

Paolo Franci, Med Vet, CertVA, MRCVS
Animal Health Trust, Newmarket, UK

Romifidine in small animals

VRA 2004; 2(1):5-8

Romifidine (Romidys, Virbac, in Italy) will be available soon in Europe for use in small animals.

The aim is to compete with medetomidine (Domitor, Pfizer), a very popular drug among veterinary surgeons all around the world for short lasting procedures requiring both anaesthesia and quick recovery.

According to the leaflet Romidys is pretty similar to Domitor from sedation point of view, but with less side effects. Because romifidine is 4-5 times less potent than medetomidine, the suggested romifidine dose is 4 times the Domitor dose.

Again, according to the leaflet Romydis provides a more "gentle" sedation ("... romifidine provides a different type of restrain as that provided by medetomidine ..."), less cardiovascular effects and therefore it makes patient monitoring easier. The company says the drug has been "extremely well tested with currently available anaesthetics", but currently available papers don't show that clearly.

When administered intravenously romifidine exerts the same sedative and cardiovascular effects, when administered intramuscularly the onset of the sedative effect seems to be slower. The s.c. administration is not suggested, in my opinion, because of the variability in results. However the few studies available have not demonstrated any better for romifidine over medetomidine from the cardiovascular point of view, even when administered intramuscularly.

We have also to bear in mind that romifidine is less sedative than medetomidine for any given dose, so we will have a less sedated patient having the same cardiovascular effects. The possibility of unsatisfactory sedation is also reported on the Romydis leaflet, but in some patients unsatisfactory sedation is possible with medetomidine too. Moreover the slower onset time of romifidine could be undesirable sometimes.

Next questions: is romifidine a new choice in veterinary anaesthesia? Is it useful at all?

We have a lot of studies about medetomidine and dexmedetomidine from both veterinary and human literature, but we have few studies about romifidine and most of them have been done in horses. So any comparison in small animals is difficult.

On my knowledge about 12 papers about romifidine in small animals are currently available, and in my opinion not more than 5 of them are well designed. Nevertheless the huge literature about clonidine can help us in understanding romifidine, because clonidine is an alpha-2 agonist very similar to romifidine and it is widely used both in adults and children.

Medetomidine acts on both central and peripheral receptors, romifidine acts mainly on central receptors: it explains different clinical effects between drugs. Intravenously administered medetomidine causes hypertension due to interaction with both alpha-1 and alpha-2 (post-synaptic) peripheral receptors, but intravenously administered romifidine (but only if less than 10 mcg kg⁻¹) doesn't cause hypertension.

Hypertension is not considered a major problem in veterinary medicine, but in human medicine it is a side effect to be avoided. This is because they use alpha-2 agonist for different purposes. In humans alpha-2 agonists are administered not in order to achieve sedation but for their cardio protective properties: they decrease myocardial oxygen consumption, augment coronary blood flow, (prophylaxis of perioperative myocardial ischemic disease), decrease catecholamine release during laryngoscopy, extubation and recovery. In this scenario hypertension has to be carefully avoided.

In veterinary medicine the aim of alpha-2 agonist administration is sedation, but it comes with side effects including hypertension and other cardiovascular effects.

Recently the use of low dose dexmedetomidine has been proposed for anaesthesia of cats with hypertrophic heart disease, according to the hypothesis that this approach should ensure a better coronary perfusion and a decreased afterload. In this case romifidine could be useful and possibly more effective, causing less vasoconstriction.

Vasodilatation following alpha-2 agonist administration is caused by interaction with central receptors, via resetting centres controlling systemic pressure. It has been showed that clonidine decreases systemic pressure in patients with an increased sympathetic tone (preoperative pharmacological sympathectomy), not in patients with a normal sympathetic tone. (2,3) This effect has been showed for romifidine too. (9) Beagle dogs receiving incremental doses of romifidine showed a decrease in mean arterial pressure from 140 mmHg to 100 mmHg: it is likely that the reduction is the result of a stress related increase in sympathetic tone before the romifidine administration, so the post-romifidine pressure is likely to be very close to the resting pressure. In the study heart rate an cardiac index (CI) was maintained only in dogs receiving less than 10 mcg kg⁻¹, higher doses caused bradycardia and decreased cardiac index significantly.

