

TERAPIA FARMACOLOGICA RAZIONALE DELLE AFFEZIONI EPATOBILIARI DEL CANE E DEL GATTO*

LAURA LEE SARTOR, DVM

LAUREN A. TREPANIER, DVM, PhD, DACVIM, DACVCP
University of Wisconsin-Madison

Riassunto

Il trattamento delle affezioni epatobiliari nel cane e nel gatto comporta spesso l'uso di più farmaci per le loro azioni antinfiammatorie, antifibrotiche, cupruratiche, epatoprotettive, antimicrobiche, diuretiche, procoagulanti o antiacide. Il presente lavoro illustra le indicazioni per un impiego ottimale dei seguenti agenti nell'ambito dei disordini epatobiliari del cane e del gatto: glucocorticoidi, azatioprina, colchicina, zinco, D-penicillamina, ursodiolo, vitamina E, S-adenosil-L-metionina, cardo mariano (silymarina), carnitina e taurina, antimicrobici, lattulosio, spironolattone ed altri diuretici, vitamina K₁ e protettori gastroenterici.

Summary

Treatment of hepatobiliary disease in dogs and cats often involves the use of multiple drugs for their inflammatory, antifibrotic, cupruratic, hepatoprotective, antimicrobial, diuretic, procoagulant, or antacid actions. This article reviews the indications for and optimal use of the following agents in the setting of hepatobiliary disorders of dogs and cats: glucocorticoids, azathioprine, colchicine, zinc, D-penicillamine, ursodiol, vitamin E, S-adenosyl-L-methionine, milk thistle (silymarin), carnitine and taurine, antimicrobials, lactulose, spironolactone and other diuretics, vitamin K₁, and gastrointestinal protectants.

La terapia ottimale delle affezioni epatobiliari nel cane e nel gatto richiede l'identificazione e l'eliminazione della causa sottostante, come un'esposizione a farmaci (ad es., fenobarbital), l'ingestione di tossine (ad es., noci ammuffite, rifiuti contenenti aflatossine) o disordini metabolici (ad es., malattia da accumulo di rame, *shunt* portosistemico). Questo processo richiede la raccolta di un'anamnesi dettagliata nel contesto del segnalamento e del quadro clinico del paziente. Quando (come spesso avviene) non è possibile stabilire in modo attendibile una causa sottostante, per la caratterizzazione della natura delle lesioni presenti (ad es., suppurazione, infiammazione linfoplasmocitaria, necrosi, estesa fibrosi, accumulo di rame o colestasi) è essenziale una biopsia epatica. Quest'ultima condiziona quindi la successiva terapia aggiuntiva.

Il trattamento delle affezioni epatobiliari del cane e del gatto comprende l'impiego di immunosoppressori, anti-

brofici, cupruratici, epatoprotettori, antimicrobici ed interventi di sostegno per il trattamento di encefalopatie, ascite, coagulopatie e sanguinamenti gastroenterici. Sfortunatamente, non esistono studi controllati che valutino l'efficacia o il dosaggio ottimale di questi agenti negli animali. I presupposti teorici per l'impiego di molti di questi farmaci sono spesso basati su dati derivanti da studi condotti nell'uomo, in particolare quelli che riguardano l'epatite autoimmune, la cirrosi biliare primaria e la cirrosi alcolica. Non è chiaro se la fisiopatologia di una condizione che viene routinariamente diagnosticata in medicina veterinaria (ad es., epatite cronica attiva, colangioepatite, lipidosi) abbia abbastanza in comune con quella della malattia umana per consentire delle estrapolazioni ragionevoli. Tuttavia, i dati rilevati nell'uomo, insieme alle segnalazioni di casi aneddotici osservati in ambito veterinario, formano la base dei protocolli terapeutici. Il presente lavoro illustra la terapia empirica e quella basata sui fatti delle affezioni epatobiliari nel cane e nel gatto, descrivendo specificamente il meccanismo d'azione, le potenziali indicazioni, l'efficacia secondo quanto segnalato nell'uomo, gli effetti collaterali ed i dosaggi.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 25, N. 6, giugno 2003, 432. Con l'autorizzazione dell'Editore.

IMMUNOSOPPRESSORI

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi agiscono da immunosoppressori attraverso molteplici meccanismi. Questi agenti inibiscono la chemiotassi dei monociti e dei neutrofili nelle sedi di infiammazione.¹ Diminuiscono la fagocitosi da parte dei macrofagi e compromettono la blastogenesi dei linfociti. Inoltre, i glucocorticoidi ostacolano la presentazione dell'antigene, il che esita in una riduzione indiretta delle risposte anticorpali umorali. Nelle epatopatie, questi farmaci sono spesso indicati per le loro proprietà antinfiammatorie. I glucocorticoidi inducono la trascrizione di una proteina che inibisce la fosfolipasi A₂, diminuendo quindi la generazione di potenti mediatori dell'infiammazione come le prostaglandine ed i leucotrieni.

Le indicazioni antinfiammatorie per il trattamento con glucocorticoidi derivano idealmente da informazioni ottenute attraverso una biopsia epatica, come il riscontro di un'infiammazione eosinofila o di infiltrati linfoplasmocitari. I glucocorticoidi possono anche essere utilizzati quando esiste un'indicazione sistemica di malattia autoimmune (ad es., forte positività dei test per la ricerca degli anticorpi antinucleari) o un progressivo peggioramento degli innalzamenti dei livelli degli enzimi epatici, a condizione che siano state escluse le cause infettive di epatopatia, sia stato preso in considerazione il linfoma e siano state controllate l'encefalopatia ed i sanguinamenti gastroenterici. I gluco-

corticoidi (da soli o in associazione con l'azatioprina) sono il trattamento d'elezione nei pazienti umani con epatite autoimmune e inducono una remissione in più dell'80% dei casi.² In uno studio retrospettivo condotto su cani con epatite cronica, questi farmaci sono stati associati a prolungamento dei tempi di sopravvivenza.³

Gli effetti collaterali dei glucocorticoidi nel cane e nel gatto sono rappresentati da soppressione dell'asse ipofisi-surrene ed iperadrenocorticismi iatrogeno (poliuria o polidipsia, polifagia, consunzione muscolare, alopecia e cute sottile). Altre potenziali complicazioni sono la pancreatite, l'esacerbazione dell'ulcera gastroenterica, il diabete mellito e le infezioni secondarie. A causa dei loro effetti catabolici, i glucocorticoidi possono aggravare l'encefalopatia e la lipidosi epatica. Questi agenti sono relativamente controindicati in presenza di infezione attiva (leptospirosi, toxoplasmosi, colangioepatite batterica), encefalopatia epatica, ascite (a meno che non si scelgano glucocorticoidi privi di effetti mineralcorticoidi), ulcera gastroenterica e lipidosi epatica. I glucocorticoidi possono anche mascherare una diagnosi di linfoma ed attenuare la risposta alla chemioterapia nel cane.

Sia il prednisone che il prednisolone hanno una durata d'azione intermedia (12-36 ore) e sono quindi ideali per la somministrazione a giorni alterni. Il prednisone viene convertito dal fegato nel suo metabolita attivo, il prednisolone; questa conversione è rapida, anche in caso di epatopatia, almeno nell'uomo.⁴ Per la somministrazione iniziale³ si raccomandano dosaggi compresi fra i valori antinfiammatori e quelli immunosoppressori (Tab. 1) passando poi ad

Tabella 1
Immunosoppressori, antifibrotici e cupruretici

Farmaco	Dosaggio	Impiego	Effetti collaterali	Note
Prednisone o prednisolone	2,2 mg/kg/die PO fino a remissione, poi ridurre gradualmente ogni 2-4 settimane fino al minimo dosaggio efficace	Immunosoppressore antifibrotico	Possibile esacerbazione di encefalopatia, infezione o ulcera gastroenterica	Nessuna prova di superiorità del prednisolone nell'insufficienza epatica
Desametasone	0,3 mg/kg PO inizialmente, poi ridurre gradualmente ogni 2-4 settimane fino al minimo dosaggio efficace	Immunosoppressore antifibrotico	Possibile esacerbazione di encefalopatia, infezione o ulcera gastroenterica	Nessun effetto mineralcorticoide; minori probabilità di esacerbare ascite o edema; quando si desidera passare ad una terapia a giorni alterni, ricorrere al prednisone
Azatioprina	50 mg/m ² PO ogni 24 ore (cani), poi ridurre gradualmente ogni 2-4 settimane fino alla dose minima efficace	Immunosoppressore	Soppressione midollare, pancreatite, epatotossicità idiosincrasica	Monitorare accuratamente l'esame emocromocitometrico completo, l'ALT e lo status clinico; non consigliato nel gatto
Colchicina	0,03 mg/kg PO ogni 24 ore	Antifibrotico	Nausea, vomito, diarrea	Evitare durante la gravidanza; evitare le formulazioni con probenecid
Zinco elementare	100 mg PO ogni 24 ore per 3-6 mesi, poi 50 mg PO ogni 24 ore	Antifibrotico, cupruretico	Problemi gastroenterici, emolisi	Determinare i livelli basali di zinco, poi monitorare le concentrazioni ogni 2-3 mesi
D-penicillamina	10-15 mg/kg PO ogni 12 ore	Cupruretico	Nausea, anoressia, vomito	La risposta clinica può richiedere mesi per l'eliminazione del rame dal fegato e il miglioramento dei livelli di ALT

una riduzione graduale sulla base della risposta clinica e biochimica. Il desametasone non ha attività mineralcorticoide⁵ ed è quindi adatto come agente antinfiammatorio nei pazienti colpiti anche da ascite. Tuttavia, la sua durata d'azione prolungata (48 ore) porta ad una soppressione dell'asse ipofisi surrene anche con la terapia a giorni alterni. Il dosaggio del desametasone può essere calcolato pari a circa 1/7 della dose quotidiana di prednisone, data la maggior potenza del primo rispetto al secondo.⁵

