

FANS E CONTROLLO DEL DOLORE

Meccanismi COX dipendenti coinvolti nell'azione antinocicettiva del FANS a livello centrale (spinale) e periferico

NSAIDs AND PAIN CONTROL

COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central (spinal) and peripheral sites

Giorgia della Rocca, Alessandra Di Salvo
Facoltà di Medicina Veterinaria
Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria
Università degli Studi di Perugia
Via S. Costanzo, 4
06126 Perugia, Italy
tel. 0039 075 5857605
e-mail: giorgia.dellarocca@unipg.it

SOMMARIO

La presa di coscienza del dolore in medicina veterinaria è un fenomeno relativamente recente, e molti passi avanti si stanno facendo nella applicazione di protocolli terapeutici antidolorifici. Mentre ben noti sono gli effetti analgesici degli oppioidi, i cui siti di azione sono stati individuati sia in periferia che a livello spinale e soprasspinale, meno noti risultano quelli di farmaci quali gli antinfiammatori non steroidei (FANS), la cui attività è stata a lungo associata unicamente alla risoluzione dei fenomeni infiammatori periferici. Recentemente a tali farmaci è stato invece attribuito un ruolo fondamentale nel controllo della sensibilizzazione centrale, particolare caratteristica del dolore patologico.

INTRODUZIONE

Il segnale nocicettivo nel dolore origina dall'attivazione di specifici recettori dolorifici (nocicettori), che rappresentano le estremità periferiche di fibre polimodali sensitive di neuroni afferenti primari, il cui corpo cellulare è localizzato nei gangli delle radici dorsali del midollo spinale. L'attivazione dei nocicettori genera una corrente di depolarizzazione (*trasduzione*) che viene condotta al midollo spinale lungo fibre sensitive primarie (*conduzione*), rappresentate da fibre C non mielinizzate a conduzione lenta e da fibre A δ mieliniche a conduzione rapida. Questo afflusso di stimoli attiva, per mezzo di connessioni sinaptiche, i neuroni sensitivi secondari o neuroni di proiezione situati nelle corna dorsali del midollo spinale, che lo proiettano alla corteccia tramite la via spino-talamo-corticale (*trasmissione*).^[12, 16, 18]

Il dolore può essere classificato in nocicettivo (anche detto fisiologico), che è quello che si percepisce quando uno stimolo che induce un danno tissutale minimo o nullo attiva le fibre nervose sensitive, allertando l'organismo circa il potenziale evento dannoso ed evocando di conseguenza una risposta di sottrazione allo stimolo, e in clinico, che al contrario si attua quando uno stimolo particolarmente intenso o prolungato, di natura infiammatoria o neuropatica, induce un danno tissutale che esita in una alterazione della sensibilità.^[15]

Mentre il dolore fisiologico ha dunque una funzione protettiva volta a mettere al riparo l'organismo da potenziali stimoli dannosi, il dolore infiammatorio e quello neuropatico hanno un carattere patologico.

La specifica caratteristica del dolore patologico è la **sensibilizzazione**, che è un processo in cui si verifica una riduzione della soglia di attivazione, un incremento nella risposta a determinati stimoli e la comparsa di attività spontanea dei nocicettori. Questa si manifesta clinicamente con **iperalgisia** (innalzamento della risposta nocicettiva a determinati stimoli; si distingue in primaria – nel sito della lesione - e in secondaria – estensione alle aree circostanti), o con **allodinia** (sensibilizzazione al dolore in risposta a stimoli precedentemente non nocivi).^[20]

Tale processo di sensibilizzazione può insorgere sia a livello **periferico** che **centrale**^[17], dove le prostaglandine o prostanoidi rappresentano potenti agenti sensibilizzanti coinvolti nella modulazione della trasduzione (a livello di nocicettori) e della trasmissione (a livello di midollo spinale e di centri soprasspinali) dell'informazione dolorifica.^[3]

Questo articolo ha lo scopo di rendere noti, previa puntualizzazione del ruolo patogenetico delle prostaglandine nella genesi dell'iperalgisia, i meccanismi periferici e centrali (limitandoci a quelli midollari) che sono alla base dell'azione antidolorifica dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), farmaci comunemente usati nella pratica clinica, che come è noto agiscono inibendo le ciclossigenasi 1 e 2 (COX-1 e COX-2), cioè gli enzimi che sintetizzano alcuni dei principali mediatori pro-algogeni.

