

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI  
"FEDERICO II"**

**FACOLTA' DI MEDICINA VETERINARIA**



Dottorato di ricerca in  
**SCIENZE CLINICHE E FARMACO-TOSSICOLOGICHE  
VETERINARIE**  
XIX ciclo

**ANTICIPAZIONE DEL CICLO ESTRALE IN CAVALLE  
TROTTATRICI MEDIANTE LA SOMMINISTRAZIONE DI  
ANTAGONISTI DELLA DOPAMINA**

**Coordinatore  
Chiar.mo Prof.  
PERSECHINO ANGELO**

**Candidato  
  
VERDE CIRO**

## **INTRODUZIONE**

In relazione alle caratteristiche del ciclo estrale, nella specie equina la massima concentrazione dei parti interessa il periodo tarda primavera-inizio estate. La calendarizzazione dell'attività agonistica nei puledri di alcune razze (trottatori e PSI) spinge i proprietari a prediligere i puledri nati all'inizio dell'anno e gli allevatori a richiedere, per quanto possibile, l'anticipazione della ripresa del ciclo estrale nei soggetti in anestro stagionale. Molti studi hanno dimostrato i benefici effetti del prolungamento del fotoperiodo sull'insorgenza dell'attività ovarica all'inizio della primavera. Il prolungamento delle ore di luce giornaliera si è dimostrato il trattamento più affidabile per portare le fattrici dall'anaestro profondo alla fase di transizione (Irvine et al, 2000). Anche le somministrazioni di GnRH o di suoi analoghi si sono dimostrati efficaci nell'indurre l'ovulazione in fattrici in

anaestro stagionale. Di recente è stata proposta la somministrazione di antagonisti della dopamina quale alternativa pratica per anticipare l'insorgenza dell'attività ovarica in fattrici in anaestro stagionale (Besognet et al, 1997). Nella cavalla, in relazione con l'aumentare delle ore di luce giornaliere, si osserva una riduzione della concentrazione plasmatica di dopamina, cui segue un decremento dei livelli ematici medi di melatonina. La conseguenza di tutto ciò è un aumento degli impulsi per la produzione da parte dell'ipotalamo dei fattori di rilascio per LH e FSH. Contemporaneamente, durante la stagione estiva, le concentrazioni plasmatiche di prolattina subiscono un incremento pulsatile, seguito da un incremento delle concentrazioni plasmatiche di estrone.

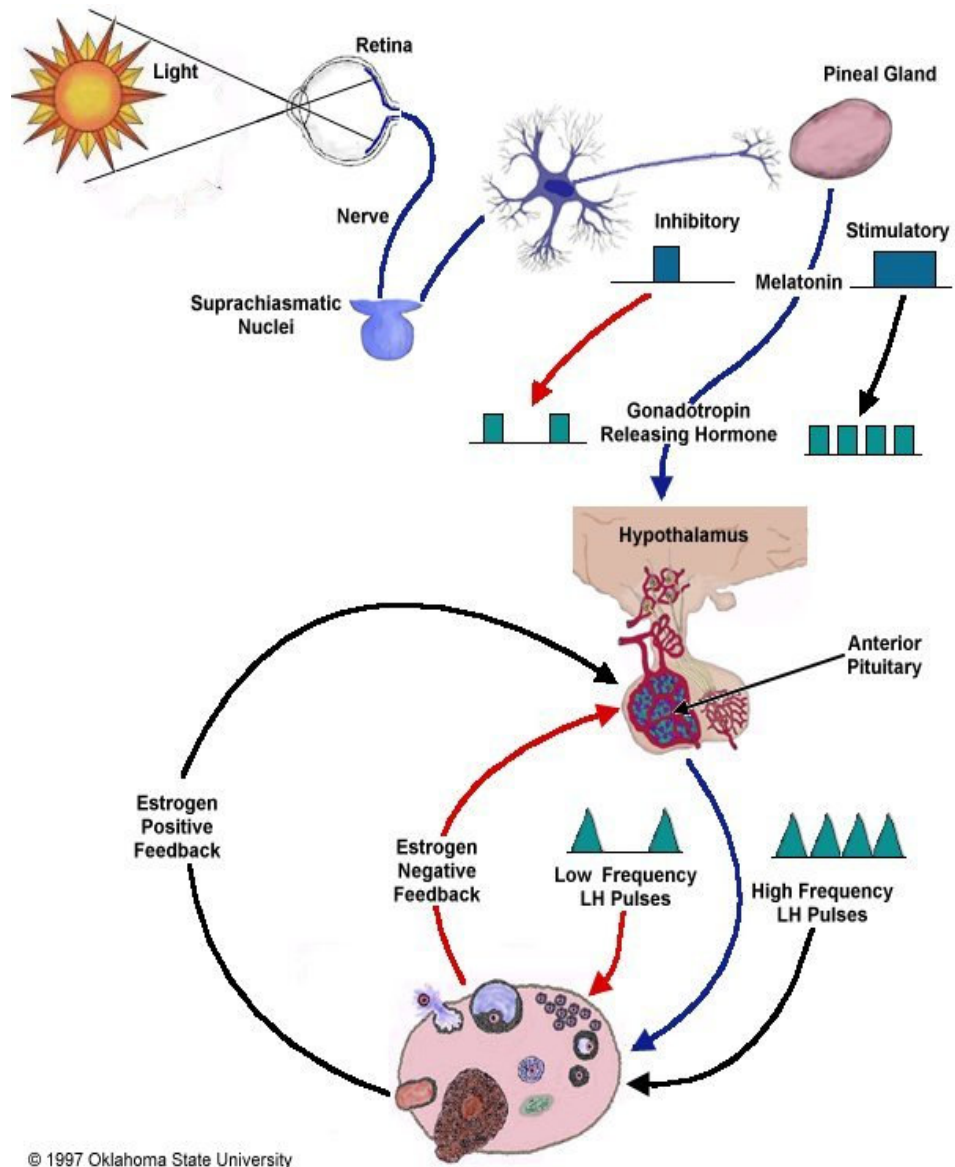


Fig.1

Controllo neuro-endocrino del ciclo riproduttivo della cavalla

Tali meccanismi neuroendocrini esitano in maturazione follicolare ed ovulazione. Nelle fasi anaestrali o nel periodo di transizione, però, si osserva comunque un incremento pulsatile delle concentrazioni ematiche di prolattina, FSH e LH che non risultano sufficienti ad indurre la maturazione follicolare. Il trattamento a lungo termine di cavalle in fase anovulatoria con antagonisti della dopamina (Sulpiride, Perphenazine, Domperidone) è risultato efficace nell'indurre la ripresa dell'attività ciclica ovarica, in cavalle in transizione. Il loro effetto sull'attività riproduttiva è risultato, però, altamente variabile da individuo ad individuo ed in relazione ai modi ed ai tempi di somministrazione. Controversi sono i dati relativi al ruolo della dopamina nel controllo della secrezione delle gonadotropine nella cavalla, e ciò fa presupporre che essa agisca, in realtà, ad un livello differente dell'asse riproduttivo, probabilmente a livello ovarico. La sulpiride, impiegata in medicina umana quale antidepressivo, ha come effetto collaterale lo stimolo del