Azatioprina

L'azatioprina è un analogo della tiopurina che viene metabolizzato nel fegato a 6-mercaptopurina. I metaboliti di quest'ultima inibiscono la proliferazione delle cellule in rapida suddivisione e modificano le funzioni dei linfociti T (immunità cellulomediata e sintesi di anticorpi T-dipendenti).⁶

L'azatioprina può essere utilizzata quando non è possibile controllare una grave infiammazione epatica con i soli glucocorticoidi o nei pazienti che non li tollerano. Come in altre malattie infiammatorie o immunomEDIATE, l'uso dell'azatioprina nelle affezioni epatobiliari può consentire una riduzione del dosaggio dei glucocorticoidi e quindi una diminuzione della gravità degli effetti collaterali. Anche se l'azatioprina viene utilizzata nei pazienti umani con malattie epatobiliari, non esistono dati sull'efficienza della sua conversione nei suoi metaboliti attivi in caso di insufficienza epatica. Studi condotti nell'uomo hanno dimostrato che l'azatioprina associata a basse dosi di glucocorticoidi rappresenta un'alternativa soddisfacente per i pazienti con epatite autoimmune intrattabili che hanno una risposta incompleta a questi farmaci glucocorticoidi da soli o che presentano una recidiva durante la terapia di mantenimento con steroidi.⁷

Gli effetti collaterali dell'azatioprina nel cane sono rappresentati da soppressione midollare dose-dipendente (neutropenia, trombocitopenia, anemia) pancreatite ed epatotossicità idiosincrasica.⁸ L'azatioprina va evitata nei gatti, che sono predisposti allo sviluppo di neutropenia da azatioprina,⁹ forse a causa di una carenza della detossificazione dell'agente da parte della tiopurina-metiltransferasi.¹⁰

Nei cani, è necessario effettuare un esame emocromocitometrico completo ogni 1-2 settimane per i primi due mesi e poi ogni 1-2 mesi durante la terapia di mantenimento. Si deve anche monitorare l'attività dell'alanina-aminotransferasi (ALT); se aumenta significativamente durante il trattamento, si deve prendere in considerazione l'epatotossicità idiosincrasica e sospendere il farmaco. Se durante il trattamento con azatioprina compaiono vomito ed anoressia, è necessario effettuare un'indagine diagnostica per escludere la presenza di una pancreatite. L'uso del farmaco è controindicato in gravidanza.

ANTIFIBROTICI

Colchicina

La colchicina è un agente antifibrotico che inibisce il movimento transcellulare delle proteine mediato dai microtubuli ed inibisce la secrezione di procollagene nella

matrice extracellulare.¹¹ Può anche promuovere la degradazione del collagene in vivo perché aumenta l'attività collagenasica in vitro.¹² Inoltre, sopprime il rilascio di vari mediatori della fibrogenesi da parte dei macrofagi.¹³ La colchicina ha altri effetti potenzialmente utili nelle epatopatie. Può proteggere il fegato attraverso la stabilizzazione delle membrane plasmatiche degli epatociti,¹⁴ può avere deboli proprietà antiossidanti,¹⁵ può accentuare l'escrezione di rame e può agire da antinfiammatorio inibendo la migrazione dei leucociti e riducendo i livelli di citochine circolanti (interleuchina-2, fattore di necrosi tumorale- α).¹⁶

Si suggerisce il trattamento con colchicina quando esistono dati che dimostrano sulla base dei risultati della biopsia epatica una fibroplasia o una fibrosi a ponte, o quando è presente un'ascite. La colchicina è efficace nei pazienti umani con cirrosi biliare primaria, febbre familiare mediterranea e gotta.¹⁷ Due segnalazioni cliniche nel cane hanno suggerito che il farmaco possa essere efficace migliorando la funzione epatica e rallentando la progressione della fibrosi dell'organo,^{18,19} ma non sono stati condotti studi controllati.

Gli effetti collaterali della colchicina nel cane possono essere rappresentati da nausea, vomito e diarrea. Nell'uomo sono stati anche descritti neuropatia periferica, miopatia e soppressione midollare.¹⁶ Durante la terapia con colchicina è necessario monitorare l'emogramma e lo status clinico. Se si osservano problemi gastroenterici, è possibile provare a somministrare dosi più basse, che possono essere meglio tollerate. L'uso della colchicina è controindicato in gravidanza. Le formulazioni contenenti probenecid (utilizzato per la gotta nell'uomo) sono da evitare perché questo agente può inibire l'escrezione biliare e renale di molti farmaci.²⁰

Zinco elementare

Lo zinco agisce da antifibrotico inibendo diversi passaggi della sintesi del collagene. Compete con il ferro e chela il rame, due cofattori necessari alla modificazione post-transazionale del collagene.²¹ Nei modelli di cirrosi epatica dei roditori, l'integrazione con zinco per via orale ha inibito la deposizione del collagene ed ha ridotto la perossidazione dei lipidi.^{22,23} In un più vecchio studio controllato con placebo condotto in pazienti umani con cirrosi alcolica, l'integrazione con zinco è stata associata ad una diminuzione dei livelli sierici di bilirubina e ad un incremento di quelli di protrombina.²⁴ Più recentemente, la carenza di zinco è stata correlata a bassi livelli di albumina ed elevati livelli di azotemia nei pazienti umani con cirrosi ed è stato dimostrato che l'integrazione con zinco abbassava l'ammoniemia in questi pazienti.²⁵ Lo zinco può essere utile nei cani e nei gatti in cui è stata documentata mediante biopsia epatica una fibrosi lieve o moderata e, sulla base di studi condotti nell'uomo e nei roditori, potrebbe avere il vantaggio aggiuntivo di ridurre il danno epatico da ossidanti e l'encefalopatia.

Negli animali, gli effetti collaterali della somministrazione di zinco sono comunemente rappresentati da problemi gastroenterici e, meno frequentemente, emolisi (livelli sierici di zinco >1.000 µg/dl). È necessario effettua-

re la determinazione dei livelli sierici basali di zinco prima di iniziare il trattamento e poi monitorare le concentrazioni sieriche dell'elemento ogni 2-3 mesi.²⁶ Si suggerisce di cercare di ottenere una zinchemia di 200-500 µg/dl. L'ideale è far ingerire il metallo a stomaco vuoto, per garantire un adeguato assorbimento e somministrarlo a distanza dell'ingestione di cibo di almeno un'ora. Tuttavia, lo zinco può essere miscelato al tonno o ad altri pezzetti di carne per aumentarne l'appetibilità.²⁶ Le formulazioni disponibili sono rappresentate da zinco solfato (23% di zinco elementare) e zinco gluconato (14,3% di zinco elementare) in compresse e capsule. È possibile realizzare una formulazione a base di acetato di zinco (35% di zinco elementare) a partire dall'acetato di zinco fornito come reagente, ma in commercio non si trovano prodotti di questo genere.

Glucocorticoidi

Oltre alle loro proprietà antinfiammatorie, i glucocorticoidi sono dotati di significativi effetti antifibrotici. Sopprimono la trascrizione dei geni procollagene e inibiscono la modificazione post-transazionale del collagene attraverso l'inibizione dell'attività della prolinaidrossilasi.²⁷ Gli effetti antinfiammatori dei glucocorticoidi contribuiscono inoltre indirettamente a inibire la fibrosi, perché i mediatori dell'infiammazione come il fattore di crescita di derivazione piastrinica e la fibronectina risultano chemiotattici per i fibroblasti ed il fattore-β di crescita trasformante promuove la sintesi del collagene.²¹

CUPRURETICI

I cupruretici incrementano la deplezione sistemica del rame, sia attraverso la sua chelazione che impedendone l'assorbimento.