RUOLO DELLE PROSTAGLANDINE NELLA NOCICEZIONE

Da quando si è dimostrato che i FANS hanno un potente effetto analgesico in corso di stati infiammatori, il ruolo delle prostaglandine (PG), principali mediatori dell'infiammazione, è stato fortemente chiamato in

causa anche nella genesi dei fenomeni di iperalgesia che solitamente accompagnano i processi infiammatori.

Per lungo tempo si è ritenuto che le PG venissero prodotte solo perifericamente nel sito infiammatorio, e che causassero iperalgesia comportandosi come ormoni locali o come autacoidi. Recenti studi, effettuati su vari modelli animali e basati sugli effetti analgesici e su quelli pro-nocicettivi rispettivamente di FANS e di PG somministrati centralmente, hanno dimostrato che le PG giocano, oltre al loro ruolo periferico, anche e soprattutto un ruolo fondamentale nella sensibilizzazione centrale a livello spinale, rendendosi le principali responsabili dell'induzione di iperalgesia ed allodinia.^[3, 11]

Le PG, in particolare PGE₂ e PGI₂, vengono rapidamente sintetizzate, in risposta ad uno stimolo nocivo meccanico, termico o chimico o in seguito ad un processo infiammatorio, da parte di numerose cellule a livello di sito danneggiato. Una volta prodotte, esse si comportano da potenti agenti sensibilizzanti, capaci di modulare a diversi livelli le vie nocicettive, potenziando la trasduzione (effetti sensibilizzanti periferici) e la trasmissione (effetti sensibilizzanti centrali) delle informazioni nocicettive.^[3]

Sensibilizzazione periferica. Il principale meccanismo coinvolto nell'azione iperalgesica periferica (iperalgesia primaria) delle PG è stato genericamente attribuito ad un effetto di sensibilizzazione dei neuroni afferenti primari. Tuttavia i bersagli molecolari associati a questa modalità d'azione sono stati identificati soltanto recentemente, così come recente è l'ipotesi di un'azione iperalgesica periferica delle PG legata a meccanismi sia diretti che indiretti.^[3]

Gli effetti diretti sembrerebbero essere mediati dall'azione delle PG sui recettori IP (recettori per le PGI) ed EP (recettori per le PGE) e dalla conseguente modulazione dei canali ionici presenti a livello di fibre afferenti primarie. In seguito al legame con i propri recettori, le PG riducono la soglia di attivazione di una specifica sottoclasse di canali ionici voltaggio-dipendenti specifici per il sodio, i TTX-R Na⁺ (*tetrodotoxin-resistant sodium channels*)^[7], che sono espressi nei nocicettori e che prendono parte alla trasduzione di informazioni nocicettive. Si ritiene che questi canali contribuiscano significativamente a determinare l'entità e la durata del potenziale d'azione nelle fibre afferenti di piccolo diametro (la loro apertura comporta ingresso di Na⁺ nella cellula e depolarizzazione della stessa), pertanto l'abbassamento della loro soglia di attivazione determina un incremento del numero dei potenziali d'azione scatenati da stimoli soglia. La modulazione prostaglandino-mediata della corrente del sodio a livello di TTX-R è dovuta alla fosforilazione di tali canali in seguito all'attivazione di una protein-chinasi A (PKA), a sua volta determinata dall'aumento di adenosin-monofosfato ciclico (AMPc) derivante dall'attivazione dei recettori IP ed EP.^[6]

