

ANALGESIA NEL CANE E NEL GATTO IN PARTICOLARI CONDIZIONI: lattazione

Della Rocca G., Bufalari A.

Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria

Facoltà di Medicina Veterinaria

Università degli Studi di Perugia

SUMMARY

Occasionally, nursing mothers require a surgical procedure or sustain injuries that are painful and require analgesic therapy. Analgesia is also important because a litter of pups or kittens may aggravate the painful state and may trigger aggression in the mother toward the pups or kittens. Clearly, analgesics must be administered; however, there is a lack of information on analgesic administration to lactating dogs or cats in the clinical setting. In addition to the pharmacokinetics of transfer and concentration of the various analgesics in breast milk, consideration must be given to the effects that the various analgesics may have on different stages of maturity of the puppies and kittens (ie, the neonate would potentially be more susceptible as a result of the immaturity of the haemato-encefalic barrier and of metabolizing functions). Characteristics of a drug that would facilitate secretion into milk are high lipid solubility, low molecular weight, and the non-ionized (charged) state. It is estimated that the neonate receives approximately 1% to 2% of the maternal dose of a drug. The main classes of analgesics commonly used in veterinary patients are opioids and NSAIDs. These drugs are excreted in the milk; however, in most instances in people, the quantity is small. Nevertheless, there are differences that are important to note. Unfortunately, this information is not available for the commonly prescribed veterinary analgesics. Citations herein are therefore restricted to human and laboratory animal studies ⁽¹⁶⁾.

Key words: lactating dogs and cats, physiological and pharmacological modifications, analgesic drugs

INTRODUZIONE

Durante la pratica clinica veterinaria può talvolta capitare di dover trattare una sindrome dolorifica anche in animali che allattano. La condizione algica può essere una conseguenza di interventi chirurgici, traumi o patologie originate da cause diverse. La presenza di una cucciolata in allattamento può in simili casi aggravare la sintomatologia dolorosa della madre, alterandone il comportamento e inducendo aggressività nei confronti dei neonati ⁽¹⁶⁾.

Anche in questo caso, piuttosto che rifiutare a priori una terapia analgesica a causa di un potenziale interessamento dei cuccioli, con i dovuti accorgimenti la somministrazione di farmaci analgesici ad animali in lattazione può senz'altro essere effettuata.

Nonostante la necessità di impiego di analgesici nelle situazioni appena menzionate, esiste una notevole carenza di informazioni cliniche circa gli effetti della somministrazione di antidolorifici a cani e gatti in allattamento, sia per quanto riguarda le madri che la loro prole ⁽¹⁶⁾.

Il problema nasce dal fatto che la farmacocinetica di determinati agenti ne potrebbe consentire il passaggio nel latte, che verrebbe così a costituire una ulteriore via di eliminazione della molecola per la madre e una via di assunzione per i poppanti.

Questi ultimi potrebbero, presentando una certa immaturità della barriera ematoencefalica, risultare particolarmente sensibili a farmaci che agiscono sul SNC o, avendo limitate

capacità biotrasformative con conseguente aumento del un tempo di permanenza e/o dell'azione del farmaco, presentare effetti imprevedibili rispetto all'adulto ⁽¹⁶⁾.

FARMACI E ALLATTAMENTO

Le pubblicazioni riguardanti gli effetti indesiderati nei neonati in relazione alla presenza di farmaci nel latte materno sono piuttosto rare anche in medicina umana. Da un'indagine epidemiologica condotta in Canada su 838 bambini allattati le cui madri si erano rivolte ad un centro che forniva informazioni su farmaci, gravidanza e allattamento in caso di necessità di assumere di uno o più medicinali, è emerso che le quattro categorie di farmaci maggiormente implicate erano gli analgesici (23,4%), gli antibiotici (20%), gli antistaminici (10%) e i sedativi (5%) e che, nella maggior parte dei casi, in seguito ad assunzione di tali farmaci non era stato osservato nessun effetto indesiderabile grave.

In effetti, anche se la maggior parte dei farmaci passa attraverso il latte, le concentrazioni ivi presenti sono generalmente molto basse. Come regola generale, anche se con delle eccezioni, il lattante riceve meno dell'1% di quanto è stato assunto dalla madre. E' pur tuttavia vero che anche l'1% di alcuni farmaci può rappresentare un rischio significativo nei soggetti più fragili.

La conoscenza dei meccanismi farmacocinetici che regolano il passaggio dei medicinali nel latte permette di comprendere perché la quantità di sostanza che passa nel latte e quindi al lattante sia limitata; la stima del grado di esposizione di quest'ultimo e l'eventuale impatto del farmaco permettono di scegliere il trattamento in modo da determinare il minor numero di effetti indesiderati ⁽⁶⁾.

Meccanismi di passaggio dei farmaci nel latte materno

Nella femmina che allatta, il latte e il plasma possono essere considerati come due compartimenti fisiologici indipendenti. Il farmaco che si trova nel circolo sanguigno deve attraversare le membrane biologiche (parete capillare, membrana basale, parete delle cellule alveolari secretorie) e così raggiungere gli alveoli sede di stoccaggio del latte.

