

Somministrazione rettale di tramadolo nel cane: un aiuto nel trattamento del dolore?*

RIASSUNTO

Introduzione: il tramadolo (T) è un farmaco ad azione centrale la cui efficacia clinica è strettamente correlata al profilo metabolico poiché il metabolita M1 risulta essere 200 volte più attivo del composto di partenza.

Obiettivo: valutare la farmacocinetica e la biodisponibilità assoluta del T e dei suoi principali metaboliti (M1, M2 e M5), dopo somministrazione rettale ed endovenosa.

Materiali e metodi: in uno studio crociato sono stati utilizzati 6 cani beagle trattati con T (4 mg/kg) per via ev e rettale.

Risultati: i parametri farmacocinetici relativi al T dopo somministrazione ev e rettale sono stati definiti rispettivamente sulla base di un modello bi- e mono-compartimentale. Il profilo ottenuto dopo trattamento rettale ha permesso di identificare la presenza del T nel periodo di tempo compreso fra 5 minuti e 10 ore in concentrazioni significativamente inferiori rispetto a quelle di M5 e M2, e superiori a quelle di M1 che è stato quantificato in minima misura. Dopo somministrazione ev è stato possibile individuare la presenza del T fino alla decima ora ed una scarsa quantità di M1, mentre M5 e M2 sono stati prodotti in misura simile ($p > 0,05$) ed in quantità superiori ad M1. La biodisponibilità del T dopo somministrazione rettale è risultata del $10 \pm 4\%$. Le AUC dei tre metaboliti non hanno subito significativi cambiamenti tra le due somministrazioni.

Discussione e conclusioni: questi risultati mostrano che dopo la somministrazione rettale di supposte di T, l'assorbimento del principio attivo è rapido, ma l'esteso metabolismo lo trasforma velocemente in M5 e M2 (metaboliti inattivi), riducendone la risposta terapeutica.

Sara Del Carlo, Veronica Turini,
Giuseppe Saccomanni

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche, Via Bonanno 6,
56126 Pisa, Italy

Beata Łebkowska-Wieruszewska,
Jacek Kowalski Cezary

Dipartimento di Farmacologia, Università di Life Sciences,
Akademicka 12, 20-033 Lublin, Poland

Mario Giorgi

Dipartimento di Clinica Veterinaria, V.le delle Piagge 2,
56126 Pisa, Italy

INTRODUZIONE

Il tramadolo (T) è un analgesico ad azione centrale utilizzato da due decenni per il trattamento del dolore nell'uomo poiché presenta un basso potenziale d'abuso e non possiede rilevanti effetti avversi a livello respiratorio o cardiovascolare. Inoltre, presenta scarsa dipendenza, attività antitussiva e leggera attività sulla motilità gastrointestinale¹. Tutte queste caratteristiche lo rendono un farmaco ben tollerato con bassa incidenza di effetti avversi nell'uomo^{2,3,4}. La mancanza di effetti collaterali, caratteristica dei derivati oppioidi, e l'assenza degli effetti secondari tipici dei farmaci antinfiammatori non steroidei, suggerisce che il T sia una molecola potenzialmente utile per terapie prolungate nel trattamento del dolore cronico negli animali.

Il T mostra una debole affinità per i recettori degli oppioidi μ e δ e una debolissima affinità per il sottotipo κ , inoltre interferisce con il rilascio neuronale e il re-uptake di serotonina e noradrenalina a livello delle vie inibitorie discendenti. Data la differente azione analgesica dei metaboliti, la risposta clinica al trattamento con il T è strettamente correlata al suo metabolismo. Questo è stato studiato in differenti specie come topi, ratti, cavie, criceti, conigli, capre, gatti, cani, cammelli e cavalli, in cui è stata osservata la produzione di metaboliti analoghi ma in quantità differenti. Il metabolismo di fase I trasforma il T in O-desmetiltramadolo (M1) e N-desmetiltramadolo (M2), che possono essere ulteriormente metabolizzati in N-,N-didesmetiltramadolo (M3), N-,N-,O-tridesmetiltramadolo (M4), e l'N-,O-didesmetiltramadolo (M5).

M1 è un metabolita ancora attivo, con potenza 200 volte maggiore sui recettori μ rispetto al T⁵. Un altro metabolita con maggiore affinità del T per i recettori μ è M5. Tuttavia è stato osservato che la somministrazione endovenosa di M1, ma non di M5, produce un forte effetto antinocicettivo suggerendo che M5 non penetra facilmente la barriera emato-encefalica⁶. Nell'uomo, la principale via metabolica (Fig. 1) consiste nella O-demetilazione (M1) catalizzata dall'isoenzima 2D6 del citocromo P450 (CYP) e la N-demetilazione ad opera del CYP 2B6 e del CYP 3A4 (M2). Il CYP 2D6 e il CYP 2B6 sono direttamente coinvolti anche nella formazione di M5, ed il 3A4 in quella di M3.⁷

Recentemente, è stato riportato che il T è metabolizzato più velocemente, a metaboliti inattivi, nelle capre⁸, nei cani^{9,10} e nei cavalli^{11,12} rispetto a gatti¹³ e cammelli¹⁴. Dato che nei cani, in seguito a somministrazione orale, la concentrazione massima di T decade rapidamente essendo metabolizzato a sostanze inattive¹⁰, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se la somministrazione rettale di T sia in grado di ovviare a questi inconvenienti.

* Il presente lavoro è stato presentato alla IV conferenza internazionale AAVM (Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine) 24-28 Agosto 2008 Praga, Repubblica Ceca.

"Articolo ricevuto dal Comitato di Redazione il 18/08/2008 ed accettato per la pubblicazione dopo revisione il 15/01/2009".