Oltre all'attivazione dei canali Na⁺-dipendenti, sembra che le PGE₂ e le PGI₂ possano sensibilizzare i neuroni afferenti primari anche inibendo la corrente voltaggio-dipendente del potassio^[4, 17], contribuendo così all'eccitabilità neuronale (la mancata fuoriuscita di K⁺ dalla cellula, per blocco dei canali ionici per il potassio, sfavorisce il processo di ripolarizzazione del neurone rendendolo più eccitabile). Anche questa modulazione, come l'innalzamento della corrente del sodio appena descritta, risulta dall'attivazione della PKA, e determina un decremento della soglia d'eccitazione, un incremento dell'eccitabilità di membrana, ed un incremento del numero di potenziali d'azione per stimolo, situazioni che si traducono in una maggior sensibilità dei nocicettori agli stimoli dolorifici meccanici e chimici.^[5] Sembra che l'inibizione della corrente del potassio possa anche essere dovuta ad un incremento intracellulare di Ca⁺⁺ nei neuroni afferenti primari, sempre PGE₂-mediato.^[8]

Gli effetti indiretti delle PG si tradurrebbero con l'incremento di sensibilità dei neuroni sensori afferenti nei confronti di agenti nocivi come calore e bradichinina. Le PG avrebbero cioè anche la capacità, legandosi con i recettori EP ed IP, di ridurre la soglia di attivazione dei recettori B₂ per la bradichinina e dei recettori TRPV₁ (*transient receptor potential vanilloid 1*) sensibili alla capsicina (e agli stimoli termici), probabilmente attraverso l'attivazione di diverse protein-chinasi (PKA e/o PKC).^[13]

I probabili meccanismi di sensibilizzazione periferica da parte delle PG sono illustrati in Figura 1.

Da quanto esposto si evince che le PG sono sostanze che non sono di per se algogene, ma sensibilizzano i nocicettori modulando i canali periferici, contribuendo in maniera significativa ai fenomeni di iperalgesia primaria che fanno seguito ad un danno tissutale.

Sensibilizzazione centrale. E' stato dimostrato che in seguito ad una stimolazione algica periferica si verifica un incremento dell'espressione di COX-2 a livello spinale e la conseguente produzione in loco di PGE₂, che sembrano giocare un ruolo preminente nello sviluppo dell'ipersensibilità spinale, rappresentando le principali responsabili dei fenomeni di iperalgesia secondaria e di allodinia (finestra 1).^[11]

Gli esatti elementi molecolari e cellulari coinvolti nella sensibilizzazione centrale PGE₂-mediata non sono ancora stati completamente chiariti. Gli effetti delle PG probabilmente derivano da una loro interazione, sia a livello pre-sinaptico che post-sinaptico, con recettori EP₂ posti rispettivamente sulle membrane dei neuroni afferenti primari e di quelli di proiezione presenti nelle corna dorsali del midollo spinale.^[3]

L'interazione delle PGE₂ con i recettori EP₂ presenti sulle membrane cellulari presinaptiche di fibre-C afferenti, potrebbe determinare un innalzamento della risposta nocicettiva (iperalgesia) mediante un incremento della concentrazione di Ca⁺⁺ intracellulare e la conseguente facilitazione del rilascio a livello spinale di neurotrasmettitori eccitatori (glutammato) e di neuropeptidi (sostanza P e/o peptide correlato al gene della calcitonina). Tali mediatori, agendo a loro volta su specifici recettori postsinaptici (AMPA, NMDA, NK1, ecc.), determinano lo scatenarsi di una cascata di eventi biochimici, come l'attivazione di PKC, di

chinasi Ca^{++} /calmodulina dipendente e di nitrossido-sintasi (nNOS), che concorrono allo sviluppo di eventi depolarizzanti ed alla conseguente iper-reattività dei neuroni spinali.^[11]

Dati recenti indicano che la PGE_2 può anche facilitare la trasmissione degli impulsi nocicettivi (generando allodinia) attraverso il blocco della neurotrasmissione glicinergica inibitoria operata da interneuroni inibitori presenti a livello di corna dorsali, per mezzo dell'attivazione di recettori EP_2 pre-sinaptici a cui consegue inibizione del rilascio di glicina nella sinapsi.^[10]

A livello post-sinaptico, la PGE_2 può attivare direttamente i neuroni di II ordine presenti nelle corna dorsali per mezzo di recettori EP_2 , favorendo così la trasmissione delle risposte nocicettive e l'instaurarsi di allodinia.^[1]

I probabili meccanismi di sensibilizzazione centrale da parte delle PG sono illustrati in Figura 2.