Il passaggio di un farmaco attraverso una membrana biologica non riguarda che la sua frazione libera e non ionizzata. I farmaci penetrano nel latte essenzialmente mediante un meccanismo di diffusione passiva dipendente dal gradiente di concentrazione tra i due compartimenti latteo e sanguigno. Nella maggior parte dei casi i farmaci presentano un tasso latteo in equilibrio con il tasso plasmatico, che rappresenta quindi il fattore determinante il livello di passaggio nel latte di un farmaco. Assai spesso (ma esistono delle eccezioni) il tasso latteo evolve parallelamente a quello plasmatico: quando il tasso plasmatico di un farmaco aumenta, anche il tasso latteo si eleva; quando il tasso plasmatico diminuisce, il tasso latteo si abbassa e il farmaco ripassa nel compartimento sanguigno.

Alcune sostanze sono oggetto di un trasferimento attivo e si ritrovano nel latte in quantità superiori a quelle presenti nel plasma ⁽⁶⁾.

Fattori che influenzano la concentrazione plasmatica dei medicinali

Biodisponibilità: rappresenta la quantità di farmaco in grado di raggiungere la circolazione generale in un determinato tempo. Essa dipende, oltre che dalla via di somministrazione (orale, polmonare, parenterale, topica), dall'assorbimento della sostanza attraverso una membrana biologica e dall'effetto di primo passaggio, a livello epatico, che modifica la struttura della sostanza in metaboliti generalmente molto meno diffusibili. I farmaci che hanno una bassa biodisponibilità sono di solito scarsamente assorbiti dal tubo digerente

e/o largamente captati a livello del fegato dove sono trasformati ad opera degli enzimi epatici. La biodisponibilità orale viene espressa sotto forma di percentuale, che dà una stima della quantità di sostanza attiva che si ritroverà nel compartimento plasmatico dopo essere stata assorbita per via orale.

Volume di distribuzione: rappresenta la capacità di una sostanza di diffondere più o meno largamente nell'organismo; quando esso è elevato, il farmaco tende a lasciare rapidamente il compartimento plasmatico e a concentrarsi nei tessuti, il che implica che pur se l'emivita di un farmaco è lunga, il suo tasso plasmatico è basso e quindi il passaggio nel latte è di solito scarso.

Altri fattori in grado di influenzare la concentrazione plasmatica del farmaco sono la *dose* e la *durata del trattamento* e il *metabolismo epatico e renale* della madre. Quest'ultimo è particolarmente importante in quanto in grado di influenzare le percentuali di passaggio delle molecole nel latte materno ⁽⁶⁾.

Fattori influenzanti il passaggio di una sostanza nel latte

Grado di ionizzazione del farmaco: esso dipende dal suo pKa (che a sua volta corrisponde al pH al quale una sostanza è in equilibrio tra la sua forma ionizzata e quella non ionizzata) e dal pH del mezzo: più una sostanza è ionizzata meno diffonde attraverso le membrane biologiche. Gli acidi deboli sono generalmente più ionizzati e passano dunque meno facilmente che le basi deboli; e poiché il pH del latte (7,2) è leggermente più acido di quello del plasma, i farmaci che sono delle basi deboli possono trovarsi intrappolati nel compartimento latteo.

Liposolubilità: più una sostanza è liposolubile, più essa passa facilmente nel latte. I medicinali attivi a livello del sistema nervoso centrale hanno generalmente una struttura chimico-fisica che li rende molto liposolubili.

Legame alle proteine plasmatiche: è il parametro più importante, in quanto solo la frazione libera del medicamento può passare nel latte. I farmaci fortemente legati alle proteine plasmatiche (> 90%) presentano un debole passaggio latteo (FANS, paroxetina, etc..).

Peso molecolare (PM): quando esso è molto basso (< 200 daltons) si verifica un passaggio per diffusione diretta attraverso gli spazi intercellulari; di contro, le sostanze il cui PM è superiore a 800-1000 daltons passano più difficilmente nel latte; per le sostanze il cui PM è molto elevato (da 25.000 a 200.000) il passaggio nel latte è pressoché nullo.

Emivita: essa rappresenta il tempo necessario perché la concentrazione plasmatica di una sostanza diminuisca della metà. Più essa è corta meno vi sono rischi di passaggio nel latte. Le sostanze ad emivita corta (1-3 ore) hanno un picco plasmatico che scompare rapidamente: se un farmaco viene assunto subito dopo una poppata il tasso plasmatico al momento della poppata seguente sarà probabilmente molto basso. Si considera che dopo 4 emivite nell'organismo non resta che circa il 10% della sostanza e che ci vogliono generalmente 5 emivite perché il farmaco venga completamente eliminato.

L'*esistenza di metaboliti* attivi che possano avere una emivita più lunga di quella della sostanza parentale (diazepam, fluoxetina, amitriptilina...) è un altro fattore in grado di determinare la presenza di principi potenzialmente nocivi nel latte.

All'*inizio della lattazione* l'epitelio alveolare è molto più permeabile poiché le connessioni intracellulari non sono ancora perfettamente unite; la concentrazione latteica dei medicinali può dunque essere più elevata, ma dato lo scarso volume di colostro secreto e consumato la dose totale ricevuta dal lattante è probabilmente bassa.

Modificazione nel tempo della composizione del latte: se il pH è relativamente stabile una volta che la lattazione si sia ben stabilita, la concentrazione in grassi aumenta parallelamente allo svuotamento del seno ed è all'origine di variazioni importanti legate in parte alle capacità di stoccaggio mammario. Queste variazioni sono all'origine di

modificazioni delle concentrazioni del farmaco, soprattutto per quanto concerne le sostanze molto liposolubili ^(6, 10).