Administration of alpha-2 agonists to cardiovascularly unstable patients can be extremely dangerous, but we also need to bear in mind that all compensatory mechanisms as well as the ability to respond to inotropes are maintained. (2)

Alpha-2 agonists show same side effects in both humans and animals, so in human medicine the infusion rate is considered the key point in order to avoid all of them. Have a look to the following example. In 1998 Pypendop e Vestegen showed that 0.5 mcg kg⁻¹ dexmedetomidine (equal to 1 mcg kg⁻¹ medetomidine) by intravenous route cause hypertension in the dog. (10) Studies in human beings showed that 1 mcg kg⁻¹ dexmedetomidine (equal to 2 mcg kg⁻¹ medetomidine) by intravenous route doesn't cause any significant hypertension in this species. (3) That is not related to a species specific response: dogs in the former study received the dose as an iv bolus, while human beings in the latter received the dose in about 10 minutes as a constant rate infusion. Ten mcg kg⁻¹ dexmedetomidine injected by mistake as an iv bolus caused sudden cardiac arrest in a man (the arrest was responsive to prompt CPR with no permanent sequela), and a blood concentration above 1.9 ng ml⁻¹ causes hypertension in humans. In the dog 10 mcg kg⁻¹ romifidine administered as an iv bolus cause mild cardiovascular

effects, while 25 mcg kg⁻¹ romifidine cause significant cardiovascular effects. Two ideas come from that: first we can argue that romifidine is easier to use than medetomidine, second we should try to understand which dose and which infusion rate of romifidine are effective in displaying cardio protective and sedative effects in dogs and cats.

The interaction with imidazoline receptors, located also in nerve mitochondria, is responsible for pressure changes, antiarrhythmic properties and possible neuroprotection.

Human anaesthesia has clearly showed how useful is to use low doses of alpha-2 agonist as cardio protective drugs, or as adjuncts to local anaesthetics in order to enhance analgesia and neural blockade (i.e. intra venous regional anaesthesia, plexus anaesthesia, epidural anaesthesia). At the moment nothing has been published in veterinary medicine yet.

The release of dexmedetomidine for use in small animals could be a good news, but will we be able to use it properly?

References

** of outstanding interest
* of special interest

1. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Therap* 2000; 23:1-8
2. ** Bergendahl HTG. Clonidine in paediatric anaesthesia: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Stockholm 2002
3. ** Ebert TJ, Hall JE, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 200; 93(2):382-394
4. England GCW, Andrews F, Hammond RA. Romifidine as a premedicant to Propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *JSAP* 1996; 37, 79-83
5. * England GCW, Flack TE, et al. Sedative effects of romifidine in the dog. *JSAP* 1996; 37:19-25
6. England GCW, Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *JSAP*. 1997; 38:141-146
7. Lemke KA. Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs. *AJVR* 1999; 60(2):162-168
8. Muir III WW, Gadawski JE. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in Propofol-anaesthetized cats. *AJVR* 2002; 63(9):1241-1246
9. ** Pypendop BH, Versteegen JP. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *AJVR* 2001; 62(4):490-495
10. ** Pypendop BH, Versteegen JP. Haemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998; 27:612-622
11. Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, et al. Evaluation of sedative and cardiorespiratory effects of romifidine and romifidine-butorphanol in cats. *JAVMA* 2002; 221(4):506-510
12. Sinclair MD, O'Grady MR, et al. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30:211-219

La romifidina negli animali da compagnia

Paolo Franci, Med Vet, CertVA, MRCVS
Animal Health Trust, Newmarket, UK

A breve sarà in commercio la romifidina (Romidys, Virbac) in preparazione registrata per l'uso nel cane e nel gatto.