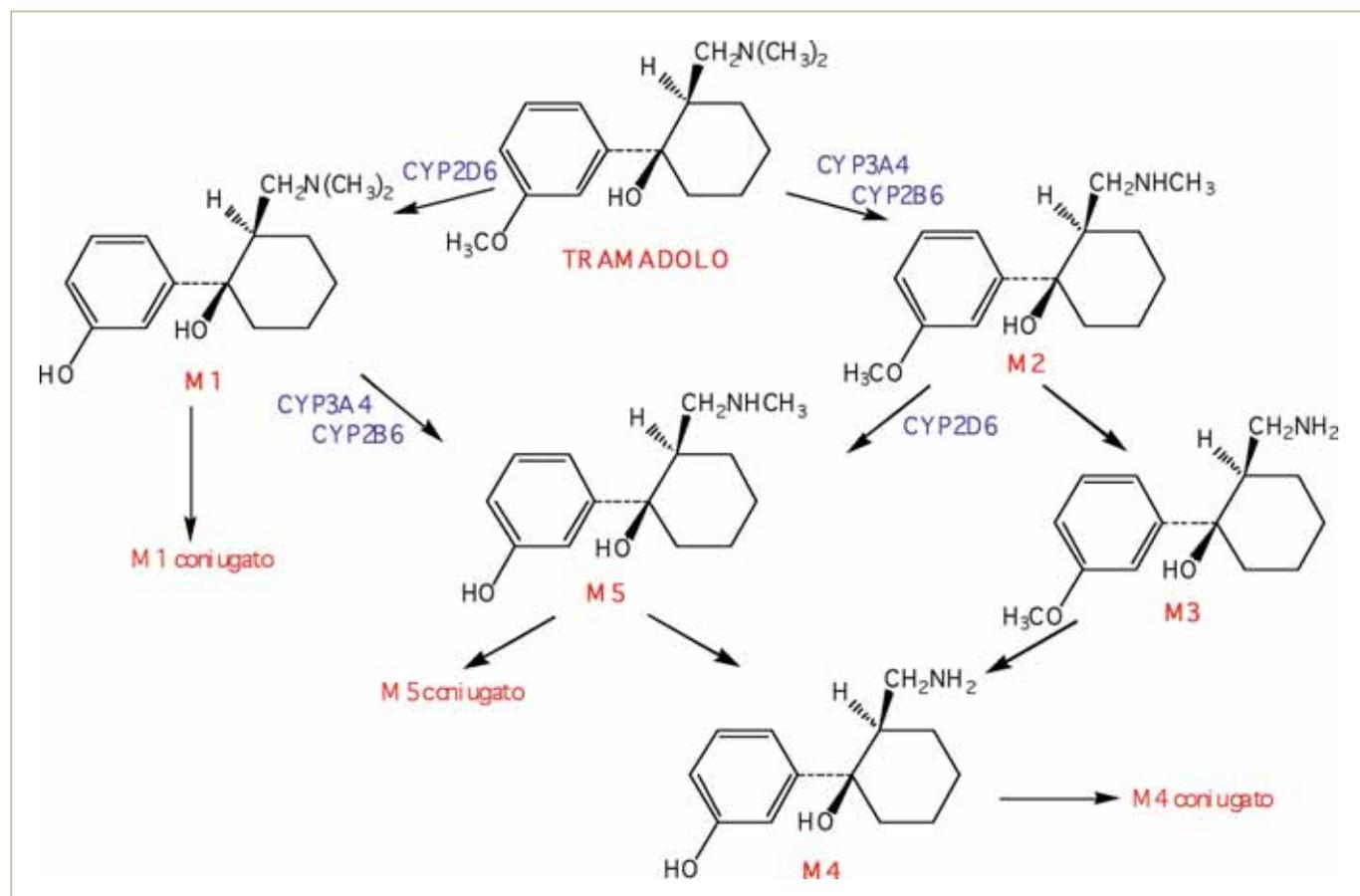


FIGURA 1 - Principale percorso metabolico del tramadolo.

MATERIALI E METODI

Reagenti impiegati

Il T e il sotalolo cloridrato (standard interno [SI]) sono stati acquistati presso la Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA), mentre l'O-desmetiltramadol cloridrato (M1), l'N-desmetiltramadol (M2), e l'O,N-didesmetiltramadol (M5) sono stati acquistati presso LGC Promochem (Milano, Italy). L'acetonitrile, il metanolo, il dietilere, il diclorometano, e l'1-butanol, il sodio dodecil solfato (SDS), il sodio diidrogeno fosfato e il tetraetilammonio bromuro (TEA), tutti di grado HPLC, sono stati acquistati da Merck (Darmstadt, Germany) e da BDH (Poole, UK). L'acqua deionizzata è stata prodotta con un Milli-Q Millipore Water System (Millipore, MA, USA).

Trattamento degli animali

La prova è stata condotta su 6 cani beagle di sesso maschile, di età compresa tra 3 e 6 anni del peso medio di 19 kg (range 18-23 kg). Tutti i soggetti sono stati dichiarati clinicamente sani sulla base di esami fisici e analisi ematochimiche complete. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico dell'Università Life Sciences di Lublino (Polonia).

È stato seguito un disegno di studio a cross-over. Ogni soggetto ha ricevuto una dose singola di 4 mg/kg di T al mattino, dopo 12 h di digiuno notturno, per via rettale in posizione prona (1 supposta a torpedo, preparata *ad subject*) o per via endovenosa, con tempo di iniezione di 1 minuto (Contramal®, Grünenthal, Germania). Il periodo intercorso tra i due trattamenti è stato di una settimana.