EFFETTI ANTI-IPERALGESICI PERIFERICI E CENTRALI DEI FANS

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono un gruppo eterogeneo di composti chimici debolmente acidi, che presentano la comune proprietà farmacologica di inibire la biosintesi di PG mediante l'inibizione selettiva o non selettiva (a seconda della molecola e della specie animale considerata) delle ciclossigenasi COX-1 e COX-2.

Stante il ruolo delle prostaglandine nella sensibilizzazione periferica e centrale, è attualmente riconosciuto ai FANS un effetto ad entrambi i livelli, dove essi agiscono normalizzando la soglia del dolore alterata dal processo patologico, piuttosto che determinando un innalzamento della stessa (pertanto la loro azione è definita più correttamente anti-iperalgessica piuttosto che analgesica).^[3]

Effetti anti-iperalgessici periferici dei FANS. L'effetto antidolorifico dei FANS a livello periferico è senz'altro dovuto all'inibizione della produzione di PG nei siti infiammatori ed alla conseguente inibizione dei fenomeni di sensibilizzazione periferica. A facilitare tale attività farmacologica gioca il fatto che i FANS, grazie alla loro porzione acida, possono accumularsi in grande quantità a livello dei tessuti infiammati.

Effetti anti-iperalgessici centrali dei FANS. Benché diversi altri meccanismi siano stati proposti per giustificare gli effetti a livello centrale dei FANS, l'inibizione della sintesi delle PG nel sistema nervoso centrale (SNC), in particolare a livello di midollo spinale, e la conseguente interruzione dei fenomeni di sensibilizzazione centrale, sembra essere alla base dell'azione farmacologica di questi composti. Peraltro il riscontro dell'espressione a livello di SNC di entrambe le isoforme (COX-1 e COX-2) della ciclossigenasi e l'osservazione che l'induzione sperimentale di un processo infiammatorio periferico è associato ad un incremento dell'espressione della COX-2 nel midollo spinale, giustifica ancor più il ruolo antidolorifico centrale dei FANS.^[3]

L'esistenza di una componente centrale nell'azione anti-nocicettiva dei FANS è stata peraltro suffragata dalla scoperta di una significativa dissociazione tra effetti antinfiammatori ed effetti antinocicettivi dei farmaci aspirino-simili.^[3] La quantificazione di tale dissociazione è stata calcolata usando un indice di dissociazione, che è definito come il rapporto tra l'efficacia media (DE_{50}) di un FANS in un modello in vivo di infiammazione e l'efficacia media dello stesso farmaco in un modello in vivo di dolore (es: DE_{50} necessaria ad inibire l'edema indotto da carragenina/ DE_{50} necessaria a ridurre il numero di contorcimenti di un soggetto dopo inoculazione intraperitoneale di fenilbenzochinone).^[14] Con questo sistema si è visto che alcuni FANS come ketoprofene, ketorolac e bromfenac presentano un indice di dissociazione particolarmente ampio, il che starebbe ad indicare che il contributo dei meccanismi anti-nocicettivi non periferici nell'azione di questi farmaci potrebbe essere particolarmente importante.^[3]

Da un punto di vista farmacologico, il contributo dei meccanismi periferici o centrali alla totale azione antinocicettiva dei FANS dipende dalle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche.

Per quanto riguarda le prime, stante il ruolo di preminente importanza della COX-2 nel determinare la sensibilizzazione centrale da PG (finestra 2), appare ovvio che gli inibitori selettivi o preferenziali di questa isoforma enzimatica risultano più efficaci nell'alleviare un dolore di origine centrale rispetto ai composti non selettivi o addirittura selettivi nei confronti della COX-1.