senso della fame, e l'induzione della secrezione di prolattina tanto nella donna quanto in differenti specie di mammiferi domestici (Carlsson A., 1991). Per questa sua azione questa sostanza è stata testata in differenti studi quale farmaco per l'induzione dell'estro e per il mantenimento della lattazione in diverse specie di mammiferi domestici. La prolattina esplica il suo effetto sull'ovaio inducendo l'incremento del numero dei recettori per le gonadotropine ipofisarie come dimostrato nell'hamster maschio e nel ratto femmina prepubere. Il presente studio è stato effettuato allo scopo di valutare l'effetto della somministrazione giornaliera di SULIPIRIDE (Championyl fl 100mg; Sanofi-synthelabo) sulla maturazione follicolare, ovulazione, e variazione delle concentrazioni plasmatiche di Progesterone in cavalle trottatrici in anaestrosi profondo durante la stagione anovulatoria.

## CENNI DI ANATOMIA

L'apparato genitale della cavalla è formato da una serie di organi pari: ovaie, tube; e di organi impari: utero, vagina, vestibolo e vulva.

Le ovaie sono composte da una corticale, in cui sono collocati i follicoli ovarici primari ed in maturazione e da una midollare composta essenzialmente da vasi, nervi, da fibre connettive lasse e da cellule muscolari lisce.

In questa specie vi è una ridotta borsa ovarica di derivazione del mesosalpinge, e di una grande fossetta di ovulazione la quale non è altro che una depressione della superficie dell'ovaio dove ha sede l'ovulazione. (Pelagalli et al, 1988).

Le Tube sono i condotti che consentono il trasporto dei gameti maschili e femminili al sito della fecondazione, cioè bassa porzione dell'ampolla e sono sospese con le ovaie nella

cavità addominale in posizione sottolombare da un legamento il mesosalpinge.

Procedendo dall'utero verso le ovaie, le tube sono composte da una giunzione utero-tubarica, dall'istmo, dall'ampolla e dall'infundibolo con le fimbrie più o meno strettamente aderenti all'ovaio in relazione al momento del ciclo estrale (fossa di ovulazione).

L'utero è l'organo deputato ad accogliere il prodotto del concepimento. E' posto fra le ovaie e la vagina situato in cavità addominale appeso alla volta dal legamento largo di derivazione peritoneale (Blanchard T.L. et al, 2003).

E' formato dal corpo e due corna, parte del corpo e le corna che si continuano cranialmente con le tube e le ovaie sono localizzate nella porzione più caudale della cavità addominale, mentre la restante parte del corpo che comprende anche la cervice è localizzata nella cavità pelvica. Quest'organo è formato da tre strati, perimetrio che è una sierosa, dal miometrio che è un imponente strato muscolare e



dall'endometrio o mucosa ricca di ghiandole che secernono sostanze indispensabili per la sopravvivenza dell'embrione nelle prime fasi della gravidanza (Senger P.L. et al, 2003).

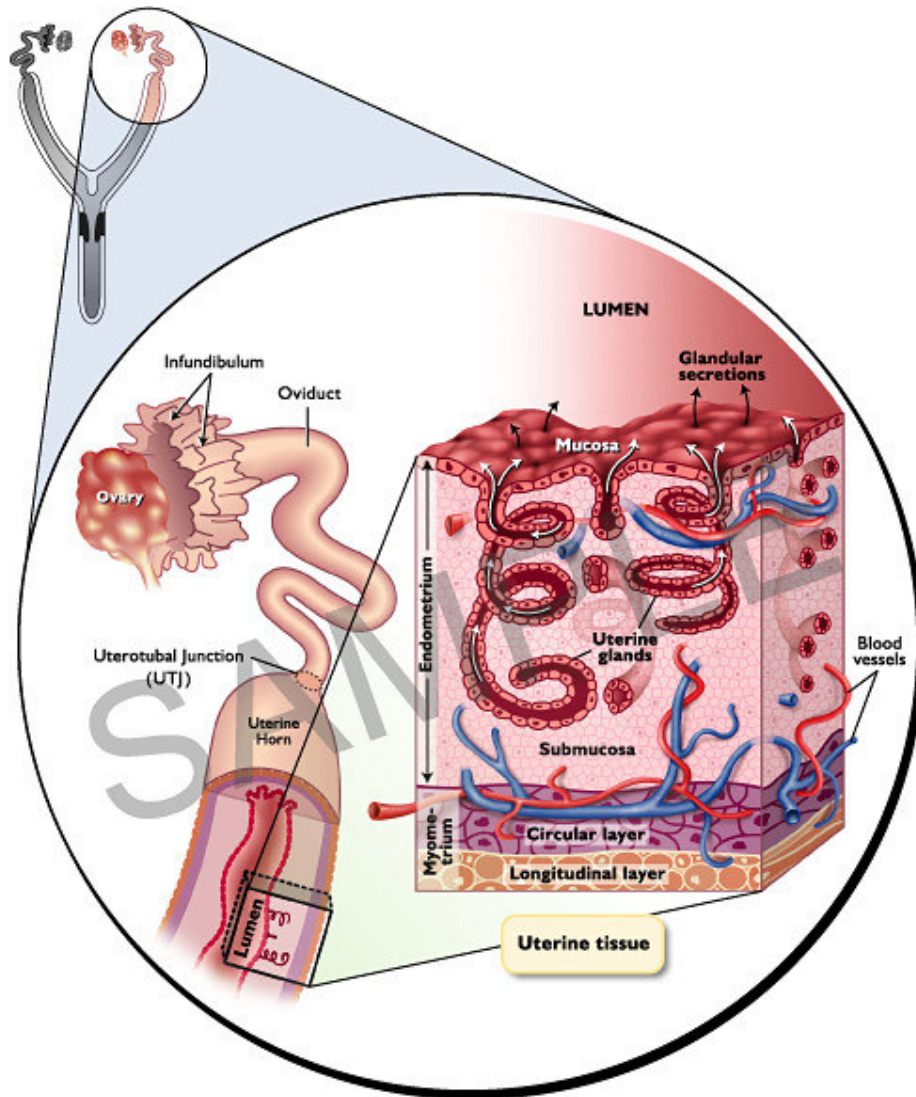
L'utero subisce dei caratteristici cambiamenti in relazione al ciclo estrale determinati dal diverso rapporto degli estrogeni e del progesterone.

L'utero continua in senso caudale rispetto alla cavità addominale con la cervice e la vagina, quest'ultima è rivestita da una mucosa priva di ghiandole, che si solleva in pliche nelle quali sono localizzate le cripte. Man mano che ci portiamo caudalmente verso la vulva vi è un cambiamento dell'epitelio di rivestimento che diventa pavimentoso stratificato.