D-penicillamina

La D-penicillamina riduce il contenuto epatico di rame formando un chelato con il metallo presente a livello plasmatico, che viene poi escreto nell'urina.²⁸ Il farmaco può anche inibire la fibrosi prevenendo la formazione di legami crociati del collagene,²⁹ e può avere effetti immunosoppressori correlati all'inibizione della funzione dei linfociti T.³⁰

Le indicazioni per il trattamento con penicillamina sono rappresentate dai casi di epatopatia da rame confermati mediante biopsia (bedlington terrier, west highland white terrier, skye terrier, dalmata ed altre razze) unitamente a concentrazioni epatiche di rame superiori a 2000 µg/g.³¹ La D-penicillamina viene utilizzata nei pazienti umani principalmente per la sua capacità di chelare il rame nella malattia di Wilson (un disordine familiare dell'escrezione epatica dell'elemento simile all'epatopatia da rame osservata nei bedlington terrier).³² I risultati dell'impiego della D-penicillamina come agente antifibrotico nei pazienti umani con cirrosi biliare primaria sono stati deludenti.³³

Gli effetti collaterali del trattamento con D-penicillamina nel cane sono rappresentati da nausea, anoressia e vomito, che possono essere contrastati con la somministrazione di dosi più piccole e più frequenti oppure miscelando il farmaco al cibo (il che può ridurre la biodisponibilità). Effetti collaterali più rari osservati nell'uomo sono la febbre, la linfadenopatia, le reazioni da ipersensibilità cutanea, la glomerulonefropatia e la neutropenia.³³ La risposta clinica può richiedere mesi per l'eliminazione del rame dal fegato e il miglioramento dei livelli di ALT.³⁴ L'uso della D-penicillamina va evitato negli animali in gravidanza.

Zinco elementare

Lo zinco riduce le concentrazioni epatiche di rame inducendo la sintesi da parte degli enterociti della metallothioneina, che lega il rame nell'intestino e ne previene l'assorbimento.³⁵ Lo zinco può anche proteggere il fegato perché agisce da cofattore in una varietà di reazioni biologiche, assicura la protezione dai gruppi sulfidrilici antiossidanti e stabilizza le membrane lisosomiali.³⁵⁻³⁷ Può essere utile nei casi in cui la biopsia epatica documenta la presenza di quantità lievi o moderate di rame o nelle epatopatie da rame con concentrazioni epatiche del metallo comprese fra 1000 e 2000 µg/g. In una segnalazione, lo zinco è parso essere una terapia efficace e non tossica per la tossicosi da rame nel cane.²⁶

EPATOPROTETTORI

Gli epatoprotettori comprendono un gruppo vario di composti che può proteggere gli epatociti dal danno causato da radicali liberi, sali biliari, farmaci, tossine ambientali ed altri insulti (Tab. 2).

Ursodiolo

Nella colestasi, la compromissione della secrezione biliare degli acidi biliari tossici provoca il loro accumulo nel parenchima epatico e può contribuire alla conseguente insufficienza epatica.³⁸ L'acido ursodeossicolico (ursodiolo) è un acido biliare idrofilo che compete con altri acidi biliari per l'assorbimento nell'ileo e sposta il profilo degli acidi biliari a favore delle forme meno tossiche.³⁹ Inoltre, è un coleretico nell'uomo e nel cane;^{39,40} nel gatto non sono state condotte valutazioni sul flusso della bile in risposta a questo farmaco. L'acido ursodeossicolico può ridurre il danno epatocellulare e la fibrosi, può modulare le risposte immunitarie e può agire indirettamente come antiossidante prevenendo la perossidazione indotta dagli acidi biliari.⁴¹

Il trattamento con ursodiolo è stato suggerito in medicina veterinaria per i pazienti con epatite cronica attiva, colangioepatite ed altri disordini che comportano colestasi o comparsa di livelli abnormemente elevati di acidi biliari. Questo agente migliora i marcatori biochimici e il quadro istologico epatico nei pazienti umani con cirrosi biliare primaria⁴² e migliora i livelli di ALT e di γ-glutamiltransferasi, ma non le caratteristiche istologiche, nei

Tabella 2
Epatoprotettori e coleretici

Farmaco	Dosaggio	Impiego	Effetti collaterali	Note
Acido ursodeossicolico (ursodiolo)	15 mg/kg PO ogni 24 ore	Epatoprotettore, coleretico	Rari; nell'uomo sono segnalati problemi gastroenterici	Controindicato in presenza di ostruzione del dotto biliare
Vitamina E	400-500 UI/die PO	Epatoprotettore	Rari	Evitare le preparazioni contenenti selenio
SAMe	18 mg/kg PO ogni 24 ore	Epatoprotettore	Nessuno conosciuto	Il cibo ne riduce l'assorbimento; può interagire con alcuni antidepressivi triciclici
Cardo mariano (silimarina)	4-8 mg/kg/die PO nell'uomo	Epatoprotettore	Rari; nell'uomo sono segnalati problemi gastroenterici e malattie cutanee allergiche	La formulazione e la potenza del prodotto possono variare da un produttore all'altro
L-carnitina	250 mg/die PO (gatti)	Epatoprotettore	Nessuno conosciuto	Evitare l'uso della D-carnitina
Taurina	250-500 mg/die PO (gatti)	Epatoprotettore	Nessuno conosciuto	

pazienti umani con epatite cronica attiva.⁴³ Nel cane non sono stati condotti studi sull'efficacia, sebbene la segnalazione relativa ad un caso suggerisca un miglioramento dei profili degli acidi biliari sierici in seguito al trattamento con acido ursodeossicolico.⁴⁴ Nei gatti sani, dosaggi di 10-15 mg/kg/die per 8-12 settimane non sono stati associati ad effetti indesiderati.^{45,46} Nell'uomo, l'assunzione del farmaco deve essere effettuata su base prolungata perché l'interruzione della terapia può indurre una colestasi di ritorno.⁴⁷

Gli effetti collaterali dell'acido ursodeossicolico sono rari nel cane e nel gatto; nell'uomo, sono stati segnalati problemi gastroenterici. Il principale problema di questo farmaco è il suo costo; inoltre, poiché si tratta di un coleretico, l'ostruzione del dotto biliare rappresenta una controindicazione al suo impiego.

Vitamina E

La vitamina E è un potente antiossidante e svolge un'azione protettiva in vitro nei confronti del danno da ossidanti indotto dai sali biliari.⁴⁸ La vitamina E è stata anche associata a normalizzazione dei livelli di ALT in prove controllate condotte su pazienti umani con epatite B.⁴⁹ Nei pazienti umani con malattia da accumulo di rame (malattia di Wilson) si osserva una deplezione della vitamina E,⁵⁰ e i suoi livelli sono diminuiti nella colestasi cronica, benché nell'uomo una carenza palese dovuta alla colestasi sia poco comune.^{51,52} L'integrazione con vitamina E è stata raccomandata come terapia empirica per le epatopatie infiammatorie negli animali.⁵³ Gli effetti collaterali della vitamina E negli animali e nell'uomo sono minimi, tranne che in caso di imponente sovradosaggio o di impiego per errore di integratori contenenti selenio. Presso i negozi di prodotti dietetici e le farmacie si trovano varie formulazioni e per i pazienti con significativa colestasi sono disponibili preparazioni idrosolubili.

S-adenosil-L-metionina

La S-adenosil-L-metionina (SAME) è un intermedio metabolico che rappresenta un precursore indiretto di un antiossidante, il glutathione.⁵⁴ La SAME incrementa la fluidità delle membrane plasmatiche degli epatociti e può indirettamente accentuare il flusso biliare migliorando la funzione di membrana della pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$.⁵⁴ La SAME può anche accentuare la coniugazione dei sali biliari con la taurina⁵⁵ e viene metabolizzata a poliamine come la spermidina, che sono necessarie per i normali processi di crescita e riparazione degli epatociti.⁵⁶ Nei modelli animali di cirrosi alcolica si riscontra una deplezione della SAME; la sua somministrazione fa regredire questa carenza e migliora il danno mitocondriale epatico.⁵⁷ È stato riferito che la SAME diminuisce la mortalità nei pazienti umani con cirrosi epatica alcolica,⁵⁸ anche se una metanalisi di 8 prove cliniche non ha riscontrato alcun beneficio.⁵⁹ L'uso empirico della SAME è stato suggerito per molti tipi di epatopatia cronica in medicina veterinaria, sebbene manchino prove controllate di questo tipo di terapia. La SAME può aumentare le concentrazioni epatiche di glutathione nei gatti normali⁶⁰ e si è dimostrata in grado di migliorare la deplezione epatica di glutathione osservata in seguito alla somministrazione a lungo termine di glucocorticoidi nel cane.⁶¹ Benché il trattamento con SAME di altre forme di epatopatia non sia ancora stato studiato, è stato segnalato che i livelli epatici di glutathione risultano abnormemente bassi nel 45% degli animali con disordini epatobiliari.⁶⁰ Inoltre, la SAME può incrementare i livelli di glutathione durante il trattamento della tossicosi da acetaminofene.⁶²

Non sono noti effetti collaterali della SAME negli animali, ma il farmaco è relativamente costoso. Può interagire con alcuni antidepressivi triciclici (ad es. clomipramina), un fattore che ha portato ad effetti collaterali neurologici nell'uomo.⁶³ Per il trattamento della tossicità acuta da acetaminofene può essere necessaria una dose di attacco.⁶² Le formulazioni disponibili sono rappresentate da compresse

gastroresistenti da 90 e 200 mg. Le compresse gastroresistenti non vanno spezzate.