Stima del passaggio del farmaco nel latte

Il rapporto delle concentrazioni di una sostanza tra il latte e il plasma è espresso dal rapporto latte/plasma (L/P). Tale rapporto dà un ordine di grandezza del passaggio latteo del farmaco ed ovviamente più è basso (< 1%) e minori saranno le conseguenze per i cuccioli. Tra i farmaci per i quali sono disponibili dei dati, la maggior parte presenta un L/P ≤ 1; esso è > 1 in circa il 25% dei casi e > 2 in circa il 15% dei casi. La misura del rapporto latte/plasma è transitoria, potendo variare di ora in ora in funzione dell'evoluzione delle concentrazioni nei due compartimenti. Essa è spesso male interpretata e può anche dare la falsa impressione che delle grandi quantità di farmaco passino nel latte: in effetti anche se essa è elevata (> 1 fino a 5), la quantità di farmaco che passa nel latte è innanzitutto determinata dalla sua concentrazione nel sangue della madre; pertanto, anche se un farmaco presenta un L/P elevato, se il tasso plasmatico di tale medicamento è basso, la quantità di farmaco che passerà nel latte sarà comunque bassa.

La misura dell'evoluzione delle concentrazioni del farmaco in funzione del tempo nel latte e nel plasma fornisce pertanto dei dati molto più affidabili, indispensabili anche per quei medicamenti le cui concentrazioni non evolvono in parallelo tra i differenti compartimenti biologici. Queste misurazioni permettono di conoscere la concentrazione massima o la concentrazione media designata dal termine di area sotto la curva (AUC, *area under curve*), e di calcolare un L/P medio. Il rapporto L/P può servire a valutare la concentrazione di farmaco nel latte a partire da una concentrazione plasmatica media o massima conosciuta, secondo la formula: concentrazione lattea = concentrazione plasmatica X rapporto L/P. Ma queste misure sono difficili da ottenere ⁽⁶⁾.

Destino del farmaco nel lattante e suo grado di esposizione

L'esposizione ad un farmaco da parte di un lattante non dipende solamente dalla dose ingerita, ma anche dalle sue capacità di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione del medicamento ⁽²¹⁾.

Una volta che il farmaco ha raggiunto il compartimento latteo, esso va a raggiungere nel tempo di una poppata il tratto digerente del lattante dove sarà più o meno assorbito. La concentrazione del farmaco che raggiunge il sangue del lattante dipende:

- dalla concentrazione lattea del medicamento, variabile nel corso del tempo;
- dal volume di latte ingerito, variabile a seconda dell'età del lattante e del carattere più o meno esclusivo dell'allattamento;
- dalla biodisponibilità orale del farmaco nel lattante: essa può essere differente da quella dell'adulto in ragione della più estesa superficie del tratto gastro-enterico in rapporto al peso corporeo, della motilità e del pH intestinale e del circolo entero-epatico. Non esistono dei dati in cifre sulla biodisponibilità orale dei neonati e dei lattanti in genere; il momento in cui essa è teoricamente più elevata si situa verosimilmente nel periodo neonatale. Ciò detto, se essa è scarsa nell'adulto, è probabile che lo sia anche per il lattante, soprattutto per le sostanze per le quali l'effetto di primo passaggio è importante.

E' possibile valutare la dose assoluta che il lattante riceve moltiplicando la concentrazione lattea del medicamento (se conosciuta) per il volume di latte ingerito. Il prodotto della concentrazione media del farmaco nel latte (espressa in ng o µg/ml) per un volume di latte consumato medio (generalmente stimato, nel bambino, in 0,150 litri/kg/giorno) permette di ottenere una dose teorica ricevuta dal lattante. Essa può essere comparata alla dose terapeutica pediatrica se si tratta di un farmaco utilizzato in pediatria o alla dose materna

aggiustata a seconda del peso. La dose teorica ricevuta dal lattante può essere espressa in percentuale, dando un indice di esposizione o di dose relativa per la quale gli specialisti si accordano nel definire un limite arbitrario del 10% al di là del quale gli effetti clinici sono molto probabilmente insignificanti per i neonati a termine e in buona salute ⁽⁶⁾.

Una volta che il farmaco ha raggiunto il compartimento plasmatico del lattante bisogna prendere in considerazione le sue possibilità di eliminazione, che si basano essenzialmente sul metabolismo epatico e renale.

Il profilo di sviluppo degli enzimi metabolizzanti differisce a seconda della famiglia di enzimi considerata. Nell'ambito di una specifica famiglia, singoli enzimi possono andare incontro a specifici pattern di sviluppo che influenzeranno la clearance di un determinato farmaco. Se si sommano la specificità del substrato e i polimorfismi genetici, si aggiunge un altro livello di complessità per quanto concerne la scarsa capacità di metabolizzazione dei neonati e degli infanti. Gli enzimi del citocromo P450 (CYP) costituiscono un importante gruppo di enzimi di fase I. Il CYP3A7, un enzima che media il metabolismo degli steroidi endogeni e degli xenobiotici, è espresso principalmente nel fegato fetale e diminuisce la sua espressione nel periodo post-natale. Dopo la nascita il CYP3A4 rimpiazza il CYP3A7, raggiungendo il 40% dei livelli adulti dopo 1 mese. Nel fegato umano, il CYP1A2 è l'ultimo CYP farmaco-metabolizzante che appare nei tre mesi di vita post-natale, mentre l'espressione dei CYP 2D6 e 2E1 aumenta rapidamente entro poche ore dalla nascita.