Le supposte sono state immerse in acqua fredda 30 minuti prima dell'uso per facilitarne l'inserzione, mentre nelle due ore successive alla somministrazione è stato verificato che non avvenisse escrezione fecale. Un catetere è stato inserito nella vena cefalica destra per facilitare i prelievi di sangue.

I campioni di sangue sono stati raccolti a 0, 5, 15, 30, e 45 min e 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 10 e 24 h. Il sangue è stato posto in provette contenenti litio eparina. I campioni sono poi stati centrifugati per 30 minuti e il plasma raccolto è stato congelato a -20°C prima della determinazione degli analiti.

Condizioni cromatografiche

Le concentrazioni di T, M1, M2 e M5 nel plasma sono state determinate tramite una metodica HPLC¹¹.

In breve, l'apparecchio HPLC utilizzato è stato un LC Workstation Prostar (Varian, Walnut Creek, CA, USA) costituito da un sistema di pompaggio a camera di miscelazione ad alta pressione (ProStar, modello 230), detector fluorimetrico (ProStar, modello 363) e iniettore manuale Rheodyne® (modello 7725i) con loop da 20 µl. I dati sono stati processati tramite il programma LC Star Workstation (Varian Corporation). La separazione cromatografica è stata effettuata con una colonna analitica Luna C18 (150 mm x 2,1 mm, 3 µm) mantenuta ad una temperatura di 25°C. La fase mobile era costituita da acetonitrile:tampone (sodio di idrogeno fosfato 20 mM, SDS 30 mM, e TEA 15 mM portato a pH 3,9 con acido fosforico) (40:60, v/v) ad un flusso di 0,8 ml/min. Le lunghezze d'onda di eccitazione e di emissione sono state rispettivamente di 275 e 300 nm. La validazione del metodo è stata precedentemente riportata¹¹.

Preparazione dei campioni

I campioni sono stati preparati ponendo in provette di polipropilene da 15 ml (Sarsedt, Verona, Italy) 1,0 ml di plasma, 100 µl di soluzione di SI (8 µg/ml) e 0,5 ml di tampone borato 0,2 M (pH 9,3). Dopo agitazione tramite vortex sono stati aggiunti 7,0 ml della miscela di estrazione costituita da dietilere:diclorometano:1-butanol (5:3:2 v/v/v).

Successivamente le provette sono state agitate per 20 minuti e centrifugate per 10 minuti a 3400 rpm. La fase organica è stata trasferita in tubi conici da 15 ml in cui sono stati aggiunti 200 µl di "miscela di ritorno" (H₂SO₄ 0,01 M:acetonitrile 9:1 v/v). La soluzione così ottenuta è stata sottoposta ad agitazione per 20 minuti e successivamente centrifugata per 10 min a 3400 rpm. Infine 20 µl di fase acquosa sono stati iniettati in HPLC.

Valutazioni farmacocinetiche e statistiche

La biodisponibilità (F%) del T è stata calcolata dal rapporto dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica del farmaco dopo somministrazione rettale ed endovenosa moltiplicata per la dose:

$$F(\%) = (AUC_{\text{rettale}} \times Dose_{\text{ev}}) / (AUC_{\text{ev}} \times Dose_{\text{rettale}}) \times 100$$

C_{max}, la massima concentrazione plasmatica osservabile di T, e T_{max}, il tempo richiesto per raggiungere C_{max}, sono stati ottenuti dalle curve individuali di concentrazione plasmatica/tempo. Il tempo di emivita (T_{1/2}) è stato calcolato dalla pendenza del profilo di concentrazione logaritmica/tempo.

I parametri farmacocinetici quali la costante di assorbimento (K₀₁), la costante di eliminazione

dal compartimento 1 (K₁₀), la costante di passaggio dal compartimento 1 al 2 (K₁₂), la costante di passaggio dal compartimento 2 all'1 (K₂₁), il tempo di emivita della fase di assorbimento (K₀₁ t_{1/2}), il tempo di emivita della fase di eliminazione (K₁₀ t_{1/2}), l'emivita di distribuzione (t_{1/2} α), emivita di eliminazione (t_{1/2} β), la costante di associazione della distribuzione (α), la costante di associazione dell'eliminazione (β), l'intercetta per la fase di distribuzione (A), l'intercetta per la fase di eliminazione (B), il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}), il volume del compartimento 1 (V₁), il volume del compartimento 2 (V₂), il volume di distribuzione basato sulla fase terminale in cui il farmaco è una frazione della dose assorbita (VF), la clearance totale (Cl_T), il tempo medio di permanenza (MRT) e il tempo impiegato dal farmaco per entrare in circolo (Tlag) sono stati ottenuti con il programma WinNonLin v. 5.1 (Pharsight Corp., Cary, NC, USA) utilizzando un modello bicompartimentale per la somministrazione ev e un modello monocompartimentale per quella rettale.

Nei due gruppi di somministrazione AUC_{0-∞}, C_{max} e T_{max} sono state confrontate usando l'analisi della varianza adattata allo studio. Per il T_{max}, è stato usato il test non parametrico di Wilcoxon. Le differenze sono state considerate significative quando il livello di probabilità associata è risultato essere minore di 0,05. I parametri farmacocinetici relativi alle concentrazioni plasmatiche di M1, M2 e M5 sono stati calcolati attraverso un modello non compartimentale.¹⁵

RISULTATI

Concentrazioni plasmatiche

In seguito a somministrazione ev e rettale, i dati inerenti alla concentrazione plasmatica di T mostrano rispettivamente un andamento caratteristico dei modelli bi- e mono- compartimentale (Figg. 2 e 3). I dati ottenuti dopo somministrazione rettale indicano un breve periodo di latenza (lag time) (0,32±0,14 h) e le C_{max} sono comprese nel periodo da 0,25 a 1 h.