Il vestibolo non è altro che una parte della vagina dove vi è una comunicazione fra gli apparati genitali e urinario grazie allo sbocco dell'uretra.

Infine la vulva è la terminazione esterna dell'apparato genitale ed è composta da due labbra muscolo-cutanee, che

nella loro commissura ventrale accolgono il clitoride,organo omologo al pene del maschio.



**Fig 2**

**Stratigrafia parete uterina**

## CENNI DI FISIOLOGIA

Diverse ricerche hanno dimostrato come i segnali provenienti dall'ambiente esterno, possano agire da importanti stimoli negativi o positivi sulla regolazione ormonale della fertilità.

I segnali ambientali come : ore di luce giornaliera rilevate attraverso l'occhio, odore dello stallone percepito attraverso il naso, temperatura esterna, alimentazione, labbra dello stallone percepite a livello della mammella o dalle labbra vulvari, vengono rilevati da un meccanismo sensoriale e convogliati ad una parte dell'encefalo specializzata alla loro ricezione ed interpretazione, quale è il lobo olfattivo dell'encefalo e l'epifisi per la luce (Aguggini G et al, 1992).

L'intensità e la durata del periodo di illuminazione che vengono rilevati attraverso la retina, sono trasformati in segnali nervosi, che raggiungono il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo anteriore attraverso il tratto retino-

ipotalamico, per continuare poi attraverso l'ipotalamo posteriore e le vie ipotalamo-spinali simpatiche fino a raggiungere il ganglio cervicale superiore. Infine questi messaggi attraverso fibre post-gangliari raggiungono l'epifisi e ne regolano l'attività secretiva.

Esattamente quando gli organi di senso percepiscono uno stimolo dall'ambiente esterno, parte dalle fibre nervose una conduzione assonica, cioè passaggio dell'impulso nervoso lungo una fibra nervosa. Tale passaggio è condizionato da variazioni selettive della permeabilità della membrana assonica agli elettroliti. In condizioni di riposo il potenziale di membrana delle fibre nervose di un mammifero si aggira attorno al valore di  $-85\text{mV}$ .

Questo potenziale intracellulare negativo viene mantenuto costante a riposo sostanzialmente perché la membrana assonica è relativamente più permeabile al catione K che non a quello Na. Lo ione Na è molto più abbondante al di fuori della cellula che non al suo interno, mentre la situazione

dello ione K è esattamente antitetica. Quindi uno stimolo esterno genera una variazione localizzata della permeabilità della membrana assonica. La permeabilità membranale incrementa improvvisamente per gli ioni Na rispetto agli ioni K, per cui ioni Na si spostano verso l'interno della cellula lungo la direzione dell'elevato gradiente di elettrochimico (Aguggini G. et al, 1992).

Tale movimento ionico determina una istantanea variazione del potenziale membranale verso condizioni di positività cioè da  $-85\text{mV}$  verso lo zero. Quando il potenziale di azione perviene al terminale della fibra, favorisce l'entrata dei ioni Ca i quali determinano la liberazione dei neurotrasmettitori. questi a loro volta si legano a recettori specifici stimolando l'attività dell'adenil-ciclastasi che a sua volta provoca un aumento della produzione di AMPc a partire dall'ATP.

Quindi quando i recettori delle cellule dell'epifisi, detta anche ghiandola pineale dal latino "pineae" grazie alla sua forma conica che ha nell'uomo, sono raggiunti dal

neurotrasmettitore si ha un aumento dell'AMPC con conseguente produzione di sostanze ormonali. Questa ghiandola secerne diversi ormoni, fra cui la melatonina, questa è una indolamina derivata dall'aminoacido triptofano, che viene captato dalle cellule dell'epifisi e convertito in serotonina mediante un processo enzimatico di idrossilazione prima e decarbossilazione poi. Successivamente la serotonina viene convertita in N-acetil-serotonina dalla N-acetil-trasferasi e poi in melatonina ad opera dell'enzima idrossindolo-ometiltrasferasi (Boot N.H. et al 1991). I livelli di melatonina nei mammiferi sono piuttosto bassi durante il giorno e alti di notte e il periodo di secrezione dell'ormone varia con il variare della durata delle ore di buio nelle diverse stagioni. L'andamento tipicamente circadiano è l'esito di un processo di biosintesi della melatonina piuttosto lungo che prevede la partecipazione di alcuni enzimi che funzionano esclusivamente durante le ore notturne. Quindi, in condizioni naturali l'aumento dei livelli ematici della melatonina è

correlato direttamente alla durata del periodo di buio. Gli animali in realtà stranamente non tengono sotto controllo la proporzione dei periodi di luce ed oscurità, quanto piuttosto le variazioni del momento di queste fasi. In letteratura sono descritti studi su l'uso di fotoperiodi artificiali, ed è stato dimostrato che durante l'arco delle 24 ore esistono dei periodi in cui gli animali rispondono allo stimolo della luce, per cui se questa è presente in questi particolari momenti della notte, anche se solo per pochi secondi, l'animale percepisce la sensazione che la durata del giorno sia prolungata fino a quel momento (Stich K.L. et al, 2004). La sede dei recettori per la melatonina sembra essere specie specifica e due sole aree sarebbero comuni a specie diverse : i nuclei soprachiasmatici e la pars tuberalis dell'ipofisi. La più alta concentrazione dei siti nella cavalla sembra localizzata nella pars tuberalis. l'effetto più significativo dell'azione della melatonina è quello di modificare la produzione pulsatile di LHRH e GnRH, con conseguente



modificazione dell'ormone follicolostimolante e luteinizzante. E' necessario per meglio comprendere lo scopo di questo lavoro, fare un passo indietro e spiegare che cosa è la dopamina.

La dopamina, adrenalina e la noradrenalina sono tre catecolamine dell'organismo che esercitano funzioni di trasmettitori neuronali ed umorali pressochè in tutte le specie di mammiferi.

A partire dall'aminoacido fenilalanina, mediante l'opera dell'enzima fenilalaninoidrossilasi, si forma la tirosina, la quale viene ulteriormente trasformata in diidrossifenilalanina (DOPA) per azione di un altro enzima la tirosin-idrossilasi. Questa seconda idrossilazione è ritenuta essere il fattore limitante dell'intero processo di biosintesi delle catecolamine (Vulliet et al. 1980).

In seguito la dopa subisce un processo di decarbossilazione da parte della dopa-decarbossilasi che conduce alla formazione di diidrossifenilettilamina o dopamina. A questo

punto la dopamina viene convogliata in granuli di immagazzinamento, per poi essere rilasciata quando vi è necessità o di agire come neurotrasmettitore primario o di essere ulteriormente trasformata nei suoi metaboliti successivi come l'adrenalina e noradrenalina. (Booth N.H. et al. 1991)

I principali ormoni coinvolti nel ciclo riproduttivo della cavalla sono le gonadotropine e gli steroidi.