L'escrezione renale dei farmaci dipende dalla filtrazione glomerulare e dalla secrezione tubulare. Nel feto umano il tasso di filtrazione glomerulare (GRF – *glomerular filtration rate*) inizia ad aumentare significativamente attorno alle 34 settimane di gestazione e, alla nascita di un neonato a termine, risulta inferiore di circa il 25% rispetto a quello di un adulto (rapportato al peso corporeo). L'aumento del GRF post-natale dipende dall'età post-concepimento, e valori adulti sono raggiunti a circa 3-4 mesi di età. La funzione tubulare risulta matura in tempi più lunghi rispetto a quella glomerulare. Nel bambino, la clearance metabolica totale è stimata approssimativamente intorno al 5, 10, 33, 50, 66 e 100% dei valori adulti rispettivamente a 24-28, 28-34, 34-40, 40-44, 44-68 e > 68 settimane di età post-concepimento.

Oltre alla clearance renale ed epatica, va considerato anche lo sviluppo dei processi di assorbimento ed eliminazione intestinale, essendo i farmaci presenti nel latte soggetti ad assorbimento e ad eliminazione per effetto di primo passaggio da parte dell'intestino e del fegato del lattante. Nel topo l'espressione intestinale della P-glicoproteina, una pompa che garantisce l'efflusso di farmaci con ampia specificità di substrato, aumenta dopo la nascita. In generale, emivita e clearance dei medicamenti risultano rispettivamente più lunga e più bassa nei neonati e nei giovani lattanti, a causa dell'immaturità dei sistemi di metabolismo ed eliminazione dei farmaci.

Pertanto, stante un determinato apporto e una certa concentrazione di farmaco nel latte, le sostanze ad emivita lunga e a clearance ridotta possono accumularsi e dare dei tassi plasmatici elevati, causando un maggior livello di esposizione nel lattante ^(6, 10).

Riassumendo, le caratteristiche di un farmaco che ne facilitano la secrezione nel latte sono l'alta solubilità, il basso peso molecolare e lo stato non ionizzato. Qualora in possesso di tali caratteristiche, i farmaci somministrati vengono comunemente secreti nel latte, anche se studi condotti in medicina umana hanno dimostrato che nella maggior parte dei casi la quantità che vi si ritrova sia molto piccola ⁽¹⁶⁾. E' stato infatti calcolato che il neonato umano riceve approssimativamente l'1-2% del farmaco che viene somministrato alla madre ⁽²⁾. D'altra parte, i neonati e i soggetti molto giovani hanno capacità metaboliche ed escrettrici ridotte rispetto agli adulti, con possibilità di accumulo del farmaco. Esistono tuttavia delle differenze importanti legate al tipo di molecola impiegata, alla sua posologia

e alle condizioni del soggetto trattato; in particolare, la liposolubilità di un farmaco ne condiziona la presenza nel latte: ad esempio un oppioide più idrofilo come la morfina può essere presente nel latte in quantità ridotte rispetto ad un oppioide più liposolubile, come la meperidina. Lo stesso avviene in relazione al diverso grado di liposolubilità dei FANS. Sfortunatamente, non sono disponibili allo stato attuale analoghe informazioni che riguardino il cane e/o il gatto, e poco o niente si conosce di tali differenze per quanto riguarda gli analgesici comunemente usati in medicina veterinaria. Pertanto le informazioni che seguono sono quasi sempre limitate a studi condotti in medicina umana e su animali di laboratorio ⁽¹⁶⁾.

INTERVENTI FARMACOLOGICI

Oppioidi

Non esistono studi che abbiano investigato le conseguenze della somministrazione di oppioidi in cani o gatti in lattazione.

Per quanto riguarda la *morfina*, nell'uomo essa ha un rapporto L/P compreso tra 1.1 e 3.6 e un'emivita piuttosto prolungata nel neonato; ciononostante non è stato segnalato alcun effetto secondario, probabilmente a causa della sua scarsa biodisponibilità orale, che fa sì che le quantità assorbite dal lattante siano probabilmente sub-cliniche. Il suo impiego post-partum per via IM o IV non sembrerebbe pericoloso in ragione delle scarse quantità di colostro assunte e dalla corta durata del trattamento ⁽⁶⁾.

La somministrazione intratecale di morfina in una donna prima e per 7 settimane dopo la nascita del suo bambino è risultata sicura e scevra da disturbi del sonno, del risveglio o dello sviluppo dell'infante ⁽¹⁸⁾. In seguito a somministrazione di morfina i livelli di prolattina e ossitocina possono risultare alterati ^(4, 12), tuttavia studi clinici non hanno mai rilevato effetti riguardanti la produzione di latte o l'alimentazione neonatale.