Dopo 0,56 ore dalla somministrazione rettale (T_{max} medio), la concentrazione plasmatica (C_{max}) risultava di 0,134±0,037 µg/ml mentre lo stesso valore di concentrazioni plasmatiche era raggiunto nella somministrazione ev alle 4 h. Dopo dieci ore, in entrambi i trattamenti, le concentrazioni plasmatiche di T sono risultate quasi identiche e vicine al LOQ del metodo (5 ng/ml), mentre sono risultate inferiori al LOD (0,5 ng/ml) alla 24 h.

Un'analisi di tipo non compartimentale è risultata più efficiente nel descrivere l'andamento tempo-dipendente di M1, M2 e M5 dopo somministrazio-

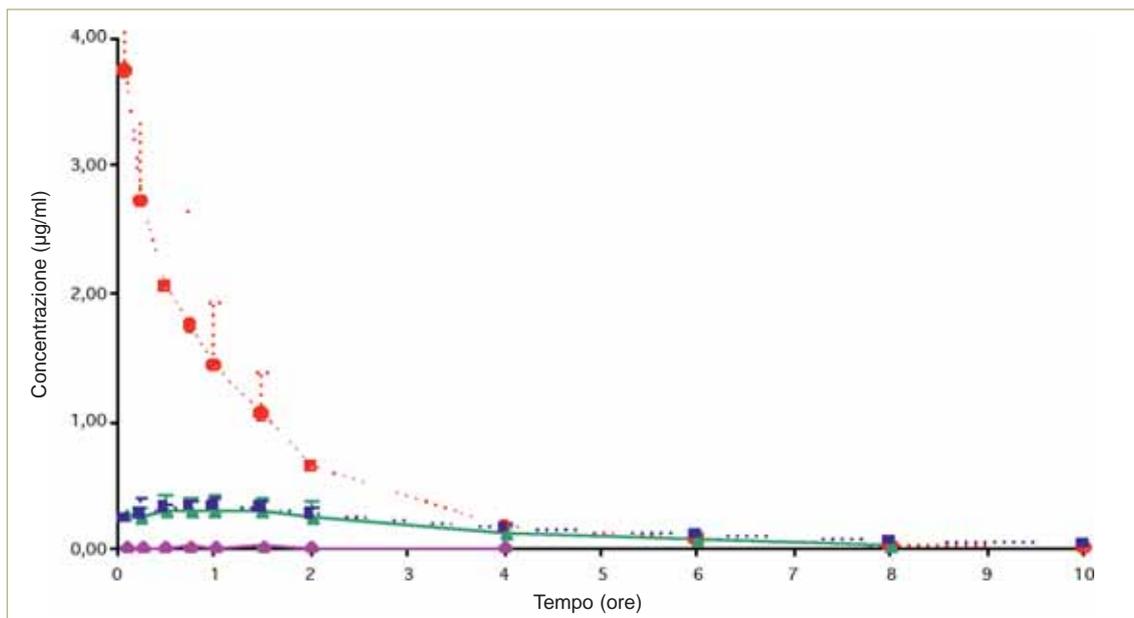


FIGURA 2 - Concentrazioni plasmatiche osservate di T (●), M1 (◆), M2 (▲) e M5 (■), dopo somministrazione endovenosa di un bolo di T (4 mg/kg) in sei cani beagle.

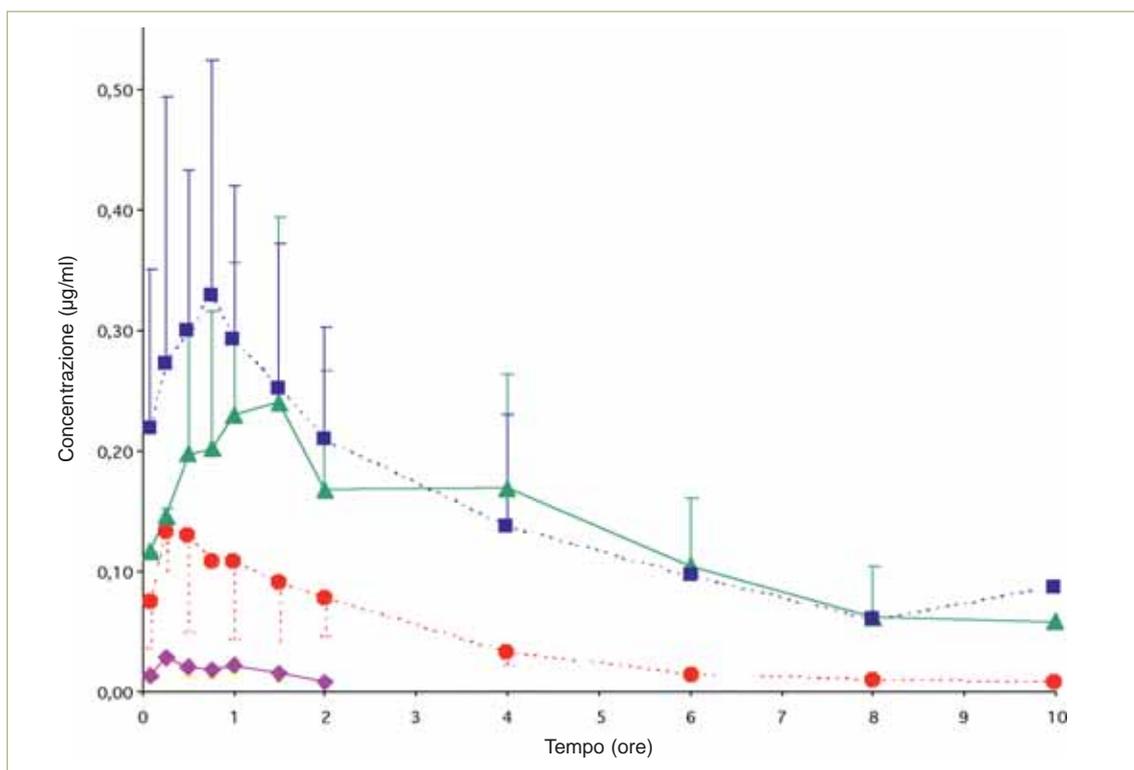


FIGURA 3 - Concentrazioni plasmatiche osservate di T (●), M1 (◆), M2 (▲) e M5 (■), dopo somministrazione rettale di supposte di T (4 mg/kg) in sei cani beagle.