Le prime, sono delle glicoproteine, rappresentate da ormone luteinizzante (LH) ed ormone follicolo stimolante (FSH), sono prodotte dall'adenoipofisi; la gonadotropina corionica equina (eCG) o la gonadotropina sierica di cavalla gravida (PMSG) vengono prodotte dalle coppe endometriali che si instaurano durante la gravidanza. In fine vi è l'inibina prodotta dalle cellule della granulosa del follicolo ovarico che serve per sopprimere la secrezione di FSH.

Gli steroidi sono estrogeni, progestinici e androgeni, prodotti dal follicolo ovarico, corpo luteo, corteccia surrenalica e la placenta. (Darenius K et al 1987 ).

Altri ormoni importanti coinvolti nel ciclo riproduttivo della fattrice sono l'ormone gonadotropinrilasciante, prodotto dall'ipotalamo, l'ossitocina, prodotta dall'ovaio e neuroipofisi, le prostaglandine, di derivazione endometriale, la prolattina sintetizzata dall'adenoipofisi. (Hyland JH et al 1990).

Le concentrazioni del LH sono basse durante il diestro ed aumentano gradualmente alcuni giorni prima dell'estro, fino a raggiungere i valori massimi subito prima ed immediatamente dopo l'ovulazione per poi diminuire fino ai valori minimi nei 4-5 giorni successivi l'ovulazione. Man mano che aumenta la concentrazione di LH e esattamente negli ultimi stadi del ciclo estrale, aumentano anche i recettori dell'LH nelle cellule della teca del follicolo. Ciò stimola la produzione di testosterone, che viene distribuito

alle cellule della granulosa per la conversione in 17 $\beta$  estradiolo grazie all'enzima aromatasi (Veenarapanich S., et al 2004).

Quest'ultimo enzima esplica la sua azione perché stimolato dalla concentrazione di FSH. L'FSH sempre con un aumento graduale raggiunge due picchi, uno durante il periodo finale del diestro e l'altro durante l'ultima fase dell'estro e inizio diestro. Nella fattrice la concentrazione plasmatica dell'inibina è inversamente proporzionale alla concentrazione plasmatica di FSH, infatti la prima raggiunge un picco nel giorno dell'ovulazione per poi decrescere fino ai valori minimi a metà diestro. Al contrario la concentrazione plasmatica di FSH è minima già prima dell'ovulazione e raggiunge il picco a fine estro inizio diestro.

L'inibina è coinvolta nel controllo dello sviluppo follicolare e nella selezione del follicolo dominante attraverso i suoi effetti di soppressione dei livelli plasmatici di FSH.

Si intende che la produzione di LH e FSH è regolata dai fattori di rilascio GnRH prodotti dall'ipotalamo. Ad ogni impulso di GnRH vi è la secrezione di un impulso di gonadotropine (FSH e LH), pare che durante il diestro gli impulsi del fattore di rilascio siano di uno ogni otto ore, il periodo fra due impulsi diminuisce con l'avvicinarsi della stagione riproduttiva, fino ad arrivare ad uno all'ora durante l'estro. Solo impulsi molto frequenti sono sufficienti ad indurre la follicologenesi e l'ovulazione (Daels P.F. et al, 2004).

La concentrazione plasmatica degli estrogeni inizia ad aumentare circa sette giorni prima dell'ovulazione con un valore minimo di  $15,7 \pm 1,3$  pg/ml; quindi il picco del 17 $\beta$  estradiolo si ha due giorni prima dell'ovulazione con un valore massimo di  $35,8 \pm 2,7$  pg/ml (Briant et al, 2004).

Gli aumenti di estradiolo e inibina e di altri fattori prodotti dalle cellule del follicolo dominante in via di sviluppo

precedono il calo della concentrazione di FSH e sono proprio questi i responsabili dello sviluppo di follicoli secondari.

La concentrazione plasmatica di progesterone in una fattrice durante il ciclo estrale aumenta da un valore minimo < 5ng/ml uno due giorni dopo l'ovulazione, il picco è mantenuto fino al 13-14gg per poi calare rapidamente verso il 15-16gg fino a raggiungere i valori basali con l'inizio dell'estro. Si intende che le concentrazioni di progesterone plasmatici cambino con l'instaurarsi di una gravidanza.

Gli stimoli ambientali appena citati hanno tutti un effetto positivo sulla riproduzione del cavallo. Tuttavia, ne esistono molti altri di tipo negativo. Fra questi ricordiamo lo stress (nutrizionali, algici, sociali, termici e metabolici).

Le risposte ai segnali ambientali negativi come quelli positivi si traducono in stimoli nervosi con produzione di dopamina, noradrenalina e adrenalina che convergono sul nucleo paraventricolare dell'ipotalamo con conseguente iperproduzione dell'ormone corticotropino-rilasciante(CRH)

e dell'arginina-vasopressina (AVP) nonché altri fattori come l'ossitocina. Come nel caso del GnRH questi neuropeptidi vengono liberati dagli assoni che terminano nell'eminenza mediana per essere trasportati all'ipofisi dove agiscono, sia in modo indipendente che sinergico, per liberare le corticotropine (ACTH) e b-endorfine ad azione oppiacee.

Ciascun componente della risposta allo stress esercita un'azione negativa sull'attività riproduttiva con inibizione di produzione di GnRH e conseguente produzione di LH e FSH. (Clifford H.G. et al. 1997).

La sulpiride, principio attivo molto usato in campo umano, è un derivato benzamidico attivo sul sistema nervoso centrale. Numerosi studi farmacologici hanno dimostrato che l'enantiomero levogiro è più attivo della forma racema e ancor più della forma destrogira. Come tutti i farmaci neurolettici, la sulpiride blocca i recettori dopaminergici. Tuttavia, al contrario dei neurolettici classici, gli effetti terapeutici della sulpiride dipendono dalle

dosi somministrate: a basse dosi (50-150 mg/die) questo farmaco presenta un'attività antidepressiva, a dosi elevate (800-1000 mg/die) svolge un'efficace attività antipsicotica (In Spano P.F et al 1979). È stato ipotizzato che l'attività antipsicotica sia conseguente all'inibizione della trasmissione dopaminergica conseguente al blocco dei recettori dopaminergici post-sinaptici, mentre l'efficacia antidepressiva sarebbe legata a una stimolazione del sistema dopaminergico dovuta al blocco dei "recettori autoinibitori" che giocano un ruolo inibitorio sulle sinapsi di questo sistema neurotrasmettitoriale. I recettori dopaminergici sono classificati in D1 e D2 a seconda del ruolo che svolgono sull'enzima adenilciclastasi: i D1 stimolano l'attività di questo enzima, i D2 lo inibiscono o non hanno alcun effetto. Inoltre, a seconda della loro localizzazione, vengono classificati in pre-sinaptici e post-sinaptici.



I recettori pre-sinaptici o "recettori autoinibitori" appartengono al tipo D2. I recettori post-sinaptici appartengono sia al tipo D1 che al tipo D2 (Serra e coll., 1990).