Studi condotti in laboratorio hanno dimostrato che la somministrazione di morfina a topi con cuccioli neonati può esitare in un'alterazione del comportamento materno ⁽⁸⁾; tuttavia questi cambiamenti non sono mai stati osservati nel cane o nel gatto nonostante il frequente impiego di oppioidi nel periodo circostante un intervento chirurgico. In particolare, non sono state notate anomalie in madri o cuccioli in seguito a somministrazione di oppioidi per il controllo del dolore perioperatorio conseguente ad interventi chirurgici ortopedici o a carico di tessuti molli ⁽¹⁶⁾.

Studi condotti nell'uomo hanno evidenziato come una dose singola di *meperidina* o di morfina somministrata alle neomamme non sembra causare alcun danno ai giovani lattanti, mentre la somministrazione ripetuta dello stesso farmaco, contrariamente alla morfina, manifesta un impatto negativo sui neonati ⁽²¹⁾.

Analogamente, un altro studio dimostra che a seguito di somministrazione di meperidina o di morfina per i 3 giorni conseguenti il taglio cesareo, i figli delle madri che avevano ricevuto meperidina risultano meno attivi di quelli alle cui madri è stata somministrata morfina ⁽²²⁾. Ciò può essere tuttavia riconducibile ad un ritardato metabolismo dell'oppioide piuttosto che alla presenza di elevate concentrazioni nel secreto mammario, dato che tale molecola in effetti risulta essere eliminata nel latte in scarse quantità.

Parimenti, anche l'utilizzo a breve termine di *codeina* nelle neomamme è risultato sicuro. Tuttavia campioni di sangue prelevati da infanti 1-4 ore dopo l'assunzione di latte (20-24 minuti dopo la somministrazione alla madre) mostravano livelli di codeina più elevati di quelli di morfina ⁽¹⁷⁾.

Relativamente al *metadone*, la somministrazione a donne in lattazione di 40-105 mg/die per 15 giorni consecutivi ne ha evidenziato una presenza nel neonato inferiore al 5% della dose somministrata alla madre, portando alla conclusione che l'impiego di metadone in

madri che allattano è sicuro ⁽¹⁾. Nei cani e nei gatti il metadone dovrebbe essere somministrato solo per via parenterale.

Anche il *fentanyl* risulta escreto nel latte in modiche quantità, e i bassi livelli di tale oppioide nel secreto materno sono probabilmente il risultato di una breve emivita materna del farmaco e della sua rapida redistribuzione al di fuori del compartimento ematico. Pertanto nella maggior parte delle condizioni cliniche il trasferimento del *fentanyl* nel secreto mammario e successivamente nel lattante è minimo e verosimilmente privo di importanza clinica ⁽⁷⁾.

Per il *butorfanolo* il suo passaggio nel latte è risultato essere proporzionale alle concentrazioni presenti nel siero materno e, qualora somministrato a dosi che non superino i 2 mg/persona (stimata a 60/70 kg) ogni 6 ore, il suo impiego è risultato compatibile con l'alimentazione a base di latte materno. Tuttavia, come per qualsiasi altro analgesico, si consiglia di effettuare l'allattamento solo dopo che il picco materno di concentrazione del farmaco sia sceso ^(3, 19).

Anche l'*idromorfone* cloridrato si è dimostrato sicuro nei confronti dei neonati. Tale farmaco, somministrato per via intranasale alla dose di 2 mg a madri in allattamento, ha rivelato una rapida distribuzione dal plasma al latte; tuttavia il farmaco non si ripartisce nel grasso del latte, ed è stato stimato che il neonato ne riceva approssimativamente lo 0,67% della dose materna, quantità considerata un'esposizione limitata ⁽⁵⁾.

Sulla base di tali riscontri è possibile concludere che, piuttosto che rifiutare a priori una terapia analgesica a causa di un potenziale interessamento dei cuccioli, a meno che non ci siano specifiche controindicazioni, con i dovuti accorgimenti che mettano al riparo madre e lattanti dall'eventuale comparsa di effetti collaterali, la somministrazione di oppioidi ad animali in lattazione che necessitino di un intervento antalgico può senz'altro essere effettuata.

Per prevenire potenziali effetti indesiderati nei cuccioli basta titolare i farmaci ad effetto ed evitare la poppata nel periodo in cui il farmaco raggiunge la sua massima concentrazione nel latte, limitando, ove possibile, il tempo di allattamento al periodo immediatamente precedente la somministrazione del farmaco ed osservando comunque sempre il comportamento sia della madre che dei lattanti.

Nel caso in cui nei cuccioli si verificasse una riduzione della vivacità o una depressione respiratoria, la somministrazione di naloxone con titolazione ad effetto annullerà questi effetti indesiderati ⁽¹⁶⁾. Il naloxone può, in caso di emergenza, essere somministrato con efficacia e rapidità per via sottolinguale, evitando così il ricorso a fastidiose somministrazioni parenterali.

Tramadolo

In medicina umana allo stato attuale non esistono informazioni dettagliate sul trasferimento del tramadolo nel latte materno o sui suoi effetti nel lattante.

Uno studio recente ⁽⁹⁾, in cui sono state valutate le quantità ricevute dal lattante attraverso il latte di tramadolo e del suo metabolita O-desmetil-tramadolo, ha dimostrato che tali quantità sono sufficientemente basse e che non comparivano effetti indesiderati di rilievo in merito al comportamento degli infanti, consentendo agli Autori di concludere che l'uso a breve termine di tramadolo in madri in lattazione è da considerare compatibile con l'allattamento.