L'intenzione di Virbac è quella di attaccare la posizione dominante del Domitor quando si parli di sedazione ed anestesia per procedure di breve durata che richiedano un rapido recupero del paziente. Infatti il Romidys viene proposto come farmaco perfettamente sovrapponibile al Domitor dal punto di vista degli effetti sedativi ma, a dire di Virbac, più sicuro. Le dosi di romifidina proposte sembrano quelle della medetomidina

moltiplicate per un fattore 4, e guarda caso la romifidina è supposta essere 4-5 volte meno potente della medetomidina.

Quando si dice che scienza e fede camminano insieme!

Secondo Virbac i vantaggi del Romidys rispetto al Domitor sarebbero tra gli altri: una sedazione più "gentile" e progressiva ("... romifidine provides a different type of restrain as that provided by medetomidine ..."), minori effetti cardiovascolari e grazie a questo maggior facilità di monitoraggio del paziente rispetto alla molecola concorrente. Virbac poi ci tiene a farci

sapere che la sua molecola è stata ben studiata (“.. extremely well tested with currently available anaesthetics”). In realtà guardando alla letteratura disponibile, peraltro non molta, è difficile individuare tutti i vantaggi pubblicizzati da Virbac.

La romifidina somministrata IV alle dosi consigliate provoca gli stessi effetti sedativi e cardiovascolari della medetomidina, mentre IM sembra sia leggermente più lenta ad esplicare la sua azione sedativa. Essendo la somministrazione sottocutanea da sconsigliare sempre e comunque, data l'estrema variabilità dei risultati prodotti, e mancando qualsiasi studio serio sugli effetti cardiovascolari delle somministrazioni IM, in realtà non è dimostrabile nessun vantaggio cardiorespiratorio della romifidina sulla medetomidina anche per questa via.

Il progetto Romidys potrebbe essere messo in crisi dal fatto che la romifidina è probabilmente meno sedativa della medetomidina e quindi a qualsiasi dose conseguirebbe un livello di sedazione comunque inferiore a quello inducibile con la medetomidina. Questa caratteristica della molecola potrebbe incrementare i casi di insufficiente sedazione che sono sempre possibili, anche se relativamente infrequenti, quando si usi un alfa-2 in monoterapia. Della possibilità che il paziente non risulti sedato dopo appropriata somministrazione è fatta menzione anche sul bugiardino del Romidys. Inoltre il livello di sedazione potrebbe non soddisfare chi è abituato a usare il Domitor a dosi da bugiardino. Il lento onset time di questa molecola potrebbe essere un'altra caratteristica poco gradita.

La domanda a cui dovremmo cercare di dare una risposta è se effettivamente l'introduzione del Romidys deve essere vista solo in chiave commerciale, cioè come tentativo di conquistare una fetta di mercato con una molecola tutt'altro che nuova o innovativa: oppure la romifidina, avendo caratteristiche diverse dalla medetomidina, può presentare dei vantaggi nella pratica clinica?

Per diversi motivi la risposta non è né facile né immediata.

Se sulla medetomidina sappiamo molto, grazie all'abbondante letteratura veterinaria e medica (sulla dexmedetomidina), le pubblicazioni sulla romifidina sono molte meno e la maggior parte riportano gli effetti clinici di questa molecola nel cavallo. Le pubblicazioni accessibili, riguardanti la romifidina nei piccoli animali sono una dozzina e non più di quattro o cinque approdano a una qualche conclusione scientificamente validata. Un aiuto a capire meglio potremmo trarlo dalla ricca letteratura sulla clonidina (2), un alfa-2 agonista usato da decenni in medicina umana, dalla quale la romifidina deriva e con la quale sembrerebbe dividerne le caratteristiche.