La sulpiride, al contrario, dei neurolettici tradizionali che agiscono aspecificamente sui recettori D1 e D2, svolge la propria attività bloccando selettivamente i recettori D2. Diversi studi farmacologici hanno dimostrato che la sulpiride si lega ai recettori D2, ma non ha alcuna affinità per i recettori D1. Inoltre vi sono evidenze a favore del fatto che questo farmaco blocca preferenzialmente gli "autorecettori" e che solo ad alte dosi blocca i recettori post-sinaptici. Un aspetto interessante di questi composti che bloccano selettivamente a bassi dosaggi i recettori D2 pre-sinaptici consiste nel fatto che nell'animale mostrano un interessante profilo comportamentale.

Il loro effetto dipende dallo stato funzionale di base del sistema dopaminergico. Infatti, l'attività stimolante si

evidenza particolarmente in presenza di un attività di base bassa, come è il caso di animali che sono stati abituati al loro ambiente.

Presumibilmente questo fenomeno è dovuto alla duplice azione sui recettori D2. A bassi livelli di attività funzionale di base prevale l'effetto pre-sinaptico, mentre a livelli più elevati prevale quello post-sinaptico. Questo inusuale profilo comportamentale ricorda in qualche modo quello del litio, sebbene il meccanismo molecolare sia diverso. Può essere che l'antagonismo selettivo sui recettori D2 possa avere una sorta di effetto stabilizzante e normalizzante simile al litio anche nell'uomo (Carlsson, 1991).

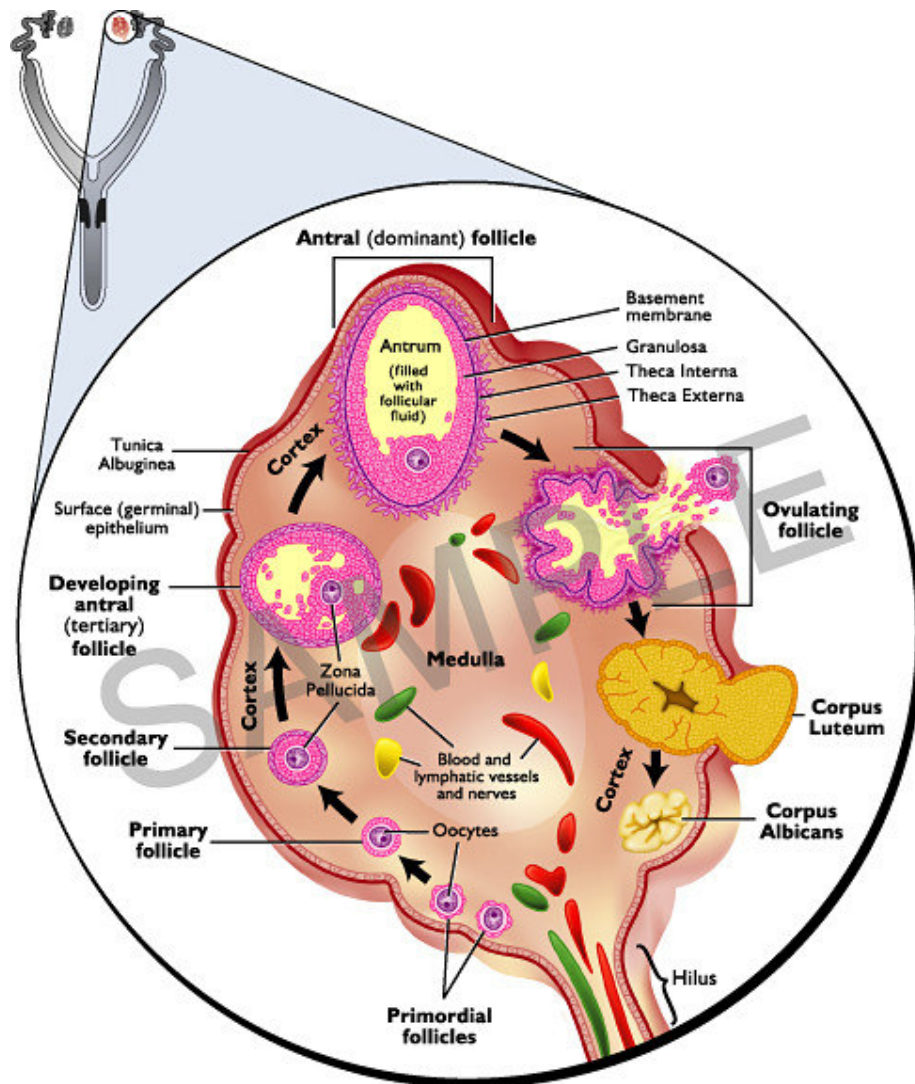
Inoltre devono essere considerate le evidenze sperimentali che dimostrano, dopo trattamento cronico con levosulpiride a bassi dosaggi, una desensibilizzazione dei beta-recettori associati all'adenilciclastasi posti nella corteccia frontale. I terminali noradrenergici centrali subirebbero un controllo da

parte dei recettori dopaminergici D2 sul release di noradrenalina e il blocco di questa inibizione endogena potrebbe essere uno dei meccanismi coinvolti nell'effetto antidepressivo di questo farmaco.

In altri termini, composti come la sulpiride e la levosulpiride a bassi dosaggi hanno una buona attività disinibente che scompare a dosaggi più elevati (Altamura e coll., 1979).

Pertanto è chiaro che questo gruppo di composti non costituisce per sé un'alternativa al trattamento con gli antidepressivi sopra menzionati, ma essi possono avere alcune indicazioni elettive, interessanti: ad esempio, le forme di schizofrenia inibita o negativa dove l'anedonia, il ritiro sociale predominano sui sintomi produttivi. Inoltre la levosulpiride può essere utile anche in alcune forme depressive maggiori di grado non severo, caratterizzate da somatizzazione spiccate o da tematiche ipocondriache. In questi casi l'associazione di questi farmaci all'antidepressivo

aiuta a ridurre le tematiche anancastiche che possono accompagnare il disturbo depressivo maggiore.