Cardo mariano (*Silybum marianum*; Silimarina)

La silimarina è un estratto dei semi di cardo mariano (*S. marianum*), un parente della margherita che è stato utilizzato per il trattamento dei disordini epatici sin dal tempo degli antichi romani.⁶⁴ Si ritiene che la silimarina sia dotata di capacità antiossidanti esercitate attraverso l'eliminazione di specie reattive dell'ossigeno e abbia effetti antinfiammatori attraverso l'inibizione della 5-lipossigenasi.⁶⁵ Il trattamento con cardo mariano è stato consigliato per molte epatopatie croniche. I risultati degli studi condotti nell'uomo sono stati incostanti, con alcune ricerche che hanno mostrato dei miglioramenti modesti dei livelli degli enzimi epatici, dell'istologia epatica o della sopravvivenza^{64,66} ed altri che non hanno evidenziato alcun beneficio.⁶⁷ Benché non siano stati segnalati studi condotti in cani o gatti con epatopatie ad insorgenza spontanea, nel corso di un'indagine sperimentale la silimarina si è dimostrata in grado di proteggere il cane dall'epatotossicità da funghi del genere *Amanita*.⁶⁸

Gli effetti collaterali del cardo mariano nell'uomo sono rappresentati da rare segnalazioni di casi di problemi gastroenterici ed eruzioni allergiche. Nel cane e nel gatto, gli effetti collaterali non sono stati ben caratterizzati; finora, non esistono controindicazioni note. I dosaggi nell'uomo variano da 280 a 560 mg/die.⁶⁶ I negozi di prodotti dietetici commercializzano delle compresse da 400 mg oltre ad altre formulazioni. Poiché la silimarina viene considerata un integratore nutrizionale e non una sostanza farmaceutica, la formulazione e la potenza dei prodotti in commercio possono variare significativamente da un produttore all'altro.

L-carnitina

La L-carnitina è un cofattore essenziale che media il trasferimento degli acidi grassi a catena lunga attraverso la membrana mitocondriale interna per la successiva ossidazione in modo da formare frammenti di acetilcoenzima A.⁶⁹ La L-carnitina viene sintetizzata nel fegato ed una carenza di carnitina può portare all'accumulo di metaboliti tossici dell'acetilcoenzima A che compromettono la funzione mitocondriale.

La L-carnitina può accentuare l'eliminazione dell'ammoniaca e prevenire l'encefalopatia da ammoniaca sperimentalmente indotta.⁷⁰ Nell'uomo, alterazioni del metabolismo della carnitina si hanno nelle malattie epatobiliari, specialmente la cirrosi.⁶⁹ L'uso di questo agente è stato raccomandato nei gatti con lipidosi epatica,⁷¹ anche se non è stato riscontrato un calo delle sue concentrazioni epatiche nei gatti colpiti da questo disordine.⁷²

Le potenziali indicazioni del trattamento con L-carnitina sono rappresentate dall'encefalopatia epatica e dalla lipidosi epatica. Per valutare l'efficacia dell'integrazione con carnitina per la profilassi dell'encefalopatia nel cane e nel gatto saranno necessari ulteriori studi.

Gli effetti collaterali nell'uomo e negli animali sono minimi, ma la L-carnitina è costosa. La D-carnitina è da evi-

tare, perché può inibire competitivamente la captazione della L-carnitina, determinando di conseguenza una carenza funzionale di carnitina. In commercio si trovano compresse, capsule e soluzioni per uso orale in un'ampia gamma di formulazioni.

Taurina

La taurina è un prodotto terminale del metabolismo degli aminoacidi solforati, è derivata dalla metionina e dalla cisteina ed è un principio nutritivo essenziale nel gatto. Gli acidi biliari vengono preferenzialmente coniugati con essa e un pool adeguato di taurina consente di ottimizzare il flusso della bile.⁷³

La taurina non è carente nel plasma dei pazienti umani con malattie epatobiliari e può proteggere dagli effetti di alcune epatotossine sperimentali⁷⁴ e prevenire la colestasi nei neonati.⁷⁵ Anche se non sono disponibili studi sulla taurina negli animali con colestasi, il suo impiego è stato raccomandato nei soggetti con lipidosi o colestasi.⁷¹ Non esistono effetti collaterali o controindicazioni noti all'integrazione con taurina negli animali, fatta eccezione per il costo. Sono disponibili compresse e capsule; le formulazioni variano in funzione dell'origine.

ANTIMICROBICI

Il trattamento con agenti antimicrobici è indicato nelle malattie epatobiliari associate a colonizzazione batterica parenchimale o biliare, encefalopatia epatica e agenti patogeni infettivi primari come *Toxoplasma* o *Leptospira* spp. (Tab. 3).

Colonizzazione batterica parenchimale o biliare

L'ideale è stabilire il trattamento antimicrobico sulla base dei risultati degli esami colturali di campioni di fegato e bile prelevati mediante ago o biopsia laparoscopica, oppure tramite laparotomia. Se non è possibile ricorrere alle colture, o se si è ancora in attesa dei risultati, spesso è necessario effettuare dei trattamenti antimicrobici empirici. Nell'uomo, febbre, neutrofilia, leucocitosi ed iperbilirubinemia insieme hanno un elevato valore predittivo per la positività dei risultati nelle colture biliari nei pazienti con colecistite acuta.⁷⁵ Le indicazioni ragionevoli per l'uso empirico degli antimicrobici nei cani e nei gatti con affezioni epatobiliari sono rappresentate da infiammazione suppurativa (neutrofila) (riscontro mediante biopsia epatica), leucocitosi con spostamento a sinistra e/o modificazioni tossiche che accompagnano marcati aumenti dei livelli degli enzimi epatici e febbre inspiegabile con segni biochimici di epatopatia.

I microrganismi comunemente isolati dal fegato e dalla bile nei pazienti umani con affezioni epatobiliari sono rappresentati da batteri enterici Gram-negativi come *Escherichia coli* e *Klebsiella*, aerobi Gram-positivi come *Enterococcus* ed anaerobi.^{76,77} Presso il Veterinary Medical Teaching Hospital della University of Wisconsin-Madison, gli esami colturali condotti su campioni di fegato e bile prelevati da cani e gatti nel corso degli ultimi 5 anni hanno mostrato un quadro simile, con il predominio di *E. coli*

Tabella 3
Antimicrobici e farmaci per l'encefalopatia epatica

Farmaco	Dosaggio	Impiego	Effetti collaterali	Note
Amoxicillina-acido clavulanico	13 mg/kg PO ogni 12 ore	Antimicrobico	Problemi gastroenterici, diarrea	Buono spettro d'azione nei confronti di anaerobi e <i>Staphylococcus</i> ed alcuni batteri enterici Gram-negativi
Fluorochinoloni	2,5-5 mg/kg PO ogni 24 ore, a seconda del tipo	Antimicrobici	Problemi gastroenterici, danneggiamento della cartilagine, degenerazione retinica	Buono spettro d'azione nei confronti di <i>Staphylococcus</i> e batteri enterici Gram-negativi; enrofloxacin: non superare 5 mg/kg/die nel gatto
Cefotetan	30 mg/kg SC ogni 12 ore o 30 mg/kg IV ogni 8 ore	Antimicrobico	Diarrea	Cefalosporina di seconda generazione; buono spettro d'azione nei confronti di anaerobi, <i>Staphylococcus</i> e batteri enterici Gram-negativi
Metronidazolo	7,5 mg/kg PO o IV ogni 12 ore; somministrare la dose IV nell'arco di 30-60 minuti	Antimicrobico; diminuire i livelli di ammoniaca	Letargia, debolezza, anoressia, atassia in caso di dose eccessiva	Evitare i dosaggi più elevati nell'insufficienza epatica
Neomicina	20 mg/kg PO ogni 8-12 ore	Diminuire i livelli di ammoniaca	Diarrea, raramente ototossicità e nefrotossicità	Evitare in presenza di disordini neuromuscolari e compromissione della mucosa intestinale
Lattulosio	0,5 mg/kg PO ogni 8-12 ore	Diminuire i livelli di ammoniaca	Diarrea	Titolare il dosaggio per controllare i segni clinici, ma ridurre al minimo la diarrea

(23,4% degli isolati; 32 su 137), *Enterococcus* spp. (13,9%; 19 su 137), *Clostridium* spp. (5,1%; 7 su 137) e *Staphylococcus* coagulasi-positivi (4,4%; 6 su 137). Tuttavia, non tutti i campioni sono stati destinati alla coltura in condizioni di anaerobiosi, per cui l'occorrenza di anaerobi come *Clostridium* è stata probabilmente sottostimata.