ne rettale ed ev; peraltro questo è il metodo più spesso utilizzato per valutare nuovi composti in studi sperimentali.¹⁶ Dopo somministrazione rettale le concentrazioni plasmatiche di M5 e M2 sono sempre risultate molto maggiori rispetto al farmaco precursore con valori di T/M5 e T/M2 compresi rispettivamente fra 0,48-0,09 e 0,9-0,13. M1

è risultato quantificabile dai 5 minuti sino alle 2 h mostrando bassi valori (0,028-0,007 µg/ml) vicini al LOQ (Fig. 3).

In seguito a somministrazione ev le concentrazioni plasmatiche di M5 e M2 non differiscono significativamente sia tra di loro che con quelle evidenziate dopo somministrazione ev, e mostrano valo-

ri analoghi al T dopo la quarta ora (Fig. 2). M1 è risultato rilevabile dai 5 minuti sino alle 4 h mostrando bassi valori (0,021-0,010 µg/ml). In seguito a somministrazione rettale ed ev le quantità dei metaboliti prodotti sono risultate simili in entrambi i trattamenti.

Assorbimento, distribuzione ed eliminazione del T

La valutazione delle concentrazioni plasmatiche di T in seguito a somministrazione rettale ha evidenziato in due soggetti due fasi di assorbimento. I risultati indicano che, in questi soggetti, l'assorbimento di T ha inizio pochi minuti dopo somministrazione rettale (5-15 min), mentre dopo 0,75-1,5 h si ha una seconda fase di assorbimento nella quale circa il 50-90% della dose disponibile viene assorbita.

La curva delle concentrazioni plasmatiche medie dopo somministrazione ev mostra un rapido calo delle stesse, corrispondente alla distribuzione del farmaco con emivita ($t_{1/2} \alpha$) pari a $0,20 \pm 0,16$ h, seguita da una fase di eliminazione con emivita ($t_{1/2} \beta$) di $1,02 \pm 0,20$ h (Tab. 1).

In seguito a somministrazione rettale, la concentrazione media del T (Cmax) nel plasma è stata di $0,14 \pm 0,06$ µg/ml, a $0,56 \pm 0,41$ h (Tmax). L'emivita di assorbimento ($K_{01} t_{1/2}$) è stata di $0,27 \pm 0,25$ h, l'emivita media di eliminazione ($K_{10} t_{1/2}$) è stata di $2,24 \pm 1,82$ h, risultando più lunga ma non significativamente differente da quella ottenuta in seguito a somministrazione ev (Tab. 2).

Dopo somministrazione ev il volume apparente di distribuzione (Vdss) di 1003 ± 472 ml/kg ha suggerito la buona affinità del T per i tessuti e il rapporto fra K_{12} e K_{21} (0,4) ha evidenziato che il farmaco non è trattenuto da questi.

I valori di clearance sono risultati rispettivamente di 923 ± 460 e 10420 ± 3463 ml/h/kg in seguito a somministrazione ev e rettale.

Biodisponibilità del T

La biodisponibilità assoluta media è stata del 10,03% con il 95% dell'intervallo di confidenza di 14,6-6,9% ed una variazione interindividuale del 31%.

Profilo farmacocinetico dei metaboliti

Sia il profilo farmacocinetico che i parametri farmacocinetici di M5 risultano essere simili in seguito a somministrazione rettale ed ev (Tab. 3). Il metabolita M2 sembra essere prodotto in quantità maggiori dopo somministrazione ev malgrado non siano state osservate variazioni significative nei parametri farmacocinetici. M1 è prodotto in piccole quantità: dopo somministrazione ev e rettale solamente i dati plasmatici inerenti rispettivamente a uno e due cani hanno permesso di calcolare i parametri farmacocinetici (Tab. 3).

TABELLA 1
Valori dei parametri farmacocinetici medi \pm DS dopo somministrazione endovenosa di tramadolo (4 mg/kg) in sei cani beagle maschi

Parameteri		Media	DS
K_{10}	(1/h)	6,07	4,71
K_{12}	(1/h)	8,74	6,55
K_{21}	(1/h)	20,21	6,32
$K_{10} t_{1/2}$	(h)	0,41	0,39
$AUC_{0-\infty}$	(h*µg/mL)	4,33	1,59
$t_{1/2} \alpha$	(h)	0,20	0,16
$t_{1/2} \beta$	(h)	1,02	0,2
A	(µg/mL)	28,43	17,53
B	(µg/mL)	2,42	0,56
CIT	(mL/h/kg)	923	460
$AUMC_{0-\infty}$	(h*h*µg/mL)	6,07	3,28
MRT	(h)	1,13	0,31
Vdss	(mL/kg)	1003	472
V_1	(mL/kg)	7,00	2,06
V_2	(mL/kg)	487	332
α	(1/h)	56,97	37,18
β	(1/h)	6,15	0,75

TABELLA 2
Valori dei parametri farmacocinetici medi \pm DS dopo somministrazione rettale di tramadolo (4 mg/kg) in sei cani beagle maschi