**Fig.3**

**Folliculogenesis**

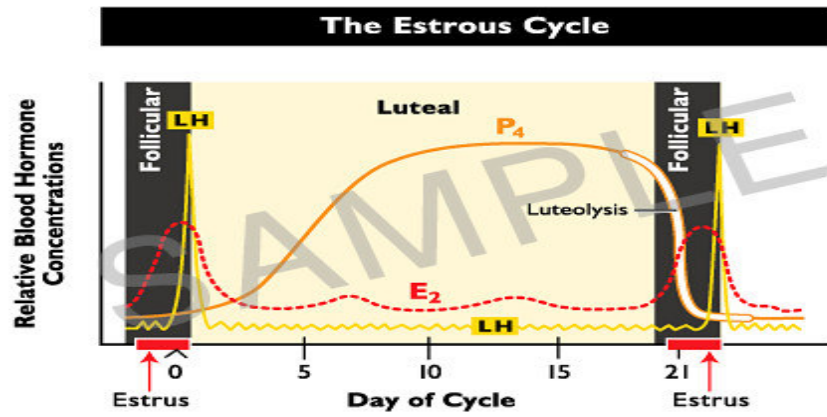


Fig. 4 Ciclo Estrale

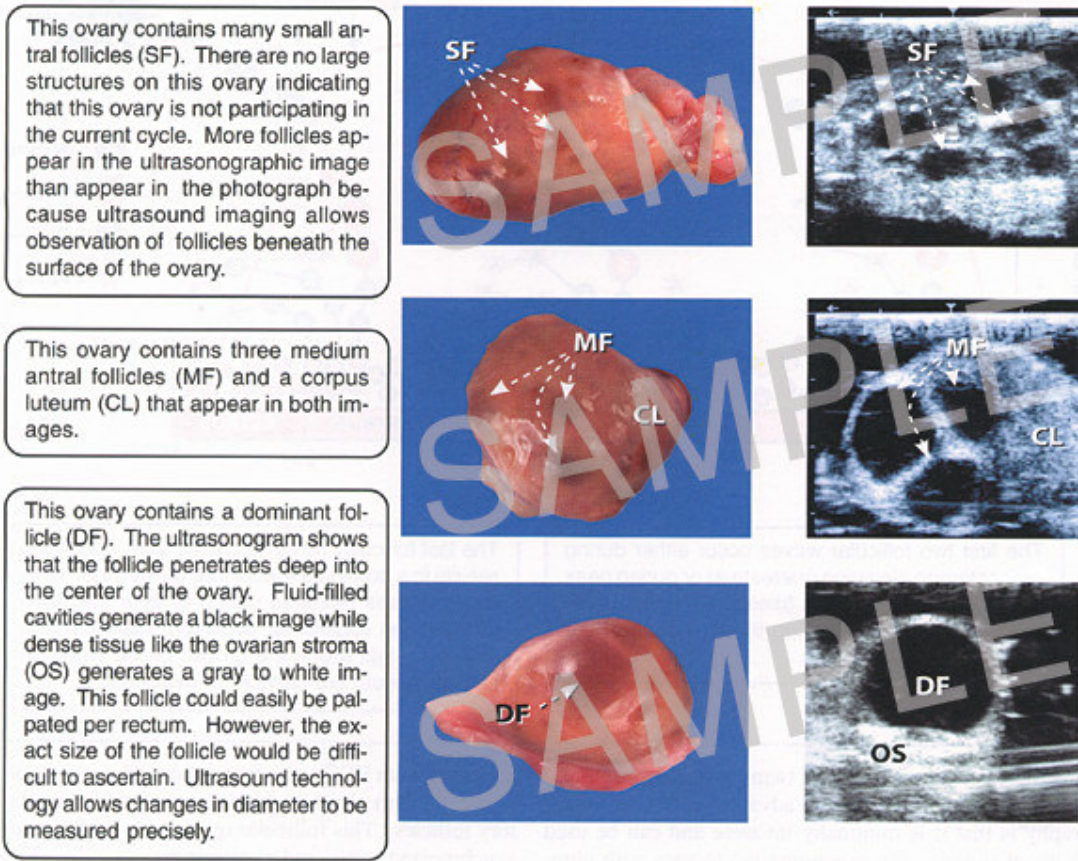
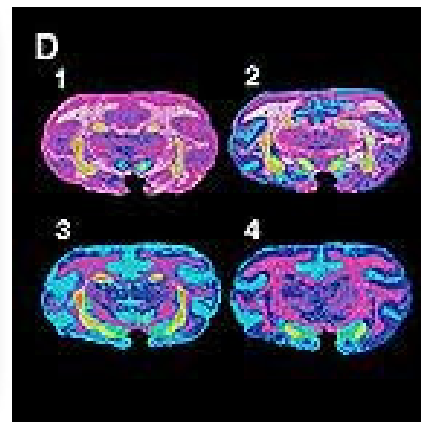


Fig.5 Ecografie dell'ovaio

## **Gli antagonisti della dopamina**

La sulpiride è un derivato benzamidico, la sua azione a livello del sistema nervoso centrale è quella di bloccare i recettori dopaminergici D1 che stimolano l'attività dell'enzima adenilciclasi, e D2 che inibiscono tale attività. Al contrario dei neurolettici classici gli effetti terapeutici della sulpiride dipendono dalla dose somministrata, infatti ad alte dosi ha attività antipsicotica, perché determina l'inibizione dell'attività dopaminergica bloccando i recettori dopaminergici post sinaptici, a basse dosi si comporta come antidepressivo perché determina una stimolazione del sistema dopaminergico dovuto al blocco dei recettori "autoinibitori" che giocano un ruolo inibitorio sulle sinapsi di questo sistema neurotrasmettitoriale.





**CHAMPIONYL**  
SANOFI-SYNTHELABO Sp

**A PRINCIPIO ATTIVO:**

Capsule - Compresse Forte

:

sulpiride 50 -200 mg. Fiale: sulpiride solfato 128,7 mg , pari a 100 mg di sulpiride base.

**ECCIPIENTI:**

Capsule: lattosio, talco, magnesio stearato, metilcellulosa 1500 Cps. Componentidella

capsula: gelatina, titanio biossido (E 171). Compresse Forte: amido, lattosio, metilcellulosa 1500 Cps, magnesio stearato, talco, silice. Fiale: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili.

**CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA:**

Antipsicotico, antidepressivo.

**INDICAZIONI:**

Psicosi croniche ed acute. Distimia (psiconevrosi ansioso-depressiva con cene-stopatia e somatizzazione).

**CONTROINDICAZIONI:**

Ipersensibilita` verso i componenti del prodotto. Feocromocitoma. Prolatti-nomi e tumori mammari. Da non usarsi in caso di gravidanza accertata o presunta. Da non usarsi nell`eta` pediatrica e, comunque, impiegare solo a puberta` terminata.

**EFFETTI INDESIDERATI:**

Neurologici: sedazione o sonnolenza, turbe del sonno. Discinesie precoci (tor-cicollo spasmodico, crisi oculogire, trisma) regredibili con la somministrazione di farmaci antiparkinson-anticolinergici. Sindrome extrapiramidale parzialmente regredibile con farmaci antiparkinson-anticolinergici. In caso di trattamenti prolungati, come per tutti i neurolettici, possono essere osservate discinesie tardive: i farmaci antiparkinson, con effetti anticolinergici, sono inefficaci o possono aggravare tali sintomi. Endocrini e metabolici: impotenza, frigidita`. Amenorrea, galattorrea, ginecomastia, iperprolattinemia. Casi di aumento ponderale a seguito di trattamenti prolungati. Vari: manifestazioni allergiche. Raramente manifestazioni neurovegetative (secchezza delle fauci, nausea, scialorrea).