Non è noto se il tramadolo possa essere escreto nel latte materno degli animali da affezione. Pertanto la ditta produttrice ne sconsiglia l'uso durante l'allattamento.

Antinfiammatori non steroidei

I potenziali rischi della somministrazione di FANS immediatamente dopo un taglio cesareo o dopo un parto naturale sono rappresentati dalle emorragie, soprattutto qualora vengano impiegati FANS preferenziali o selettivi per le COX-1 (es. aspirina, ketoprofene, ketorolac, naprossene e ibuprofene). La continua presenza di FANS preferenziali o selettivi per le COX-2 nel latte potrebbe poi interferire in maniera negativa con la maturazione del rene nei cuccioli e nei gattini, essendo le COX-2 importanti nel processo di maturazione del nefrone (la completa maturazione del rene embrionale non si verifica fino a circa 3 settimane dopo la nascita e la normale funzionalità non si raggiunge prima delle 6-8 settimane di età).

Tuttavia, i FANS hanno diverse caratteristiche che ne condizionano l'entità della secrezione nel latte, il metabolismo e l'escrezione nei lattanti.

Alcuni FANS non sono particolarmente liposolubili, risultano altamente legati alle proteine plasmatiche e si ritrovano, per una certa quantità, nel plasma in forma ionizzata; pertanto teoricamente nel latte materno ne potrebbe apparire solo una piccola quantità, rendendone sicura l'assunzione per i lattanti. Viceversa farmaci dotati di maggiore liposolubilità possono ritrovarsi nel latte a concentrazioni maggiori.

Ad esempio, la bassa liposolubilità di alcuni FANS (es. aspirina, ibuprofene e naprossene) fa sì che solo un piccolo ammontare venga escreto nel latte, mentre il celecoxib, che ha un'elevata solubilità nei lipidi, ha più possibilità di un passaggio facile attraverso le membrane biologiche. E' stato suggerito che il celecoxib possa passare prontamente attraverso l'epitelio della ghiandola mammaria, anche se il suo peso molecolare elevato ne impedisce il passaggio attraverso i pori dell'epitelio mammario, rendendone possibile solo quello attraverso le membrane ⁽¹¹⁾.

Anche le caratteristiche cinetiche dei farmaci ne possono condizionare il destino e quindi la tossicità: alcuni FANS caratterizzati da lunga emivita, come naprossene, sulindac e piroxicam, possono accumularsi nei neonati in seguito ad un uso prolungato ⁽²⁰⁾. Facendo riferimento a differenze nelle capacità metaboliche, è possibile sostenere che l'acetaminofene dovrebbe risultare sufficientemente sicuro qualora somministrato a madri in lattazione, mentre l'acido acetilsalicilico dovrebbe essere usato solo occasionalmente e per brevi periodi di tempo, in quanto gli infanti eliminano i salicilati molto lentamente ⁽²⁾. Ciò è verosimilmente applicabile anche ai cuccioli di animali (va comunque ricordato che l'acetaminofene non può essere somministrato ai gatti).

Relativamente alle molecole appartenenti a questa classe di farmaci registrate per l'impiego a scopo antalgico in medicina veterinaria (carprofen, meloxicam e firocoxib), non sono presenti informazioni circa la loro sicurezza qualora impiegate in cani e gatti in allattamento. Circa il meloxicam, ne viene addirittura sconsigliato l'uso (tale molecola risulta escreta nel latte di ratti in concentrazioni più alte di quelle presenti a livello plasmatico), mentre per il carprofen esistono solo i risultati di studi condotti nel bovino: in questa specie il carprofen presenta limitata distribuzione nel latte in soggetti sani; in seguito a somministrazioni singole di dosi basse (0.7 mg/kg), le concentrazioni nel latte sono risultate inferiori a 0.02 mcg/mL di latte e, a seguito di 5 somministrazioni giornaliere, le concentrazioni aumentavano solo a 0.03 mcg/mL. Tuttavia, nel latte di bovine con mastite acuta, le concentrazioni nel latte raggiungevano i 0.164 mcg/mL entro 12 ore, riducendosi nuovamente in seguito a risoluzione dello stato infiammatorio ^(13, 14).

Numerosi studi sono stati condotti in medicina umana per determinare i rapporti L/P di vari FANS (es: acetaminofene: 0.7-1.3; acido salicilico: 0.03-0.2; ibuprofene: 0.008-0.06; ketorolac: 0.015-0.037; naprossene: 0.01; piroxicam: 0.009-0.014), le conseguenti quantità potenzialmente ingerite dai lattanti e gli eventuali effetti indesiderati manifestati dai lattanti ⁽²¹⁾. Al fine di suggerire delle linee guida per la terapia, studi analoghi, che consentano di valutare nei cani e nei gatti il passaggio nel latte materno di farmaci veterinari approvati e di evidenziare la eventuale comparsa di effetti collaterali nei cuccioli, si rendono necessari

anche in medicina veterinaria. Tali studi dovrebbero tener conto delle caratteristiche proprie di ciascun FANS e della specie di destinazione. Fino a quando tali studi non saranno disponibili e non confermeranno l'assenza di effetti indesiderati sulla maturazione renale e sulla sua effettiva funzionalità, si raccomanda che l'utilizzo di tali farmaci sia effettuato con una certa cautela e comunque per periodi di tempo estremamente brevi ⁽¹⁶⁾. E' stato suggerito che l'utilizzo in medicina umana di una dose singola di un FANS nelle madri che allattano possa non avere controindicazioni nella prole ⁽²¹⁾. Pertanto, anche in medicina veterinaria limitatamente ad interventi di taglio cesareo si raccomanda un'unica somministrazione di FANS. Tale raccomandazione scaturisce da alcune esperienze fatte presso l'Ontario Veterinary College, in cui viene prescritta un'unica somministrazione di meloxicam in seguito ad intervento di parto cesareo ⁽¹⁵⁾.