Anche le caratteristiche farmacocinetiche giocano un ruolo importante in quanto determinano, in relazione al sito di applicazione, il raggiungimento di concentrazioni valide nel sito di azione. Per determinare effetti a livello centrale è chiaro che i FANS devono riuscire a penetrare nel SNC dal sangue circolante, superando la barriera emato-encefalica (BEE), processo che si ritiene avvenga principalmente per diffusione passiva e che risulta pertanto variabile in relazione al farmaco preso in considerazione: i FANS scarsamente ionizzabili mostrano una maggior solubilità nei lipidi e pertanto penetrano meglio nel SNC. Tuttavia il grado di lipofilia da solo non è sufficientemente correlabile con le capacità di diffondere nel SNC, ed altre proprietà chimico-fisiche delle molecole, quali le sue dimensioni, sembrano giocare un ruolo importante: verosimilmente molecole con un ingombro sterico minore riescono a superare la BEE con minor difficoltà.^[3]

CONCLUSIONI

I FANS sono potenti agenti antidolorifici, la cui efficacia nella riduzione del dolore è largamente riconosciuta in varie condizioni algiche, incluso il dolore post-chirurgico e quello cronico associato a stati artritici, artrosici e cancerosi. Il loro impiego nella pratica clinica risulta comunque limitato, oltre che dal timore degli effetti collaterali propri di questa categoria di molecole, anche dalla non totale conoscenza circa il loro meccanismo di azione anti-dolorifico, tradizionalmente imputato esclusivamente al controllo periferico dell'infiammazione.

Da quanto esposto si evince invece come entrambi i meccanismi, periferico e centrale, siano coinvolti nell'azione anti-iperalgica di questi farmaci, giustificando un loro impiego anche in tutte quelle circostanze in cui si verificano fenomeni di sensibilizzazione spinale.

Il contributo relativo dei meccanismi periferici e centrali COX-dipendenti all'azione antidolorifica totale dipende dal tipo di FANS usato, dal sito di applicazione del farmaco e dalle sue caratteristiche farmacocinetiche, in particolare quelle determinanti per la sua penetrazione nei siti d'azione (accesso alle COX periferiche e/o centrali).

FINESTRA 1^[11]

Patogenesi dell'allodinia. Attualmente sono state proposte due possibili ipotesi che spiegano il meccanismo di evoluzione acuta dell'allodinia che accompagna infiammazione o danni nervosi.

Una prima ipotesi giustifica l'allodinia con un anomalo reclutamento di fibre afferenti primarie a bassa soglia di attivazione (fibre A β), che normalmente trasmettono stimoli innocui dalla periferia al midollo spinale; a ciò fa seguito un incremento dell'eccitabilità e della risposta di una particolare classe di neuroni di proiezione, i neuroni ad ampio spettro dinamico (WDR), implicati nella trasmissione di stimoli sia algogeni che innocui, presenti nelle lamine più profonde del corno dorsale del midollo spinale (lamine normalmente non implicate nella risposta dolorifica). Recentemente si è scoperto che la PGE₂ sembra avere la capacità (in seguito ad interazione con i recettori EP2) di determinare depolarizzazione di membrana (per mezzo di una diretta attivazione di canali cationici non selettivi presenti sui neuroni post-sinaptici) a livello dei neuroni presenti a livello di lamine III e IV delle corna dorsali (dove terminano prevalentemente le fibre A β), oltre che in quelli presenti nella lamina II (dove terminano le fibre A δ). In altre parole, la PGE₂ modulerebbe la risposta sensoriale attraverso un'alterazione dell'eccitabilità dei neuroni delle corna dorsali, determinando il reclutamento di fibre altrimenti non deputate alla trasmissione di stimoli nocicettivi.

La seconda ipotesi chiama in causa la possibilità di una interferenza (prostaglandino-mediata?) con il "controllo a cancello", cioè con quelle interazioni presinaptiche a carattere inibitorio che normalmente avvengono tra meccanocettori a bassa soglia e fibre C per mezzo dell'interposizione di interneuroni secondari ad azione inibitoria: l'abolizione di tale controllo inibitorio da parte delle PG favorirebbe la trasmissione algica lungo il midollo.

Patogenesi dell'iperalgia secondaria. L'iperalgia sembra essere dovuta all'instaurarsi di una ipersensibilità prostaglandino-mediata delle fibre afferenti primarie C in seguito ad uno stimolo algico prolungato. L'attivazione di fibre C afferenti primarie in seguito a stimoli nocicettivi determina un incremento del rilascio di glutammato e neuropeptidi come la sostanza P, che potrebbero facilitare la cascata di eventi nocicettivi, per cui ripetute stimolazioni elettriche ad alta frequenza dei nervi periferici (a livello delle fibre C) finiscono per evocare una iper-reattività dei neuroni spinali ad un successivo stimolo a carico delle fibre C nonché una attivazione di recettori "silenti", fenomeno conosciuto con il termine di "wind-up".