**PRECAUZIONI D`IMPIEGO:**

Poiche` il farmaco e` eliminato per via renale, in caso di insufficienza re-nale si raccomanda di ridurre la posologia e di prescrivere trattamenti discontinui. Da usarsi con

cautela (associando eventualmente un sedativo) negli stati maniacali e nelle fasi maniacali dell'episodio maniaco-depressivo. Particolare cautela si richiede anche nel trattare pazienti anziani, particolarmente sensibili agli effetti del farmaco, pazienti parkinsoniani, soggetti epilettici ed in caso di ipertensione arteriosa o di insufficienza cardiaca.

**AVVERTENZE SPECIALI:**

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna.

Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: ipertensione, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmia); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della S.N.M. consiste nel sospendere immediatamente le somministrazioni dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione).

Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato. Anche ai dosaggi abituali possono verificarsi torpore, senso di vertigine, discinesie. Di ciò devono essere avvertiti i pazienti sotto trattamento affinché evitino di condurre autoveicoli e di attendere ad operazioni richiedenti integrità del livello di vigilanza, per la loro possibile pericolosità.

**INTERAZIONI:**

La sulpiride potenzia l'azione dei farmaci ipotensivi, antiipertensivi e depressivi del SNC (ipnotici, tranquillanti, anestetici, analgesici). L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del Medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione. Evitare l'assunzione contemporanea di alcool.

**POSOLOGIA:****CAPSULE:**

da impiegarsi nella terapia delle psiconevrosi e nella terapia di mantenimento delle psicosi alla dose di 3-6 al giorno. C

**OMPRESSE FORTE:**

da impiegarsi nella fase acuta delle psicosi alla dose di 2-3 al giorno. F IALE (PER VIA INTRAMUSCOLARE): da impiegarsi nella terapia d'attacco delle psicosi acute e croniche alla dose di 2-3 al giorno. Lo schema di dosaggio consigliato e la durata del trattamento possono essere ampiamente variati in base alla risposta terapeutica ed al parere del Medico curante; si consiglia, comunque, di non superare la dose giornaliera di 1 g. Nel trattamento di pazienti anziani, data la loro particolare sensibilità, la posologia deve essere attentamente stabilita dal Medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopra indicati; si consiglia, comunque, di non superare la dose giornaliera di 300mg.

**SOVRADOSAGGIO:**

In caso di sovradosaggio possono intervenire crisi discinetiche con torcicollo spasmodico, trisma, protrusione della lingua. In alcuni casi si possono manifestare sindrome parkinsoniana gravissima e coma. Il trattamento è unicamente sintomatico.

## **Materiali e Metodi**

Questo lavoro è stato condotto su un totale di 30 cavalle trottatrici, di età compresa tra i 7 ed i 15 anni, con peso corporeo di 400-600 Kg, clinicamente sane, di provata fertilità non gravide e non in lattazione, giunte presso la stazione di monta (il “Baroncino srl”, Pontecagano-Faiano, Salerno) dal 1 Febbraio al 27 febbraio 2005. Tutti i soggetti sono stati sottoposti, preventivamente, a visita clinico-ginecologica, esplorazione trans-rettale ed esame ecografico, e ad un successivo prelievo ematico per effettuare un rilievo endocrinologico sì da confermare l’anaestro. Gli esami endocrinologici sono stati effettuati per valutare le variazioni ematiche della concentrazione di progesterone. Le 30 cavalle prescelte per il nostro lavoro sono state selezionate in base alla presenza di follicoli ovarici di diametro inferiore a 20mm, all’assenza di corpi lutei ed alla concentrazione plasmatica di progesterone inferiore a 0,5ng/ml. I soggetti selezionati sono stati suddivisi in due gruppi “Gruppo

lavoro” e “Gruppo controllo”. Al giorno G0, e per un totale di 10 giorni, venti di questi soggetti (gruppo lavoro) sono stati sottoposti a somministrazione di SULPIRIDE per via intramuscolare alla dose di 0,5 mg/Kg die, mentre ai restanti dieci soggetti usati come campione (Gruppo controllo) è stato somministrato 2ml di soluzione fisiologica al 0,9%. Al giorno 10, ultimo giorno della somministrazione, ogni soggetto è stato sottoposto a visita clinica ed ecografica e ad un prelievo ematico per i dosaggi ormonali. La stessa procedura è stata ripetuta ad intervalli di 10gg fino al rilievo clinico ed ecografico dell'estro, momento in cui le indagini



**Fig 6 Ecografia dell'utero in fase di estro**

ecografiche sono state effettuate a cadenza bi-giornaliera fino al momento dell'ovulazione (follicolo preovulatorio 45-50mm). L'ovulazione è stata determinata ecograficamente con il rilievo di un area ovarica a moderata ecogenicità di diametro pari a circa 20-30mm. L'esame ecografico è stato

condotto con un ecografo SONOVET 600, sonda-transrettale 5MHz. I campioni ematici, entro 2h dal prelievo, sono stati sottoposti a centrifugazione a 1500 g per 15 minuti, il plasma così separato è stato conservato a – 15°C fino al momento dell’analisi ormonale. I dosaggi ormonali sono stati effettuati presso “Di.LAB Veterinaria” mediante test immunoenzimatico per competizione associato a rilevazione in fluorescenza (ELFA)<sup>8</sup>. Le cavalle cicliche sono state, quindi, sottoposte ad inseminazione strumentale effettuata con seme fresco/refrigerato di provata fertilità. Si è, dunque, proceduto ai controlli routinari, sia clinici che endocrinologici, delle stesse dopo inseminazione strumentale per valutare l’efficacia della stessa o l’eventuale ripresa del ciclo successivo.



**RISULTATI E DISCUSSIONE** – Dagli esami clinici effettuati, dai controlli ecografici ed endocrinologici è risultato che tutte le cavalle trattate esclusivamente con Sulpiride alla dose 0,5 mg/Kg, non hanno subito rilevanti effetti sull'attività ovulatoria stagionale, sull'accrescimento follicolare e sull'anticipo dell'ovulazione.

In Tabella 1 sono riportati i risultati relativi alla concentrazione plasmatica di progesterone rilevata al G0 al G10 al G20 per i soggetti seguiti nella nostra sperimentazione. Dall'esame dei dati risulta evidente come solo in uno dei soggetti trattati si è avuta, un'anticipazione dell'ovulazione correlabile al trattamento ed all'incremento dei livelli plasmatici di progesterone: N° 20, data ovulazione 16/02/2005, progesteronemia al G20 30,08ng/ml. Diversi studi dimostrano come la somministrazione di antagonisti della dopamina in fattrici in fase di transizione invernale induca l'ovulazione dopo 12-22 giorni di trattamento<sup>5,6</sup>. I

risultati ottenuti, esposti in tabella, mostrano, invece, che il trattamento con Sulpiride sperimentato non è risultato efficiente e ciò va ascritto, probabilmente, sia al periodo di anaestro profondo in cui le prove sono state svolte che alle dosi ed ai i tempi di somministrazione da noi impiegati. L'impiego della Sulpiride ai dosaggi utilizzati non è sufficiente ad indurre l'estro e l'ovulazione nelle cavalle durante il periodo di anaestro profondo riteniamo, però, i risultati ottenuti di stimolo per il prosieguo della ricerca. Dall'analisi dei dati bibliografici si evince, infatti, come l'impiego degli antagonisti della dopamina per l'anticipazione dell'estro nella cavalla dia risultati altamente variabili mentre il classico trattamento luminoso risulta il più affidabile per portare le fattrici dall'anaestro profondo alla transizione invernale (Donadeu F.X. et al 2002). A nostro avviso, dunque, è ipotizzabile che l'impiego di tempi di somministrazione, dosi e associazione con regime

di luce diversi da quelli impiegati possano dare risultati migliori.