Gli agenti antimicrobici nei confronti dei quali *E. coli* ha presentato una suscettibilità superiore all'80% presso il Veterinary Medical Teaching Hospital nel 2001 sono stati l'amoxicillina-acido clavulanico, i fluorochinoloni e le cefalosporine (cefotetan, cefoxitina e cefazolina). Più del 95% degli isolati di stafilococchi coagulasi-positivi erano suscettibili ad amoxicillina-acido clavulanico, fluorochinoloni o cefazolina. Penicillina, ampicillina ed amoxicillina hanno presentato una buona attività nei confronti di *Enterococcus* e *Clostridium* spp. Tutti questi agenti antimicrobici vanno incontro ad eliminazione renale e sono generalmente ben tollerati. Gli effetti collaterali delle β -lattamine e dei fluorochinoloni sono tipicamente di natura gastroenterica (anoressia, vomito, diarrea). L'uso delle β -lattamine è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota ai farmaci correlati. I fluorochinoloni sono controindicati nei cani in accrescimento e non vanno utilizzati a dosi elevate nei gatti (ad es., > 5 mg/kg/die per l'enrofloxacin), perché esiste la possibilità di una degenerazione retinica acuta.⁷⁸ La durata ottimale della terapia per le infezioni batteriche epatobiliari non è stata stabilita, ma generalmente si raccomandano 2-4 settimane, con cicli fino a 3-6 mesi nel caso della colangioepatite suppurativa.⁷⁹

Encefalopatia epatica

Il metronidazolo assicura un'eccellente copertura anaerobica ed il suo impiego è indicato nei pazienti in cui le colture di bile o fegato risultano positive per gli anaerobi. Il farmaco è anche indicato per il trattamento dell'encefalopatia epatica, grazie al suo effetto inibitorio sugli anaerobi produttori di ammoniaca nel colon. Tuttavia, in questo senso può non essere efficace quanto la neomicina, almeno nell'uomo.⁸⁰ Inoltre, altri farmaci possono essere meglio tollerati, in particolare dai gatti. A dosi elevate o in caso di sovradosaggio, il metronidazolo nel cane può causare atassia cerebellare o vestibolare ed altri segni neurologici che possono simulare l'encefalopatia.⁸¹ Le alternative al metronidazolo sono rappresentate dalla clindamicina e dall'amoxicillina-acido clavulanico per le infezioni da anaerobi e dal lattulosio, con o senza neomicina, per l'encefalopatia.

Nei cani e nei gatti, il metronidazolo può causare letargia, debolezza e problemi gastroenterici (in particolare anoressia). Nell'uomo è stata anche descritta una neutropenia.⁸² Il metronidazolo non va utilizzato durante la gravidanza e la lattazione. Quando il farmaco viene somministrato per via endovenosa, la dose va infusa nell'arco di 30-60 minuti per evitare la comparsa di dolore nel punto di infusione, che è stato descritto nell'uomo. Il metronidazolo viene eliminato dal fegato e, nei pazienti umani con insufficienza epatica significativa, si suggerisce una riduzione del dosaggio del 25-50% rispetto ai valori standard.⁸³

Sono disponibili compresse (250 e 500 mg), capsule (375 mg) e prodotti iniettabili (500 mg/100 ml).

La neomicina è un antibiotico aminoglicosidico scarsamente assorbito ed attivo localmente nel colon. Riduce la produzione di ammoniaca inibendo la degradazione della glutamina da parte degli enterociti per rilasciare ammoniaca.⁸⁴ L'uso dell'ammoniaca è indicato in presenza di prove cliniche dell'esistenza di un'encefalopatia epatica o di uno *shunt* portosistemico.

Gli effetti collaterali della neomicina sono rappresentati da diarrea e mancanza di collaborazione da parte del paziente a causa del suo sapore amaro. In rari casi, in seguito all'impiego per via orale sono state segnalate ototossicità e nefrotossicità; la somministrazione sistemica non va utilizzata e la neomicina va evitata nei pazienti con compromissione della mucosa intestinale. Un'ulteriore controindicazione è la gravidanza. Gli aminoglicosidi in generale vanno utilizzati con cautela nei pazienti con disturbi neuromuscolari (ad es., *myasthenia gravis*) a causa della loro attività di blocco neuromuscolare. La neomicina è disponibile sotto forma di liquido da assumere per via orale (200 mg/ml).

Antimicrobici da evitare nelle epatopatie croniche

Le tetracicline portano ad aumenti dose-dipendenti della deposizione di lipidi epatici in molte specie animali, compreso il cane ed il gatto.^{85,86} L'accumulo di trigliceridi nel cane deriva dall'inibizione da parte delle tetracicline della β -ossidazione mitocondriale dei grassi.⁸⁵ Di conseguenza, le tetracicline sono di solito da evitare nelle affezioni epatobiliari. Non è chiaro se la doxiciclina comporti lo stesso rischio; non sono stati segnalati casi di steatosi con questo farmaco.

Nel cane, i sulfamidici sono epatotossine idiosincrasiche. Questi farmaci generano dei metaboliti reattivi che possono determinare un'ulteriore deplezione del glutathione nei pazienti con epatopatia sottostante e quindi non vanno utilizzati nei cani con malattie del fegato.⁸⁷ Anche il cloramfenicolo è da evitare. L'insufficienza epatica porta ad un calo della sua *clearance* e richiede significative riduzioni del dosaggio nell'uomo per prevenire gli effetti collaterali.⁸³

PARAMETRI DI MONITORAGGIO

Poiché nel cane e nel gatto con affezioni epatobiliari non sono state condotte prove terapeutiche controllate, le raccomandazioni relative al monitoraggio ottimale dei pazienti durante il trattamento con i farmaci appena citati sono necessariamente empiriche. Va sottolineato che l'uso razionale della maggior parte di queste terapie deve essere basato su informazioni derivanti dall'esame istologico del fegato, servendosi di campioni prelevati mediante biopsia con ago sotto guida ecografica, biopsia laparoscopica o biopsia a cuneo in corso di laparotomia. Il modo migliore per monitorare la risposta alla terapia è il *follow-up* dei quadri biotipici, come si effettua nell'uomo. A tal fine, è possibile ricorrere al prelievo mediante ago di campioni biotipici sotto guida ecografica, che ha un costo ragionevole-

le e riduce al minimo il tempo necessario per la guarigione. I risultati delle biopsie ripetute, insieme al quadro clinico ed ai parametri biochimici, forniscono informazioni ottimali per la regolazione della terapia.

Lo status clinico va monitorato basandosi sui seguenti parametri anamnestici: appetito, atteggiamento generale, frequenza del vomito, caratteri delle feci (diarrea, melena, costipazione), grado di polidipsia, episodi di minzione in luoghi impropri, mobilità e comportamenti anormali. L'esame clinico deve prendere in considerazione in particolare il colore delle mucose (pallore, iniezione, ittero), i segni di ecchimosi o petecchie, lo stato di idratazione (particolarmente importante nei pazienti trattati con diuretici), la palpazione dei margini del fegato (per rilevare ingrossamenti, noduli o dolore) dell'addome (dove si può riscontrare un'ascite) e degli arti e del ventre (alla ricerca di un edema periferico; particolarmente importante durante la fluidoterapia), nonché l'esame rettale per rilevare le tracce di melena. Inoltre, la valutazione del peso corporeo, della massa muscolare e del punteggio di condizione corporea,⁸⁸ nonché le misurazioni del giro vita addominale possono permettere di stabilire se l'aumento o la perdita di peso siano dovuti a modificazioni dell'ascite o della condizione corporea.

Le indagini ematochimiche devono comprendere l'esecuzione dell'esame emocromocitometrico completo per valutare la presenza di eventuali segni di anemia (che, se di entità superiore a "lieve", possono suggerire un sanguinamento gastroenterico), trombocitopenia (che può indicare sanguinamento gastroenterico, coagulazione intravasale disseminata o reazione da farmaci) o leucocitosi con spostamento a sinistra o modificazioni tossiche (che possono essere dovute ad un'infezione batterica secondaria). La valutazione biochimica deve comprendere le misurazioni dei livelli sierici di albumina, bilirubina, potassio (in particolare nei gatti inappetenti o nei cani trattati con diuretici), ALT, fosfatasi alcalina, γ -glutamyltransferasi, azotemia e glicemia (specialmente nei pazienti trattati con glucocorticoidi). Inoltre, è possibile seguire a lungo termine l'andamento della funzionalità epatica attraverso la determinazione degli acidi biliari sierici. A causa dell'induzione enzimatica, la fosfatasi alcalina è un indicatore inaffidabile della progressione della malattia nei cani trattati con glucocorticoidi. Invece, i risultati della determinazione dei livelli di albumina, bilirubina ed acidi biliari restano utili.

TERAPIA DI SUPPORTO

Encefalopatia epatica

Considerazioni terapeutiche

I fattori che aggravano l'encefalopatia epatica sono i pasti ad elevato contenuto di proteine, le emorragie gastroenteriche, la costipazione, la disidratazione o l'iperazotemia (la diffusione di elevati livelli di azotemia dal plasma all'intestino porta alla generazione di ammoniaca secondaria), ipoglicemia, alcalosi, ipokalemia, infezioni e trasfusioni di sangue (il sangue conservato contiene elevate concentrazioni di ammoniaca).⁸⁹

Le fonti di ammoniaca possono essere regolate attraverso la fluidoterapia endovenosa, il digiuno ed il controllo del sanguinamento gastroenterico. In presenza di segni neurologici manifesti sono indicati i clismi, con fluidi isotonici riscaldati (5-10 ml/kg), lattulosio al 20% o una soluzione di polivinilpirrolidone iodio (diluata 1:10).⁸⁹ Inoltre, è necessario avviare la somministrazione di lattulosio per via orale.