Parameteri		Media	DS
VF	(mL/kg)	392	221
K_{01}	(1/h)	32,33	14,45
K_{10}	(1/h)	3,61	2,61
Tlag	(h)	0,32	0,14
$AUC_{0-\infty}$	(h*µg/mL)	0,42	0,13
$K_{01} t_{1/2}$	(h)	0,27	0,25
$K_{10} t_{1/2}$	(h)	2,24	1,82
CIT	(mL/h/kg)	10420	3463
Tmax	(h)	0,56	0,41
Cmax	(µg/mL)	0,14	0,06
F%		10,03	4,51

TABELLA 3
Valori dei parametri farmacocinetici medi \pm DS per M5, M2 e M1 dopo somministrazione rettale ed endovenosa di tramadolo (4 mg/kg) in sei cani beagle maschi

Parametri	M5	M2	M1	M5	M2	M1
R ²	0,99 \pm 0,01	0,97 \pm 0,04	0,93 \pm /	0,96 \pm 0,04	0,96 \pm 0,07	0,88 \pm 0,16
λ_z (1/h)	0,26 \pm 0,07	0,27 \pm 0,07	0,52 \pm /	0,23 \pm 0,09	0,32 \pm 0,09	0,45 \pm 0,39
$t_{1/2\lambda_z}$ (h)	2,79 \pm 0,70	2,63 \pm 0,55	1,34 \pm /	3,56 \pm 1,51	2,28 \pm 0,57	2,49 \pm 2,17
Tmax (h)	0,80 \pm 0,54	0,80 \pm 0,45	1,70 \pm 1,34	0,57 \pm 0,58	0,90 \pm 0,42	0,94 \pm 0,52
Cmax (μ g/mL)	0,38 \pm 0,05	0,34 \pm 0,11	0,02 \pm 0,005	0,39 \pm 0,18	0,28 \pm 0,14	0,02 \pm 0,01
AUC _{0-∞} (h* μ g/mL)	1,56 \pm 0,31	1,19 \pm 0,43	0,03 \pm /	1,35 \pm 0,75	0,92 \pm 0,77	0,02 \pm 0,01
AUMC _{0-∞} (h*h* μ g/mL)	7,66 \pm 2,90	5,35 \pm 2,12	0,10 \pm /	10,71 \pm 11,93	4,64 \pm 4,42	0,55 \pm 0,70
MRT (h)	4,32 \pm 0,72	3,83 \pm 0,76	2,18 \pm /	5,25 \pm 2,30	3,70 \pm 1,07	3,81 \pm 2,98

DISCUSSIONE

La somministrazione ev di T è largamente utilizzata nella pratica clinica veterinaria, anche se, il tempo di emivita più breve in questa specie rispetto all'uomo e la scarsa presenza del metabolita attivo M1, portano a supporre una ridotta efficacia terapeutica del trattamento analgesico.

Nei cani, in seguito a somministrazione ev di T (4,4 mg/kg), la AUC e il Vdss, sono risultati rispettivamente di 1,203 h* μ g/ml e di 3010 ml/kg⁹. Nel presente studio, sebbene la dose somministrata sia risultata leggermente inferiore (4,0 mg/kg), l'AUC e il Vdss sono rispettivamente tre volte maggiore (4,33 h* μ g/ml) ed inferiore (1003 ml/kg). La quantità di M1 prodotta dopo somministrazione endovenosa è circa 10 volte inferiore rispetto a quella precedentemente trovata nei cani⁹ e il motivo di questa differenza non è chiaro. È possibile che le differenti metodiche analitiche utilizzate (differenti fasi mobili, colonne, processi estrattivi,...) nei due studi possano interferire con le concentrazioni plasmatiche modificando il modello farmacocinetico.¹³

Nel presente studio la Cmax (0,02 μ g/ml) e l'AUC_{0-∞} (0,03 h* μ g/ml) di M1 sono minori rispetto a quelle ritrovate in cammelli¹⁴ e gatti¹³, ma simili rispetto a capre⁸, cani^{9,10} e cavalli^{11,12}. È stato suggerito che in queste specie il metabolita M1 venga prodotto in quantità minori^{8,9,12} e tali risultati sembrano confermati da studi metabolici più completi^{10,11,17}. Nei cani, questo comportamento, potrebbe essere dovuto ad un effetto flip-flop, in cui la velocità di conversione del T in M1 è minore rispetto alla velocità di eliminazione/biotrasformazione di M1⁹. Ciò potrebbe essere dovuto ad una attività maggiore del CYP 2B e 3A rispetto al 2D, enzimi in grado di convertire rapidamente sia T a M2 (formato in grande quantità), che M1 a M5 (formato in gran-

de quantità), riducendo la concentrazione plasmatica di M1 (Fig. 1). Questa ipotesi potrebbe essere in accordo con il più alto valore di Vmax del CYP 3A e 2B (rispettivamente di 0,35 \pm 0,13 e 2,32 \pm 0,92 nmol/min/mg prot), rispetto a quello del 2D (1,37 \pm 0,95 nmol/min/mg prot), riportato in cani beagle¹⁸.

Nel presente lavoro le concentrazioni plasmatiche di M2 e M5 risultano paragonabili in entrambi i trattamenti. M5 ha maggiore affinità del T per i recettori oppioidi μ , ma non penetra facilmente la barriera emato-encefalica a causa delle sue proprietà chimico-fisiche⁶, quindi la sua efficacia clinica potrebbe essere modesta, mentre M2 è inattivo.¹⁹ La produzione di M1 non è ancora completamente chiara: essa appare specie specifica visto che gatti¹³ e cammelli¹⁴ risultano buoni produttori, mentre cani,^{9,10} capre⁸ e cavalli^{11,12} scarsi produttori.