Corticosteroidi

Nell'uomo, molecole come prednisone, prednisolone e metilprednisolone risultano compatibili con l'allattamento dato il loro modico passaggio nel latte. Anche in seguito all'impiego di dosi elevate di prednisone (80 mg) la dose ricevuta dal lattante corrisponde a circa il 10% della sua produzione endogena. L'utilizzo di dosi elevate (1000 mg) di metilprednisolone in bolo IV nel corso dell'allattamento non è stato valutato con precisione, ma basandosi sui dati farmacocinetici ben documentati relativi a questa sostanza, la simulazione delle curve di eliminazione mostra che essa risulta completa e molto rapida e che le dosi ricevute dal lattante sono probabilmente infinitesimali ⁽⁶⁾.

Ketamina e α_2 -agonisti

Non è disponibile nessun dato in relazione al passaggio della ketamina o degli α_2 -agonisti nel latte materno ⁽¹⁶⁾.

Anestetici locali

Gli studi sul passaggio degli anestetici locali nel latte sono estremamente scarsi, e riguardano esclusivamente molecole quali lidocaina e bupivacaina.

La lidocaina sembra entrare nel latte umano in modica quantità. Tale molecola presenta inoltre nel lattante una biodisponibilità abbastanza bassa (35%) e, una volta assorbita, va incontro a rapido metabolismo epatico. Tali osservazioni consentono di suggerire che l'impiego di tale molecola in soggetti che allattano dovrebbe risultare scevro di rischi per il lattante.

Allo stesso modo, anche la bupivacaina presenta uno scarsissimo passaggio nel latte, risultando addirittura al di sotto del limite di determinazione entro 48 ore dalla somministrazione epidurale. Anche in questo caso pertanto è stato concluso che la bupivacaina è un farmaco sicuro da usare in soggetti in lattazione ⁽⁷⁾.

Farmaci psicotropi

Questa classe di farmaci, che rientrano nella dicitura di "adiuvanti analgesici", è quella che pone il maggior numero di problemi e di controversie: infatti i medicamenti che fanno capo ad essa hanno generalmente delle particolarità farmacocinetiche che ne facilitano il passaggio nel latte, hanno spesso una lunga durata di azione e l'eliminazione è ancora più lenta nei neonati, che peraltro verosimilmente sono già stati esposti in utero. I loro effetti a medio e lungo termine sono poco conosciuti, anche nell'uomo.

Per quanto riguarda le *benzodiazepine*, esse sono tutte lipofile, non ionizzate e molto legate alle proteine plasmatiche. Esse si differenziano per la loro emivita e per la presenza di eventuali metaboliti attivi. Il loro uso dovrebbe essere estremamente puntuale e possibilmente di breve durata, mentre ne è sconsigliato un impiego a lungo termine.

Tra gli *antidepressivi*, sarebbe bene utilizzare di preferenza gli inibitori della ricaptazione della serotonina, che presentano molti meno effetti secondari rispetto ad altri farmaci appartenenti alla medesima classe: la paroxetina presenta un volume di distribuzione molto ampio, nessun metabolita attivo e un forte legame alle proteine plasmatiche, che si traduce con uno scarso passaggio nel latte, pressoché analogo a quello della sertralina. La fluoxetina al contrario presenta un'emivita piuttosto lunga, metaboliti attivi ad emivita altrettanto lunga e utilizzo associato ad effetti secondari (coliche, agitazione, minore crescita ponderale).

Tra gli *anticonvulsivanti*, molecole quali gabapentina e pregabalin trovano un impiego nel controllo del dolore neuropatico, ma al momento sono disponibili ancora pochi dati circa il loro passaggio nel latte ^(6, 20).

CONCLUSIONI

La maggior parte dei farmaci risulta compatibile con l'allattamento, ma il timore di effetti indesiderabili e le scarse conoscenze circa i meccanismi farmacocinetici sono spesso alla base di un mancato utilizzo anche in caso di necessità. In tale condizione, la conoscenza dei farmaci a rischio, l'acquisizione di dati farmacologici, l'identificazione di lattanti più fragili e la valutazione del livello di esposizione dei cuccioli permetterebbero di scegliere in tutta sicurezza un trattamento compatibile ⁽⁶⁾.