Il lattulosio è un disaccaride non assorbibile che viene scisso dai batteri del colon in acidi organici. Determina l'acidificazione dell'intestino in modo da provocare l'intrappolamento ionico dell'ammoniaca sotto forma di NH_4^+ , agisce da purgante osmotico ed assicura una fonte energetica non azotata per i batteri enterici.⁹⁰ Il lattulosio è molto efficace per l'encefalopatia nell'uomo;⁹¹ gli animali spesso lo tollerano meglio della neomicina o del metronidazolo.

Nell'encefalopatia epatica acuta è spesso necessario il controllo delle crisi convulsive (Tab. 4). Tuttavia, le benzodiazepine sono potenzialmente in grado di aggravare l'encefalopatia stessa,⁹² e il fenobarbital può essere epatotossico⁹³ (anche se questo effetto non è stato descritto con il dosaggio a breve termine). Inoltre, sia le benzodiazepine che il fenobarbital sono metabolizzate dal fegato e mostrano una riduzione della *clearance* nell'insufficienza

epatica, almeno nell'uomo. Quindi, se questi agenti vengono utilizzati per il trattamento acuto delle crisi convulsive associate all'insufficienza epatica, sono indicati dosaggi più bassi per evitare un'ipersedazione (ad es., nell'uomo è stato raccomandato l'impiego di dosaggi pari al 10-25% di quelli standard).⁹⁴ Né il fenobarbital né le benzodiazepine vanno impiegate per il mantenimento del controllo delle crisi convulsive in queste situazioni. Invece, è da preferire il bromuro, che non è legato alle proteine, non viene metabolizzato e non risulta essere epatotossico.⁹⁵ Questo agente può essere somministrato come dose di attacco ai pazienti con epilessia ed epatopatia associata a fenobarbital per consentire la rapida sospensione della somministrazione di quest'ultimo.⁹⁵ Il bromuro è controindicato nei soggetti con significativa compromissione renale. I suoi livelli sierici vengono abbassati dalle diete ad elevato contenuto di cloro, dai diuretici come la furosemide (che compromette il riassorbimento tubulare renale del bromuro) e dai fluidi IV contenenti cloro.⁹⁶ Il propofolo rappresenta un'opzione aggiuntiva per il controllo delle crisi convulsive intrattabili nell'insufficienza epatica. Questo agente, utilizzato a dosaggi subanestetici, riduce la pressione intracranica nei pazienti umani con insufficienza epatica fulminante.⁹⁷ È anche dotato di proprietà anticonvulsivanti ed ha ridotto la gravità delle crisi

Tabella 4
Anticonvulsivanti per il trattamento delle crisi convulsive encefalopatiche

Farmaco	Dosaggio	Impiego	Effetti collaterali	Note
Fenobarbital	Dose di attacco: 3-15 mg/kg IV o IM per il controllo delle crisi convulsive acute	Anticonvulsivante	Depressione, sedazione, atassia, poliuria/polidipsia	Il dosaggio elencato corrisponde al 10-25 % di quello standard, per evitare un'ipersedazione; il farmaco non è raccomandato per il mantenimento del controllo delle crisi convulsive
Midazolam	0,1-0,5 mg/kg IV per il controllo delle crisi convulsive acute	Anticonvulsivante	Ipersedazione, depressione respiratoria	Il dosaggio elencato è il 10-25 % di quello standard per evitare un'ipersedazione; può esacerbare l'encefalopatia
Bromuro di potassio	Dose di attacco: 400-600 mg/kg PO (può essere suddiviso nell'arco di 1-2 giorni); mantenimento: 50-80 mg/kg/die PO	Anticonvulsivante	Depressione, sedazione, atassia, poliuria/polidipsia, problemi gastroenterici	Evitare in caso di significativa compromissione renale; la furosemide abbassa i livelli di bromuro
Bromuro di sodio	42-68 mg/kg/die PO per il mantenimento	Anticonvulsivante	Depressione, sedazione, atassia, poliuria/polidipsia, meno problemi gastroenterici del bromuro di potassio	I dosaggi di mantenimento si possono somministrare IV; evitare in presenza di una significativa compromissione renale; la furosemide abbassa i livelli di bromuro
Propofolo	Bolo: 1,0-2,0 mg/kg IV; velocità di infusione costante (CRI): 0,6-0,8 mg/kg/ora IV	Anticonvulsivante; riduce la pressione intracranica	Apnea, ipotensione, ipotermia	Somministrare la dose in bolo lentamente (nell'arco di 20-60 secondi) per evitare l'apnea; titolare la CRI sino ad effetto; richiede uno stretto monitoraggio

CRI = velocità di infusione costante.

convulsive dopo legatura di *shunt* portosistemico nel cane e nel gatto.⁹⁸

Nei pazienti con encefalopatia, la risposta clinica ed i risultati dei test di misurazione dei livelli ematici di ammoniaca (se disponibili) possono contribuire a monitorare la risposta iniziale al lattulosio, al metronidazolo ed alla neomicina. Non ci si deve aspettare che i livelli degli acidi biliari si normalizzino inizialmente, anche con un adeguato controllo dei segni neurologici, perché la terapia acuta è volta a contrastare l'ammoniogenesi e non a determinare una risoluzione immediata della disfunzione epatica sottostante.

Ascite

Considerazioni terapeutiche

In presenza di ascite, i farmaci con attività mineralcorticoide, come il prednisone ed il prednisolone, sono da evitare per ridurre al minimo la ritenzione di sodio. Se per il trattamento del disordine epatico primario in presenza di ascite sono necessari i glucocorticoidi, è possibile effettuare una sostituzione con il desametasone a circa 1/7 del dosaggio del prednisone.

Insieme alla restrizione dei livelli di sodio nella dieta, è anche richiesta la somministrazione di diuretici come lo spironolattone, la furosemide o l'associazione spironolattone-idroclorotiazide (Tab. 5). Lo spironolattone è un antagonista dell'aldosterone meno potente della furosemide, ma dotato di minori effetti collaterali (minore disidratazione, minore ipokalemia ed ipovolemia). La furosemide è un diuretico dell'ansa e può essere somministrata in aggiunta allo spironolattone. Va utilizzata so-

lo a basse dosi (ad es., 0,5-1,0 mg/kg PO *sid* o *bid* per non più di 3-5 giorni) per evitare gli effetti collaterali. I pazienti trattati con furosemide devono essere monitorati per rilevare la comparsa di ipokalemia, ipomagnesemia ed iperazotemia, nonché dei segni clinici di disidratazione e debolezza. La furosemide può anche indurre un'alcalosi metabolica, che può aggravare l'encefalopatia epatica. Alcuni pazienti rispondono meglio al mantenimento con spironolattone associato a brevi trattamenti pulsanti (per 2 o 3 giorni) di furosemide solo in caso di necessità. Un'altra opzione è rappresentata dall'associazione spironolattone-idroclorotiazide (disponibile in combinazione come prodotto per uso umano), che ha una potenza intermedia fra quella dello spironolattone e quella della furosemide ed ha minori probabilità di quest'ultima di causare un'ipokalemia. Questa combinazione può consentire di fare a meno della furosemide ed evitare gli effetti collaterali che la accompagnano.

Nell'ascite, i parametri da monitorare sono il peso corporeo, l'idratazione e, molto importante, il girovita addominale. Questo può essere determinato con un metro a nastro a livello della seconda vertebra lombare. Quando l'ascite è tesa o refrattaria al trattamento medico o quando esiste una compromissione respiratoria si deve ricorrere alla paracentesi addominale terapeutica. Si deve togliere soltanto il fluido sufficiente a mettere maggiormente a suo agio l'animale, perché un'eccessiva rimozione di liquidi può portare ad ipovolemia perché i fluidi corporei si spostano per ritornare in addome. Se si desidera ottenere l'eliminazione di un imponente volume di fluidi, la concomitante somministrazione di colloidali come il plasma o l'idrossietilamido (10 ml/kg IV nell'arco di 2-3 ore) può servire a prevenire l'ipovolemia di ritorno.