FINESTRA 2^[3]

La COX-2 è l'isoforma maggiormente espressa nei tessuti danneggiati (a livello periferico) e la fonte principale di prostanoidei durante un processo infiammatorio. A livello spinale entrambe le isoforme (COX-1 e COX-2) sono costitutivamente espresse, ma esiste una significativa differenza nella loro regolazione durante un processo infiammatorio: mentre l'espressione di COX-2 può essere indotta al di sopra dei normali livelli costitutivi da stimoli infiammatori periferici, gli stessi stimoli non determinano significativi incrementi di COX-1. La soprarregolazione della COX-2 a livello centrale sembra essere dovuta sia ad una regolazione nervosa che ad una regolazione umorale, entrambe responsabili dell'instaurarsi di un circolo vizioso alla base dei fenomeni di iperalgesia.

Regolazione nervosa della COX-2: La presenza di glutammato e sostanza P a livello spinale, oltre ad innescare la cascata di eventi cellulari che determinano la trasmissione dello stimolo algico a livello spinale, sembra anche essere responsabile dell'induzione della trascrizione di una serie di enzimi, tra cui anche la COX-2, che a sua volta sintetizza ulteriori quote di PGE₂.

Regolazione umorale della COX-2: L'azione infiammatoria periferica associata con una certa alterazione tissutale determina il rilascio di citochine proinfiammatorie come il *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) e l'interleuchina-1 β (IL-1 β), che possono a loro volta favorire, aumentandola, la trascrizione della COX-2.

Figura 1: Meccanismi molecolari dell'azione sensibilizzante delle PG sui terminali periferici dei neuroni sensitivi primari (sensibilizzazione periferica). Le PG contribuiscono alla sensibilizzazione periferica per mezzo di parecchi meccanismi, compresa l'attivazione dei canali TTX-R Na^+ , così come l'inibizione della corrente di potassio voltaggio-dipendente. Inoltre le PG possiedono effetti indiretti come l'innalzamento della sensibilità dei neuroni sensitivi alla bradichinina (per azione sui recettori B_2) ed alla capsaicina (per azione sui recettori TRPV1). Le vie eccitatorie e quelle inibitorie sono raffigurate con linee continue e tratteggiate rispettivamente. PG: PG; TTX-R: Canali del Na^+ tetrodoxina resistenti; TRPV1: Recettori vanilloidi; PKA: Proteina chinasi A; PKC: Proteina chinasi C (Burian e Geisslinger, 2005, modificata)