La somministrazione rettale di T non è mai stata testata in animali, mentre sono stati riportati studi in pediatria²⁰ e in pazienti adulti²¹. Questi studi hanno mostrato una maggiore biodisponibilità della formulazione rettale rispetto a quella orale, dovuta probabilmente a differenze circa l'entità del metabolismo di primo passaggio, generalmente più pronunciato nelle somministrazioni orali e per questo, nell'uomo, la formulazione farmaceutica sembra svolgere un ruolo importante nell'efficacia del T.

Sebbene le formulazioni orali precedentemente testate nei cani siano differenti (a rilascio immediato⁹ e a rilascio sostenuto¹⁰), sono state trovate notevoli differenze nella biodisponibilità, evidenziando quindi l'importanza della formulazione farmaceutica anche nel cane. Nella presente sperimentazione, le supposte sono state preparate per ogni soggetto al fine di normalizzare la dose al peso corporeo (4 mg/kg). Benché la somministrazione rettale abbia seguito una tecnica stan-

dardizzata di inserzione²², la fase di assorbimento mostra, in due soggetti, una risposta non lineare. Questo fenomeno è presumibilmente da attribuire al fatto che, dopo la somministrazione di supposte, le regioni inferiore e media del retto entrano in contatto velocemente con il farmaco; la regione superiore è invece raggiunta dopo un tempo più lungo, solo in seguito alla completa disgregazione della supposta e alla dissoluzione del principio attivo. In questo modo si ha un secondo e tardivo flusso di assorbimento. Questo comportamento farmacocinetico può spiegare l'alta variabilità interindividuale dei parametri di assorbimento trovati in seguito alla somministrazione di supposte.

Il valore medio di Tmax (0,56 h) del T dopo somministrazione rettale è minore rispetto a quello mostrato in seguito alla somministrazione di compresse a rilascio immediato (1,04 h)⁹ mostrando un assorbimento più rapido delle supposte rispetto alle compresse. Questo andamento è supportato anche dai bassi valori di $K_{01} t_{1/2}$ (0,27±0,25 h) dopo somministrazione rettale rispetto a quelli ottenuti dopo somministrazione orale (1,42±1,12 h).⁹

La somministrazione rettale di supposte è solitamente diretta a soggetti giovani e per molecole sottoposte ad un elevato metabolismo di primo passaggio, permettendo così che un range di circa il 30% della dose assunta giunga direttamente nel flusso sanguigno (bypassando l'effetto di primo passaggio).

La biodisponibilità assoluta (F%) della somministrazione rettale è stata 10±4%, minore a quella orale precedentemente riportata (65±38%)⁹, suggerendo che nel cane le supposte di T non possono avere lo stesso comportamento farmacocinetico riportato nell'uomo.

La concentrazione plasmatica minima effettiva (CME) nell'uomo di T e M1 è risultata rispettivamente di 0,298±0,171-0,590±0,410 e 0,040±0,030-0,084±0,034 µg/ml.^{23, 24} La concentrazione plasmatica di T di 0,100 µg/ml è risultata clinicamente efficace nel trattamento del dolore modesto e moderato nell'uomo.²⁵ In seguito a somministrazione rettale la concentrazione plasmatica di T si è avvicinata a questo valore da 0,25 a 1 ora dopo la somministrazione, mentre M1 è risultato in concentrazioni sempre inferiori a quelle necessarie all'effetto analgesico nell'uomo. La concentrazione plasmatica di T è risultata minore della CME dopo 4 h in seguito a somministrazione endovenosa, mentre M1 è stato sempre al di sotto della CME.

Comunque, per stabilire l'efficacia del T nel cane, sono necessari ulteriori studi sia per chiarire la CME che per valutare l'effetto analgesico in questa specie.

In conclusione dopo somministrazione rettale il T è assorbito rapidamente nel flusso sanguigno,

ma la biodisponibilità assoluta di questa formulazione è bassa, a causa del rapido metabolismo che lo converte nei metaboliti inattivi M2 e M5. Inoltre, il metabolita attivo M1 è prodotto solo marginalmente.

Questo studio suggerisce che la formulazione farmaceutica rettale potrebbe non avere caratteristiche farmacocinetiche adatte per essere utilizzata come trattamento efficace e sicuro nell'analgia canina.

Parole chiave

Tramadol, metaboliti, biodisponibilità, supposta, via endovenosa.

■ Administration of tramadol suppositories in dogs: an helpful strategy for analgesic treatment?

Summary

Introduction: tramadol (T) is a centrally acting analgesic drug; its clinical effectiveness is strictly related to the metabolism since its metabolite M1 is 200 folds more active than the parental drug.

Aim: evaluation of the pharmacokinetic and the absolute bioavailability of T following iv and rectal administrations, and of its main metabolites (M1, M2 and M5).

Materials and methods: 6 male beagle dogs have been administered with T (4 mg/kg) by iv and rectal route.

Results: the plasma concentrations after iv and rectal administration were fitted on the basis of bi- and mono- compartmental model, respectively. Following rectal administration, T was detected from 5 minutes up to 10 h in significant smaller amount than M5 and M2, while M1 was produced in negligible amount. Following iv administration, T was detected up to 10 h, M5 and M2 were produced in similar amount ($p>0.05$), and M1 was poorly produced. The extent of the absolute bioavailability of T rectal administration was 10±4%. The AUCs of the three metabolites did not significantly change after the two T administrations.

Discussion and conclusion: these results showed that after rectal administration of T suppositories, the absorption of the active ingredient was rapid, but the large extent of the metabolism quickly transformed the parental drug in high amount of M5 and M2 (inactive metabolites), reducing the therapeutic response.