Tutti gli alfa-2 agonisti hanno azione sia centrale che periferica ma, mentre la medetomidina esercita sia una potente azione centrale che periferica, la romifidina ha una preponderante azione centrale. Questa importante differenza farmacologica condiziona l'effetto clinico delle due molecole. Per esempio: essendo l'ipertensione conseguente alla somministrazione di alfa-2 dovuta principalmente all'effetto sui recettori periferici alfa-1 e alfa-2 (post-sinaptici), ne consegue che la somministrazione di medetomidina in bolo IV è sempre accompagnata da ipertensione, mentre la somministrazione di romifidina per la stessa via, ma a dosi inferiori ai 10 mcgkg⁻¹, non causa ipertensione. Giudicata evento trascurabile quanto transitorio in medicina veterinaria, l'ipertensione è invece vista con preoccupazione in medicina umana. Il giudizio così diverso sullo stesso effetto nasce dal differente impiego di questa classe di farmaci. In medicina umana si usano basse dosi di alfa-2 perché hanno un effetto cardioprotettivo, che si esplica attraverso una diminuzione del consumo miocardico di ossigeno, un aumento del flusso coronarico (azione profilattica sull'ischemia perioperatoria), e un minor rilascio di catecolamine durante laringoscopia, risveglio ed estubazione. E' chiaro che l'eventuale ipertensione vanificherebbe ogni buon proposito.

In veterinaria gli alfa-2 sono usati per ottenere una marcata sedazione e le dosi impiegate per questo intento purtroppo implicano una considerevole depressione cardiovascolare.

Tuttavia anche in veterinaria è stato proposto recentemente l'uso della dexmedetomidina a basse dosi per l'anestesia di gatti con cardiomiopatia ipertrofica, ipotizzando un miglioramento della perfusione coronarica e una diminuzione del post-carico. In questa ottica la romifidina potrebbe essere più maneggevole e consentire somministrazioni IV con buoni effetti ansiolitici ma senza vasocostrizione.

L'ipotensione conseguente all'uso degli alfa-2 è dovuta ad un effetto centrale di questi farmaci piuttosto che ad una azione periferica diretta. In altre parole i centri che sono deputati al controllo della pressione sistemica “resettano” la pressione a livelli più bassi della norma. E' stato dimostrato che la clonidina più che ridurre la pressione ematica in soggetti normotesi sia capace di riportare la pressione a livello basale in quei soggetti che hanno il tono simpatico aumentato (“preoperative pharmacological sympathectomy”) (2,3). Questo effetto accertato per la clonidina è dimostrato anche per la romifidina (9). Cani beagle che hanno ricevuto molteplici dosi di romifidina hanno mostrato una riduzione della pressione media da 140 mmHg a poco più di 100 mmHg: è probabile che la pressione media pre romifidina sia il risultato di stress con conseguente attivazione del simpatico, mentre quella post romifidina sia in realtà la pressione basale. Sempre lo stesso lavoro mostra come frequenza cardiaca e cardiac index (CI) seguano lo stesso andamento della pressione sistemica media, ma solo in quei cani che hanno ricevuto dosi inferiori a 10 mcg kg⁻¹. A dosi superiori l'ipertensione ha causato bradicardia riflessa e il CI è risultato più basso del limite inferiore ritenuto normale per cani sani.

E' importante enfatizzare a questo punto come la somministrazione di alfa-2 in pazienti con grave scompenso cardiovascolare possa essere dannosa. Tuttavia va ricordato che i meccanismi di compenso dell'ipotensione sono mantenuti e i farmaci vasoattivi ed inotropi mantengono la loro efficacia a dispetto della somministrazione di alfa-2 (2).

Benché gli effetti cardiovascolari provocati dagli alfa-2 agonisti nella specie umana siano simili a quelli prodotti negli animali, è bene ricordare come in medicina umana la velocità d'infusione IV sia considerata un elemento critico nella somministrazione di tali farmaci. Per spiegare meglio questo concetto possiamo far riferimento al riportato effetto ipertensivo. Nel 1998 Pypendop e Vestegen hanno dimostrato che anche solo 0.5 mcg kg⁻¹ di dexmedetomidina per via endovenosa (equivalente a 1 mcg kg⁻¹ di medetomidina) sono in grado di indurre ipertensione in un cane (10). Altri studi nella specie umana hanno dimostrato che la somministrazione endovena di una dose pro-kg doppia di dexmedetomidina non provoca ipertensione significativa (3). Ovviamente il trucco c'è e si vede: infatti nello studio nel cane si usano boli endovenosi negli altri infusioni IV lente (circa 10 minuti).