Tab. 1: concentrazioni plasmatiche di progesterone nelle fattrici trattate.

N°	SOGGETTI	G0 (P4 ng/ml)	G10 (P4 ng/ml)	G20 (P4 ng/ml)	OVUL.
1	Alesnia	0,35	0,42	0,42	09/03
2	Aurora coral	0,60	0,62	0,62	19/04
3	Bironella Cas	0,32	0,30	0,16	03/05
4	Calinda Luis	0,70	0,64	0,83	30/03
5	Casba de Sangi	0,71	0,71	0,73	18/05
6	Casta Sol	0,39	0,12	0,23	28/03
7	Daggmarr	0,29	0,39	0,26	21/04
8	Gentile Si	0,19	0,28	0,22	04/05
9	Dremia Cesar	0,30	0,49	0,37	11/05
10	Extasy As	0,21	0,22	0,49	08/04
11	Pleiad	0,57	0,51	0,49	01/04
12	India Dorata	0,52	0,42	0,42	06/04
13	Davvero mia	0,35	0,40	0,38	21/04
14	Rita Tomali	0,18	0,48	0,36	03/04
15	Sharon Lady	0,26	0,22	0,32	15/03
16	Tiny Fc	0,97	0,90	0,90	01/04
17	Tiffany Lenson	0,30	0,32	0,30	18/05
18	Retta San	0,33	0,32	0,33	06/05
19	Miss Youri	0,34	0,69	0,72	25/03
20	Mylonas	0,30	0,52	30,08	16/02

**Tab. 2: concentrazioni plasmatiche di progesterone nelle  
fattrici del gruppo di controllo.**

N°	SOGGETTI	G0 (P4 ng/ml)	G10 (P4 ng/ml)	G20 (P4 ng/ml)	OVUL.
1	Zia Rita	0,35	0,42	0,42	09/03
2	Rapita di re	0,60	0,62	0,62	19/04
3	Virina cas	0,32	0,30	0,16	03/05
4	Zavia	0,70	0,64	0,83	30/03
5	Vocena	0,71	0,71	0,73	18/05
6	Demy moor	0,39	0,12	0,23	28/03
7	Pheiffertuna	0,29	0,39	0,26	21/04
8	World is p.	0,19	0,28	0,22	04/05
9	Reify	0,30	0,49	0,37	11/05
10	Declaratoria	0,21	0,22	0,49	08/04

## Bibliografia

Aguggini G., Beghelli V., Giulio L.F., Fisiologia degli  
Animali domestici con Elementi di Etologia, UTET, 1992;

Besognet, B., Hansen, B.S., Daeles, P.F., Induction of  
reproductive function in anestrus mares using dopamine  
antagonist. *Theriogenology* 47: 467-80 (1997);

Blanchard, T.L., Varner, D.D., Schumacher, J., Love, C.C.,  
Brinsko, S.P., Rigby, S.L. manual of Equine Reproduction:  
Mosby, second edition (2003);

Boot N.H., McDonald L.E., Veterinary Pharmacology and Therapeutics: Iowa state university press, Ames, Iowa, sesta edizione (1991);

Briant, C., Ottogalli, D., Guillaume, D. Attempt to control the day of ovulation in cycling pony mares by associating a GnRH antagonist with hCG. Domestic Animal Endocrinology 27: 165-178 (2004);

Carlsson A: New strategies for developing antipsychotic drugs. In Meltzer H, Nerozzi D (eds): Current practices and future developments in the pharmacotherapy of mental disorders. Amsterdam, Excerpta Medica, Elsevier, 39-46, 1991.

Darenius K., Kindahl H., Madej A., Clinical and endocrine aspects of early fetal death in the mare. J Reprod Fertil Suppl. 35: 497-8 (1987);

Daels. P.F., The spring-transition: diagnosis and management, Atti 10° congresso SIVE (2004);

Donadeu, F.X., and Thompson, Jr., Administration of sulpiride to anovulatory mares in winter: effects on prolactin and gonadotropin concentration, ovarian activity, ovulation and hair shedding. *Theriogenology* 57 (2): 963-76 (2002);

Hyland J.H., Reproductive endocrinology: its role in fertilità and infertilità in the horse. *Br Vet J* 146(1): 1-16 (1990);

In Spano PF, Trabucchi M, Corsini GU, Gessa GL (eds): Sulpiride and other benzamides. Milano, Italian Brain Research Foundation Press, 275-282, 1979.

Irvine, C.H.G., Alexander, S.L., McKinnon, AO. Reproductive hormone profiles in mares during the autumn

transition as determined by collection of jugular blood at 6 h intervals throughout ovulatory and anovulatory cycles. *J Reproduction and Fertility* 118: 101-109 (2000);

Pelagalli G.V., Botte V., *Anatomia Veterinaria sistematica e comparata*. Edi Ermes Milano, 1988.

Scoggin, C.F., Meira, C., McCue, P.M., Carnevale E.M., Nett, T.M., Squires, E.L., Strategies to improve the ovarian response to equine pituitary extract in cyclic mares. *Theriogenology* 58 (1): 151-64 (2002);

Serra G., Collu M., D'Aquila P.S., De Montis G.M., Hessa G.L. Possible role of dopamine D1 receptor in the behavioural supersensitivity to dopamine agonist induced by corionic treatment with antidepressant. *Braian Res*, 527 (2) 234-43, (1990);



Senger, P.L. Pathways to Pregnancy and Parturition. Second Edition, Current Conceptions, inc. (2003) ;

Stich, K.L., Wendt, K.M., Blachard, T.L., Brinsko, Effects of a new injectable short-term release desorelin in foal-heat mares. S.P., Theriogenology 62 (5): 831-6 (2004);

Veenarapanich, S., Bunyavejechevin, S., Lumlertkittikul, S., Serum estradiol level in thai surgical menopausal women receiving oral micronized 17 beta-estradiol 1mg. J Med Assoc Thai 87 (2): 1-4 (2004);

Vulliet P.R., Langan T.A., Weiner N. Tyrosine hydroxylase: a substrate of cyclic AMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 1980 77 (1): 92-6.