Tabella 5
Procoagulanti, diuretici e protettori gastrointestinali

Farmaco	Dosaggio	Impiego	Effetti collaterali	Note
Vitamina K ₁	1,0-1,5 mg/kg PO o SC ogni 12 ore per 3 dosi, poi quotidianamente per 3-5 giorni	Replezione della vitamina K ₁ nella coagulopatia colestatica	Rischio di anafilassi con l'uso IV	È improbabile che risolva completamente la coagulopatia senza la somministrazione di plasma
Plasma fresco congelato	10-20 ml/kg/die nell'arco di 2-3 ore prima della biopsia	Apporta fattori di coagulazione, colloidali	Sovraccarico volumetrico; orticaria, se l'unità è contaminata da eritrociti	
Spironolattone-idroclorotiazide	1 mg/kg di ciascun componente ogni 12 ore	Diuretici per l'ascite	Disidratazione; debolezza	Minori probabilità di causare ipokalemia rispetto alla furosemide; più potente dello spironolattone da solo
Famotidina	0,5-1,0 mg/kg PO, SC o IV ogni 12-24 ore	Bloccante H ₂	Ipotensione in caso di rapido bolo IV	Somministrare IV nell'arco di 5 minuti; diluire 1:5 con un diluente per farmaci; assenza di significative interazioni farmacologiche
Sucralfato	0,25-1,0 g PO ogni 8 ore	Protettore gastroenterico	Sapore gessoso	Interferisce con l'assorbimento di molti farmaci somministrati per via orale

Coagulopatie

Considerazioni terapeutiche

Un'epatopatia significativa può esitare in una coagulopatia attraverso la compromissione della produzione dei fattori della coagulazione e dell'antitrombina III, nonché del malassorbimento della vitamina K secondario a colestasi.⁹⁹ Inoltre, i pazienti anoressici possono presentare una riduzione dell'assunzione della vitamina K con la dieta. La prevalenza dei valori anormali delle prove della coagulazione può arrivare fino al 66% dei cani ed all'80% dei gatti con affezioni epatobiliari.^{99,100}

Indicazioni per l'integrazione con vitamina K₁

Poiché il malassorbimento della vitamina K può essere dovuto a colestasi prolungata,⁹⁹ nei pazienti con colestasi o ittero si deve prendere in considerazione l'integrazione con questa vitamina, specialmente prima di attuare procedure invasive come la biopsia epatica.⁷⁹ Occorre effettuare un'integrazione con vitamina K₁ ogni volta che il tempo di protrombina o quello di tromboplastina parziale attivata risulta prolungato in misura superiore al 30%, anche se la determinazione dei livelli di PIVKA (proteina indotta dall'assenza o antagonismo della vitamina K) è più sensibile e consente di prevedere meglio i sanguinamenti.¹⁰¹ È possibile che l'integrazione con vitamina K₁ non risolva necessariamente le tendenze all'emorragia e si raccomanda anche la somministrazione di plasma fresco congelato. La vitamina K₁ non va iniettata per via endovenosa perché esiste il rischio di anafilassi.

Indicazioni per la terapia con componenti ematiche

Il plasma fresco o fresco congelato apporta fattori della coagulazione e va preso in considerazione in tutti i pazienti con coagulazione intravasale disseminata o emorragia attiva. La somministrazione di plasma viene raccomandata anche prima della biopsia epatica se il tempo di protrombina o quello di tromboplastina parziale attivata sono prolungati.

Prima della biopsia epatica è necessario verificare anche il conteggio piastrinico, perché la trombocitopenia è il più forte fattore di previsione di emorragia significativa durante una biopsia epatica nel cane e nel gatto.¹⁰² Se i conteggi piastrinici sono inferiori a 50.000/ μ l, si deve somministrare del plasma ricco di piastrine (6-10 ml/kg) o piastrine concentrate (1 U/10 kg).

Il controllo della coagulopatia può anche servire a prevenire l'emorragia gastroenterica, che altrimenti potrebbe esacerbare l'encefalopatia epatica. Il sangue fresco intero apporta eritrociti in aggiunta ai fattori della coagulazione ed è più appropriato in presenza di anemia o di emorragia significativa. Il sangue intero conservato o le emazie concentrate sono da evitare perché la conservazione del sangue genera ammoniaca¹⁰³ e la somministrazione di un'imponente quantità di quest'ultima può scatenare l'encefalopatia.

Ulcerazione gastroenterica

Considerazioni terapeutiche

L'epatopatia è un comune fattore predisponente per l'ulcerazione gastroenterica.¹⁰⁴ I meccanismi ipotizzati comprendono la compromissione del flusso ematico a livello della mucosa, secondaria a disidratazione ed ipertensione portale, la riduzione della clearance epatica dell'istamina e dei frammenti attivi di gastrina, la compromissione della produzione di mucina e la stimolazione della secrezione acida dello stomaco da parte degli acidi biliari.

Indicazioni per i bloccanti H₂

Le indicazioni empiriche per la somministrazione degli agenti di blocco dei recettori H₂ nei pazienti con affezioni epatobiliari sono la nausea, l'inappetenza, la melena e il riscontro biochimico di un'emorragia gastroenterica (anemia microcitica o rigenerativa con paniproteinemica, o aumento dell'azotemia senza incremento dei livelli di creatinina). Gli agenti di blocco H₂ devono anche essere impiegati in caso di encefalopatia epatica perché un sanguinamento occulto può portare ad un incremento dei livelli di azotemia. Le possibili opzioni sono rappresentate da famotidina o ranitidina. La cimetidina e l'omeprazolo non sono consigliati a causa dell'inibizione del citocromo P450 e delle potenziali interazioni fra farmaci.¹⁰⁵

Indicazioni per il sucralfato

Il sucralfato può favorire la guarigione delle ulcere nei pazienti con compromissione della perfusione ematica della mucosa ed è necessario in presenza di nausea, inappetenza, emorragia gastroenterica o encefalopatia epatica. Bisogna fare attenzione ad utilizzarlo in combinazione con altri farmaci, perché si lega a molti agenti come le tetracicline, i fluorochinoloni e la digossina, e ne previene l'assorbimento.¹⁰⁵

Bibliografia

1. Cohn LA: Glucocorticoids as immunosuppressive agents. *Semin Vet Med Surg* 12:150-156, 1997.
2. Heneghan MA, McFarlane IG: Current and novel immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 35:7-13, 2002.
3. Strombeck OR, Miller LM, Harrold D: Effects of corticosteroid treatment on survival time in dogs with chronic hepatitis: 151 cases (1977-1985). *JAVMA* 193:1109-1113, 1988.
4. Schalm SW, Sammerskill WHJ, Go WHJ: Prednisone for chronic active liver disease: Pharmacokinetics including conversion to prednisolone. *Gastroenterology* 72:910-913, 1977.
5. Feldman F.C, Nelson RW: Glucocorticoid therapy, in *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 323-337.
6. Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P: Antineoplastic agents, in *Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 9. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 1233-1287.
7. Takenami T, Sakaguchi K, Nishimura M, et al: Therapeutic effects of azathioprine in combination with low-dose prednisolone in patients with intractable autoimmune hepatitis type 1. *Acta Med Okayama* 55: 341-347, 2001.
8. Beale KM: Azathioprine for treatment of immune-mediated diseases of dogs and cats. *JAVMA* 192:1316-1318, 1988.