In linea generale, il rispetto delle seguenti norme può garantire un trattamento sicuro di animali in lattazione:

- valutare in maniera individuale il rapporto beneficio/rischio tenendo conto del tipo di farmaco e degli effetti secondari, dell'età del lattante, del suo grado di immaturità che condiziona le sue capacità metaboliche, di una eventuale patologia, delle possibilità di sorveglianza;
- essere particolarmente vigili con i farmaci che possono determinare sedazione (ansiolitici, antidepressivi, neurolettici), soprattutto se essi sono dotati di lunga emivita essendo pertanto a rischio di accumulo soprattutto nei cuccioli in cui il metabolismo è immaturo;
- all'interno di una stessa classe terapeutica, scegliere i farmaci per i quali esistono dati pubblicati sul passaggio nel latte piuttosto che quelli più recentemente immessi sul mercato, scegliere di preferenza farmaci utilizzabili nel neonato e nel lattante e utilizzare i dati farmacocinetici per orientare la scelta preferibilmente verso un farmaco con scarsa biodisponibilità orale, fortemente legato alle proteine plasmatiche, ad emivita breve e privo di metaboliti attivi;
- utilizzare la posologia inferiore e favorire le vie di somministrazione locali che danno tassi plasmatici inferiori e livelli nel latte insignificanti;
- somministrare il farmaco preferibilmente dopo una poppata;
- Stimare il grado di esposizione mediante il calcolo delle dosi teoriche assolute e relative: una dose bambino relativa < del 10% è generalmente considerata come accettabile;
- tenere conto delle eventuali interazioni medicamentose tra farmaci assunti direttamente dal lattante e quelli a cui potrebbe essere esposto attraverso il latte materno ⁽⁶⁾.

Relativamente alle principali classi di analgesici considerate, è possibile concludere che la somministrazione di oppioidi ad animali in lattazione che necessitano di un intervento antalgico può senz'altro essere effettuata. Per prevenire i potenziali effetti indesiderati nei cuccioli basta evitare che questi assumano latte nel periodo in cui il farmaco raggiunge la

sua concentrazione picco nel latte, limitando, ove possibile, il tempo di allattamento al periodo immediatamente precedente la somministrazione di farmaco ed osservando comunque sempre il comportamento sia della madre che dei lattanti.

Per quanto riguarda i FANS, si raccomanda che il loro utilizzo sia effettuato solo per brevi periodi di tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Begg E.J., Malpas T.J., Hackett L.P. et al.: Distribution of R- and S-methadone into human milk during multiple, medium to high oral dosing. *British Journal Clinical Pharmacology*, 2001; 52, 681–688.
2. Britt R., Pasero C.: Pain control: using analgesics during breastfeeding. *American Journal Nursing*, 1999, 99, 20.
3. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, 1994, 93,137–150.
4. De Rensis F., Cosgrove J.R., Willis H.J. et al.: Ontogeny of the opioidergic regulation of LH and prolactin secretion in lactating sows. II: interaction between suckling and morphine administration. *Journal Reproduction Fertility*, 1999, 116-243.
5. Edwards J.E., Rudy A.C., Wermeling D.P. et al.: Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy* 2003; 23, 153–158.
6. Gremmo-Féger G., Dobrzynski M., Collet M.: Allaitement maternel et médicaments. *Journal Gynecologic Obstetrics Biology Reproduction*, 2003, 32, 466-575
7. Hale T.W.: Medications in Breastfeeding Mothers. *Journal Human Lactation*, 1999, 15, 185-194
8. Haney M., Miczek K.A.: Morphine effects on maternal aggression, pup care and analgesia in mice. *Psychopharmacology (Berlin)*, 1989, 98-68.
9. Ilett K.F., Paech M.J., Page-Sharp M. Sy S.K., Kristensen J.H., Goy R., Chua S., Christmas T., Scott K.L. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *British Journal Clinical Pharmacology*, 2008, 65, 661-6
10. Ito S., Lee A.: Drug excretion into breast-milk – Overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2003, 55, 617-627
11. Knoppert D.C., Stempak D., Baruchel S., et al.: Celecoxib in human milk: a case report. *Pharmacotherapy*, 2003, 23, 97–100.
12. Lindow S.W., Hendricks M.S., Nugent F.A., et al.: Morphine suppresses the oxytocin response in breast-feeding women. *Gynecologic Obstetric Investigation*, 1999, 48-33.
13. Lohuis J.A., van Werven T., Brand A. et al.: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with *Echerichia coli* endotoxin-induced mastitis. *Journal Veterinary Pharmacology Therapeutics*, 1991, 14, 219-29.
14. Ludwig B., Jordan J.C., Rehm W.F. et al.: Carprofen in veterinary medicine I. Plasma disposition, milk excretion and tolerance in milk-producing cows. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1989; 131(2): 99-106.
15. Mathews K.A.: Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 2005, 15, 273
16. Mathews K.A. Pain Management for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Veterinary Clinics Small Animal*, 2008, 38, 1291-1308
17. Meny R.G., Naumburg E.G., Alger L.S. et al. Codeine and the breastfed neonate. *Human Lactation*, 1993, 4, 237–240.

18. Oberlander T.F., Robeson P., Ward V. et al.: Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *Journal Human Lactation*, 2000, 16, 137–142.
19. Pittman K.A., Smyth R.D., Losada M. et al.: Human perinatal distribution of butorphanol. *American Journal Obstetrics Gynaecology*, 1980, 138, 797–800.
20. Spencer J.P., Gonzalez L. S., Barnhart D.J.: Medications in the breast-feeding mother. *American Family Physician*, 2001, 64, 119–126.
21. Spigset O., Hagg S.: Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatric Drugs*, 2000, 2, 223–238.
22. Wittels B., Scott D.T., Sinatra R.S.: Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology*, 1999, 73, 864–869.