torino

Il rationale per l'impiego dei glicocorticoidi quali promotori di crescita si basa sui numerosi effetti "favorevoli" determinati dalla somministrazione dei farmaci a bassi o bassissimi dosaggi, ben inferiori a quelli utilizzati a scopo terapeutico. A dosi farmacologiche, infatti, i glicocorticoidi di sintesi riducono l'indice di accrescimento e conducono ad atrofia muscolare, in seguito al già citato aumento del catabolismo proteico. Al contrario, la somministrazione di basse dosi per lunghi periodi (3-6 settimane) attraverso la via orale, o l'impiego i.m. di preparazioni ritardo capaci di garantire un lento rilascio del principio attivo, possono influenzare positivamente l'accrescimento degli animali e la qualità delle carni. In particolare, studi sperimentali condotti sia sui vitelloni sia sui vitelli a carne bianca hanno dimostrato come, utilizzando tali protocolli di trattamento, il DEX sia in grado di migliorare l'indice di conversione e la conformazione delle carcasse, e di aumentare moderatamente il volume delle masse muscolari<sup>18-20</sup>. Quest'ultimo effetto, rilevato nel muscolo *longissimus dorsi*, è

stato messo in relazione con un incremento dei livelli plasmatici di insulina, che riduce il catabolismo proteico e favorisce la sintesi di nuove proteine aumentando la captazione degli aminoacidi<sup>18</sup>. Tale ipotesi è avvalorata dai risultati di alcuni esperimenti eseguiti su linee cellulari di miociti di ratto: l'incubazione con basse concentrazioni di DEX è in grado di potenziare l'effetto mitogeno indotto dall'insulina e dall'*Insulin Growth Factor*<sup>21</sup>. Di grande interesse per far luce sugli effetti auxinici della somministrazione di glicocorticoidi a bassi dosaggi sono gli studi recentemente pubblicati sulla modulazione genica a livello muscolare<sup>22</sup> e dei quali verrà fatta menzione nel paragrafo riguardante la genomica. I glicocor-