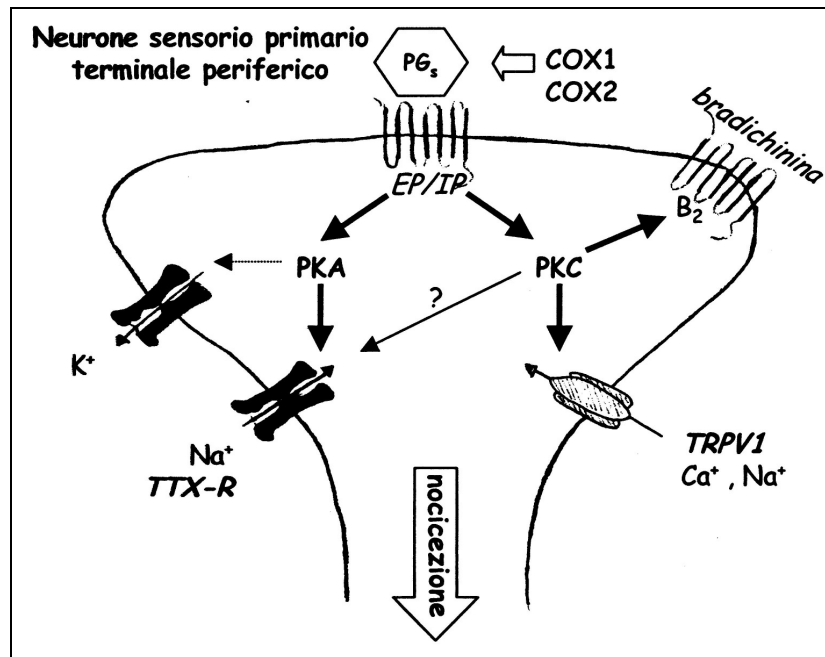
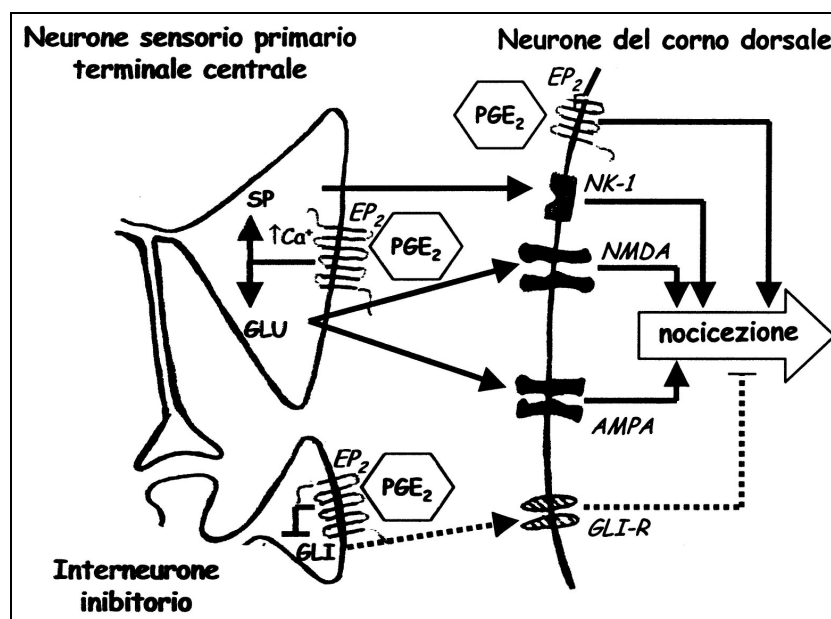


Figura 2: Meccanismi molecolari dell'azione sensibilizzante della PGE₂ nelle corna dorsali (sensibilizzazione centrale). La PGE₂ esercita effetti antiperalgescici agendo sulle membrane pre- e post-sinaptiche delle fibre afferenti primarie. L'attivazione dei recettori EP presinaptici porta alla facilitazione del rilascio di glutammato e dei neuropeptidi a livello spinale, risultante in incremento nello sviluppo della nocicezione. A livello postsinaptico, la PGE₂ può direttamente attivare i neuroni delle corna dorsali profonde via recettori EP₂-simili, localizzati a livello dei neuroni delle corna dorsali, e può bloccare la neurotrasmissione inibitoria glicinerica per mezzo dell'attivazione degli stessi recettori EP₂-simili, questa volta però localizzati sui neuroni inibitori. Le vie eccitatorie ed inibitorie sono raffigurate, rispettivamente, per mezzo di linee continue e tratteggiate (Burian e Geisslinger, 2005, modificata)