Benché la specie umana sia molto sensibile agli effetti di queste molecole (10 mcg kg⁻¹ di dexmedetomidina IV in bolo hanno causato arresto cardiaco responsivo alla rianimazione) è stato dimostrato come solo per una concentrazione plasmatica di dexmedetomidina che ecceda 1.9 ng ml⁻¹ si ha ipertensione. Sappiamo che 10 mcg kg⁻¹ di romifidina in bolo endovenoso provocano miti effetti cardiovascolari nel cane mentre 25 mcg kg⁻¹ ne causano di importanti, e questo induce almeno due riflessioni: la prima è che questo farmaco è più maneggevole della medetomidina; la seconda è che se volessimo sfruttare i suoi effetti cardioprotettivi e sedativi, dovremo prima stabilire per quale dose e per quale velocità di infusione avremo il miglior rapporto fra cardioprotezione e sedazione.

L'interazione fra questi farmaci e i recettori imidazolinici (per i quali la romifidina sembra avere un'elevata affinità) è alla base degli effetti pressori e antiaritmici. Questi recettori sembrano essere localizzati anche sui mitocondri dei neuroni, e questa interazione potrebbe anche essere alla base dell'effetto neuroprotettivo degli alfa-2.

La letteratura medica di questi ultimi quindici anni ha mostrato quanto sia vantaggioso usare gli alfa-2 agonisti a “dosaggi

cardioprotettivi” in regime di anestesia bilanciata, come pure sono stati studiati gli importanti effetti analgesici derivanti dalla loro somministrazione perimidollare e locale (per es. durante anestesia regionale intravenosa, blocco del plesso, anestesia epidurale).

Bibliografia

** *di fondamentale importanza*
* *di particolare interesse*

1. Ansah OB, Raekallio M, Vainio O. Correlation between serum concentrations following continuous intravenous infusion of dexmedetomidine or medetomidine in cats and their sedative and analgesic effects. *J Vet Pharmacol Therap* 2000; 23:1-8
2. ** Bergendahl HTG. Clonidine in paediatric anaesthesia: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. Stockholm 2002
3. ** Ebert TJ, Hall JE, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 200; 93(2):382-394
4. England GCW, Andrews F, Hammond RA. Romifidine as a premedicant to Propofol induction and infusion anaesthesia in the dog. *JSAP* 1996; 37, 79-83
5. * England GCW, Flack TE, et al. Sedative effects of romifidine in the dog. *JSAP* 1996; 37:19-25
6. England GCW, Hammond R. Dose-sparing effects of romifidine premedication for thiopentone and halothane anaesthesia in the dog. *JSAP*. 1997; 38:141-146
7. Lemke KA. Sedative effects of intramuscular administration of a low dose of romifidine in dogs. *AJVR* 1999; 60(2):162-168
8. Muir III WW, Gadawski JE. Cardiovascular effects of a high dose of romifidine in Propofol-anaesthetized cats. *AJVR* 2002; 63(9):1241-1246
9. ** Pypendop BH, Verstegen JP. Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *AJVR* 2001; 62(4):490-495
10. ** Pypendop BH, Verstegen JP. Haemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 1998; 27:612-622
11. Selmi AL, Barbudo-Selmi GR, et al. Evaluation of sedative and cardiorespiratory effects of romifidine and romifidine-buttorphanol in cats. *JAVMA* 2002; 221(4):506-510
12. Sinclair MD, O'Grady MR, et al. The echocardiographic effects of romifidine in dogs with and without prior or concurrent administration of glycopyrrolate. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30:211-219