Key words

Tramadol, metabolites, bioavailability, suppository, intravenous.

BIBLIOGRAFIA

- Nosal'ova G, Strapkova A, Korpas J: Relationship between the antitussic and analgesic activity of substances. *Acta Physiol Hung* 77 (2):173-178, 1991.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 267 (1):331-340, 1993.
- Wilder-Smith CH, Bettiga A: The analgesic tramadol has minimal effect on gastrointestinal motor function. *Br J Clin Pharmacol* 43 (1):71-75, 1997.
- Scott LJ, Perry CM: Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60 (1):139-176, 2000.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 260 (1):275-285, 1992.
- Kögel B, Englberger W, Hennies HH, et al: Involvement of metabolites in the analgesic action of tramadol. *Proceedings 9th World Congress of Pain, Vienna, Austria, 1999*, p 523.
- Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, et al: Identification of cytochrome P-450 isoforms responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 29 (8):1146-1155, 2001.
- de Sousa AB, Santos AC, Schramm SG, et al: Pharmacokinetics of tramadol and O-desmethyltramadol in goats after intravenous and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther* 31 (1):45-51, 2008.
- KuKanich B, Papich MG: Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 27 (4):239-246, 2004.
- Giorgi M, Saccomanni G, Lebkowska-Wieruszewska B, et al: Pharmacokinetic evaluation of tramadol and its major metabolites after single oral sustained tablet administration in the dog: a pilot study. *Vet J* doi:10.1016/j.tvjl.2007.12.011.
- Giorgi M, Soldani G, Manera C, et al: Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 and M5 in horses following intravenous, immediate release (fasted/fed) and sustained release single dose administration. *J Equine Vet Sci* 27 (11):481-488, 2007.
- Shilo Y, Britzi M, Eytan B, et al: Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Ther* 31 (1):60-65, 2008.
- Pypendop BH, Ilkiw JE: Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 31 (1):52-59, 2008.
- Elghazali M, Barezaik IM, Abdel Hadi AA, et al: The pharmacokinetics, metabolism and urinary detection time of tramadol in camels. *Vet J* doi:10.1016/j.tvjl.2007.07.008.
- Gabrielsson J, Weiner D: *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications*. Stockholm, Sweden, Swedish Pharmaceutical Press, 2002.
- Schwartz S, Pateman T: *Preclinical pharmacokinetics*. In: *Handbook of Bioanalysis and Drug Metabolism*. Ed G Evans. Boca Raton, FL, USA, CRC Press LLC, 2004, pp 113-131.
- Giorgi M, Saccomanni G, Daniello MR, et al: In vitro metabolism of tramadol in horses: preliminary data. *J Vet Pharmacol Ther* 29 (1):124, 2006.
- Hojo T, Ohno R, Shimoda M, et al: Enzyme and plasma protein induction by multiple oral administrations of phenobarbital at a therapeutic dosage regimen in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 25 (2):121-127, 2002.
- Grond S, Sablotzki A: *Clinical pharmacology of tramadol*. *Clin Pharmacokinet* 43 (13):879-923, 2004.
- Zwaveling J, Bubbers S, van Meurs AH, et al: Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth* 93 (2):224-227, 2004.
- Lintz W, Barth H, Osterloh G, et al: Pharmacokinetics of tramadol and bioavailability of enteral tramadol formulations. 3rd Communication: suppositories. *Arzneimittelforschung* 48 (9):889-899, 1998.
- Gupta PJ: *Suppositories in anal disorders: a review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11 (3):165-170, 2007.
- Lehmann KA, Kratzenberg U, Schroeder-Bark B, et al: Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clin J Pain* 6 (3):212-220, 1990.
- Grond S, Meuser T, Uragg H, et al: Serum concentrations of tramadol enantiomers during patient-controlled analgesia. *Br J Clin Pharmacol* 48 (2):254-257, 1999.
- Malonne H, Sonet B, Streeb B, et al: Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 57 (3):270-278, 2004.

<http://ego.evsrl.it/AreaFAD/>

CORSO FAD



Sangue e tumori:

tutto quello che si può vedere in un prelievo

Silvia Tasca, Med. Vet., Dipl.ENVF [45 min.]



Alle soglie del terzo millennio, il crescente interesse in veterinaria per l'oncologia ha permesso negli ultimi anni lo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche atte a garantire e migliorare la qualità del lavoro.

Anche la medicina di laboratorio, in questo contesto di importanti sviluppi, ha acquisito un'applicabilità su larga scala, grazie alla maggior disponibilità di procedure diagnostiche in medicina veterinaria e alla presa di coscienza generale dell'importanza di tale scienza nell'approccio clinico al paziente.

A seguito di un evento neoplastico, in particolar modo, si possono generare molteplici alterazioni di laboratorio (segni clinici) causate dall'espansione locale e/o a distanza (metastasi) del tumore o indotte da fattori umorali (citochine, ormoni), secreti dal tessuto neoplastico o dal sistema immunitario contro il tumore stesso (sindrome paraneoplastica).

L'identificazione di tali alterazioni risulta di notevole importanza in quanto le stesse possono essere manifestazioni precoci di un evento neoplastico, possono risultare letali o influenzare la

scelta terapeutica e/o chirurgica. La selezione di quali alterazioni descrivere si basa principalmente sulla frequenza del segno clinico e sulla specificità dello stesso. Si prendono in esame di seguito: l'anemia, la leucocitosi, i disordini emostatici, la gammopatia monoclonale, l'eritrocitosi e l'eosinofilia, come alterazioni ematologiche e l'ipercalcemia e l'ipoglicemia in qualità di alterazioni metaboliche ed endocrine.