BIBLIOGRAFIA

1. Baba H., Kohno T., Moore K. A., Woolf C. J. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E₂. *J Neurosci*, 2001, 21, 1750–1756
2. Brune K., Beck W. S., Geisslinger G., Menzel-Soglowek S., Peskar B. M., Peskar B. A. Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition. *Experientia*, 1991, 47, 257–261
3. Burian M. e Geisslinger G. Cox-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacology & Therapeutics*, 2005, vol. 107, 139-154
4. England S., Bevan S., Docherty R. J. PGE₂ modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade. *J Physiol*, 1996, 495, 429– 440
5. Evans A. R., Vasko M. R., Nicol, G. D. The cAMP transduction cascade mediates the PGE₂-induced inhibition of potassium current in rat sensory neurons. *J Physiol*, 1999, 516, 165–178
6. Gold M. S., Levine J. D., Corea A. M. Modulation of TTX-r INa by PKC and PKA and their role in PGE₂-induced sensitization of rat sensory neurons in vitro. *J Neurosci*, 1998, 18, 10345– 10355
7. Gold M. S., Reichling D. B., Shuster M. J., Levine J. D. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996a, 93, 1108– 1112
8. Gold M. S., Shuster M. J., Levine J. D. Role of a Ca²⁺-dependent slow after hyperpolarization in prostaglandin E₂- induced sensitization of cultured rat sensory neurons. *Neurosci Lett*, 1996b, 205, 161– 164
9. Harvey R., Depner U., Wassle H., Ahmadi S., Heindl C., Reinold H. et al. GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE₂-mediated inflammatory pain sensitization. *Science*, 2004, 304, 884–887
10. Ito S., Okuda-Ashitaka E., Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neuroscience Research*, 2001, vol. 41, 299-332
11. Lamont L.A. e Tranquilli W.J. Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America – Small animal practice*, 2000, vol. 30, 703-728
12. Lopshire J. C., Nicol G. D. The cAMP transduction cascade mediates the prostaglandin E₂ enhancement of the capsaicin-elicited current in rat sensory neurons: whole-cell and single-channel studies. *J Neurosci*, 1998, 18, 6081– 6092
13. McCormack K., Brune, K. Dissociation between the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a survey of their analgesic efficacy. *Drugs*, 1991, 41, 533–547
14. Muir W.W. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *JAVMA*, 2001, 219, 10, 1346-1356
15. Muir W.W. Physiology and pathophysiology of pain. In *Handbook of veterinary pain management*, 2008, Gainor S.G. e Muir W.W. eds, Mosby Elsevier, USA
16. Nicol G. D., Vasko M. R., Evans A. R. Prostaglandins suppress an outward potassium current in embryonic rat sensory neurons. *J Neurophysiol*, 1997, 77, 167–176
17. Perkowski S.Z. e Wetmore L.A. The Science and Art of Analgesia. In: Gleed R.D. e Ludders J.W.: *Recent advances in Veterinary anesthesia and analgesia: companion animals*, 2006. International Veterinary Information Service (IVIS) (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA
18. Woolf C. J. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983, 306, 686– 688

19. Woolf C. J., Salter M. W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 2000, 288, 1765–1769

RIASSUNTO

Nonostante i vari farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) presentino strutture chimiche molto diverse, il loro effetto antinocicettivo è prevalentemente dovuto alla loro comune proprietà di inibire le ciclossigenasi (COX) coinvolte nella formazione delle prostaglandine. Le prostaglandine sono potenti mediatori iperalgesici in grado di modulare a diversi livelli la progressione dello stimolo algico e di implementare sia la trasduzione (effetto di sensibilizzazione periferica) che la trasmissione (effetto di sensibilizzazione centrale) dell'informazione nocicettiva. L'inibizione della formazione di prostaglandine sia a livello periferico che centrale da parte dei FANS pertanto conduce alla normalizzazione della soglia del dolore che risultava aumentata dall'infiammazione. Il contributo relativo dei meccanismi periferici e centrali COX-dipendenti all'azione antidolorifica dei FANS dipende dal sito di applicazione e dalle sue caratteristiche farmacocinetiche, in particolare quelle determinanti la sua penetrazione nei siti d'azione (accesso alle COX periferiche e/o centrali), nonché dal tipo di molecola usata, per quanto attiene la selettività nei confronti delle due isoforme riconosciute di COX.

SUMMARY

Despite the diverse chemical structure of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), their antinociceptive effect is mainly due to their common property of lowering the formation of prostaglandins by inhibiting the cyclooxygenases (COX). Prostaglandins are potent hyperalgesic mediators which modulate multiple sites along the nociceptive pathway and enhance both transduction (peripheral sensitizing effect) and transmission (central sensitizing effect) of nociceptive information. Inhibition of the formation of prostaglandins at peripheral and central sites by NSAIDs thus leads to the normalization of the increased pain threshold associated with inflammation. The contribution of peripheral and central mechanisms to the overall antinociceptive action of NSAIDs depends on several factors including their pharmacokinetics features, which condition the uptake and distribution to the site of action (access to peripheral and/or central COX), along with their pharmacodynamics feature, i.e. the selectivity toward the two isoforms of COX.