9. Beale KM, Altman D, Clemmons RR, et al: Systemic toxicosis associated with azathioprine administration in domestic cats. *Am J Vet Res* 53:1236-1240, 1992.
10. Foster AP, Shaw SE, Duley JA, et al: Demonstration of thiopurine methyltransferase activity in the erythrocytes of cats. *J Vet Intern Med* 14:552-554, 2000.
11. Chojkier M, Brenner DA: Therapeutic strategies for hepatic fibrosis. *Hepatology* 8:176-182, 1989.
12. Brenner DA, Alcorn JM: Therapy for hepatic fibrosis. *Semin Liver Dis* 10:75-83, 1990.
13. Rennard SI, Bitterman PB, Ozaki T, et al: Colchicine suppresses the release of fibroblast growth factors from alveolar macrophages in vitro. *Am Rev Respir Dis* 137:181-185, 1988.
14. Rojkind M, Kershenovich D: The extracellular matrix, fibrosis and cirrhosis, in Arias IM, Frenkel M, Wilson JHP (eds): *The Liver*, vol 6. New York, Elsevier, 1987, pp 302-333.
15. Das D, Pemberton PW, Burrows PC, et al: Amioxidant properties of colchicine in acute carbon tetrachloride induced rat liver injury and its role in the resolution of established cirrhosis. *Biochim Biophys Acta* 1502:351-362, 2000.
16. Miller LC, Kaplan MM: Serum interleukin-2 and tumor necrosis factor-alpha in primary biliary cirrhosis: Decrease by colchicine and relationship to HLA-DR4. *Am J Gastroenterol* 87:465-470, 1992.
17. Molad Y: Update on colchicine and its mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep* 4:252-256, 2002.
18. Rutgers HC, Haywood S, Batt RM: Colchicine treatment in a dog with hepatoportal fibrosis. *J Small Anim Pract* 31:97-101, 1990.
19. Boer JJ, Nelso RW, Long GG: Colchicine therapy for hepatic fibrosis in a dog. *JAVMA* 185:303-305, 1984.
20. Insel PA: Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, in Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed 9. New York, McGraw-Hill, 1996, pp 617-657.
21. Leveille CR, Arias IM: Pathophysiology and pharmacologic modulation of hepatic fibrosis. *J Vet Intern Med* 7:73-84, 1993.
22. Camps J, Bargallo T, Gimenez A, et al: Relationship between hepatic lipid peroxidation and fibrogenesis in carbon tetrachloride-treated rats: Effect of zinc administration. *Clin Sci (Colch)* 83:695-700, 1992.
23. Cabre M, Camps J, Ferre N, et al: The antioxidant and hepatoprotective effects of zinc are related to hepatic cytochrome P450 depression and metallothionein induction in rats with experimental cirrhosis. *Int J Vitam Nutr Res* 71:229-236, 2001.
24. Weismann K, Christensen E, Dreyer V: Zinc supplementation in alcoholic liver cirrhosis: A double-blind clinical trial. *Acta Med Scand* 205:361-366, 1979.
25. Yoshida Y, Higaki T, Nouse K, et al: Effects of zinc deficiency/zinc supplementation on ammonia metabolism in patients with decompensated liver cirrhosis. *Acta Med Okayama* 55:349-355, 2001.
26. Brewer GJ, Dick RD, Schall W, et al: Use of zinc acetate to treat copper toxicosis in dogs. *JAVMA* 201:564-568, 1992.
27. Weiner FR, Czaja MJ, Jefferson DM, et al: The effects of dexamethasone on in vitro collagen gene expression. *J Biol Chem* 262:6955-6958, 1987.
28. Brewer GJ: Practical recommendations and new therapies for Wilson's disease. *Drugs* 50:240-249, 1995.
29. Uitto J, Tan EML, Ryhanen L: Inhibition of collagen accumulation in fibrotic processes: Review of pharmacologic agents and new approaches with amino acids and their analogues. *J Invest Dermatol* 79:113s-120s, 1982.
30. Lipsky PE: Mechanisms of action of slow-acting drugs in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 7:S177-S180, 1989.
31. Center SA: Chronic liver diseases, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 705-765.
32. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V: Wilson's disease: An update, with emphasis on new approaches to treatment. *Dig Dis* 7:178-193, 1989.
33. Kaplan MM: Medical treatment of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 9:138-142, 1989.
34. Twedt DC, Sternlieb I, Gilbertson SR: Clinical, morphological and chemical studies on copper toxicosis of Bedlington terriers. *JAVMA* 175:269-275, 1979.
35. Sternlieb I: Copper and zinc, in Arias IM, Jakoby WB, Popper H, et al (eds): *The Liver: Biology and Pathobiology*. New York, Raven, 1988, pp 525-533.
36. Chvapil M, Ryan JN, Elias SL, et al: Protective effect of zinc on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Exp Mol Pathol* 19:186-196, 1973.
37. Brewer GJ: Zinc acetate for treatment of: Wilson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2:1473-1477, 2001.
38. Gatzert M, Pausch J: Treatment of cholestatic liver diseases. *Med Klin* 97:152-159, 2002.
39. Stiehl A, Benz C, Sauer P: Mechanism of hepatoprotective action of bile salts in liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 28:195-209, 1999.
40. Yanaura S, Ishikawa S: Choleretic properties of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid in dogs. *Jpn J Pharmacol* 28:583-589, 1978.
41. Szalay F: Treatment of primary biliary cirrhosis. *J Physiol Paris* 95:407-412, 2001.
42. Boberg KM, Schrupf E: Treatment of cholestatic liver diseases with ursodeoxycholic acid. *Tidsskr Nor Laegeforen* 117:3370-3373, 1997.
43. Bellentani S, Podda M, Tiribelli C, et al: Ursodiol in the long-term management of chronic hepatitis: A double-blind multicenter clinical trial. *J Hepatol* 19:459-464, 1993.
44. Meyer DJ, Thompson MB, Senior DF: Use of ursodeoxycholic acids in a dog with chronic hepatitis: Effects on serum hepatic tests and endogenous bile acid composition. *J Vet Intern Med* 11:195-197, 1997.
45. Day DC, Meyer DJ, Johnson SE, et al: Evaluation of total serum bile acids concentration and bile acid profiles in healthy cats after oral administration of ursodeoxycholic acid. *Am J Vet Res* 55:1474-1478, 1994.
46. Nicholson BT, Center SA, Randolph JE, et al: Effects of oral ursodeoxycholic acid in healthy cats on clinicopathological parameters, serum bile acids and light microscopic and ultrastructural features of the liver. *Res Vet Sci* 61:258-262, 1996.
47. Leuschner U: Cholestasis: Drug therapy Schweiz Rundsch Med Prax 87:1532-1536, 1998.
48. Twedt D, Sokol RJ, Devereaux MW, et al: Vitamin E protects against oxidative damage of bile acids in isolated hepatocytes [abstract]. *Proc 16th ACVIM Forum*:705, 1998.
49. Andreone P, Fiorino S, Cusaro C, et al: Vitamin E as treatment for chronic hepatitis B: Results of a randomized controlled pilot trial. *Antiviral Res* 49:75-81, 2001.
50. Sokol RJ, Twedt D, McKim JM, et al: Oxidant injury to hepatic mitochondria in patients with Wilson's disease and Bedlington terriers with copper toxicosis. *Gastroenterology* 107:1788-1798, 1994.
51. Floreani A, Baragiotta A, Martinez D, et al: Plasma antioxidant levels in chronic cholestatic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 14:353-358, 2000.
52. Phillips JR, Angulo P, Petterson TK, et al: Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 96:2745-2750, 2001.
53. Rolfe DS, Twedt DC: Copper-associated hepatopathies in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:399-417, 1995.
54. Osman E, Owen JS, Burroughs AK: Review article: S-Adenosyl-L-methionine-A new therapeutic agent in liver disease? *Aliment Pharmacol Ther* 7:21-28, 1993.
55. Angelico M, Gandin C, Nistri A, et al: Oral S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) administration enhances bile salt conjugation with taurine in patients with liver cirrhosis. *Scand J Clin Lab Invest* 54:459-464, 1994.
56. Higaki I, Matsui-Yuasa I, Hirohashi K, et al: The role of polyamines in growth factor induced DNA synthesis in cultured rat hepatocytes. *Hepatogastroenterology* 46(27): 1874-1879, 1999.
57. Lieber C: S-Adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: Implications for early intervention in human beings. *Alcohol* 27:173-177, 2002.
58. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al: S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 30:1081-1089, 1999.
59. Rambaldi A, Gluud C: S-Adenosyl-L-methionine for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002235, 2001.
60. Center SA: S-Adenosyl-methionine (SAM-e): An antioxidant and anti-inflammatory nutraceutical. *Proc 18th ACVIM Forum*:550-552, 2000.
61. Center SA, Warner K, Hoffmann WE, et al: Influence of S-adenosyl-methionine (SAM-e) on metabolic and morphologic hepatocellular features induced by chronic glucocorticoid administration in dogs [abstract]. *Proc 17th ACVIM Forum*: 719, 1999.
62. Wallace KP, Center SA, Hickford FH, et al: S-Adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of acetaminophen toxicity in a dog. *JAAHA* 38:246-254, 2002.
63. Iruela LM, Minguez L, Merino J, et al: Toxic interaction of S-adenosyl-methionine and clomipramine. *Am J Psychiatr* 150:522, 1993.
64. Luper S: A review of plants used in the treatment of liver disease: Part 1. *Altern Med Rev* 3:410-421, 1998.
65. Dehmow C, Murawski N, de Groot H: Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci* 58:1591-1600, 1996.
66. Flora K, Hahn M, Rosen H, et al: Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 93:139-143, 1998.
67. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, et al: Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 32:897-900, 2000.

68. Desplaces A, Choppin J, Vogel G, Trost W: The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung* 25:89-96, 1975.
69. Selimoglu MA, Aydogdu S, Yagci RV, et al: Plasma and liver carnitine status of children with chronic liver disease and cirrhosis. *Pediatr Int* 43:391-395, 2001.
70. O'Connor JE, Costell M: New roles of carnitine metabolism in ammonia cytotoxicity. *Adv Exp Med Biol* 272:183-195, 1990.
71. Center SA: Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. *J Nutr* 128(12 suppl):2733S-2746S, 1998.
72. Jacobs G, Cornelius L, Keene B, et al: Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic hepatic lipidosis and in healthy cats. *Am J Vet Res* 51:1349-1351, 1990.
73. Howard D, Thompson DP: Taurine: An essential amino acid to prevent cholestasis in neonates? *Ann Pharmacother* 26:1390-1392, 1992.
74. Timbrell JA, Seabra V, Waterfield CJ: The in vivo and in vitro protective properties of taurine. *Gen Pharmacol* 26:453-462, 1995.
75. Farinon AM, Grande M, Torquati A, et al: Multivariate analysis for predicting the presence of bacteria in bile in patients with acute cholecystitis. *Eur J Surg* 159:531-534, 1993.
76. Brody LA, Brown KT, Getrajdman GI, et al: Clinical factors associated with positive bile cultures during primary percutaneous biliary drainage. *J Vasc Interv Radiol* 9:572-578, 1998.
77. Wayne PH, Whelan Jr JG: Susceptibility testing of biliary bacteria obtained before bile duct manipulation. *Am J Roentgenol* 149:1185-1188, 1983.
78. Gelatt KN, van der Woerd A, Ketring KL, et al: Enrofloxacin-associated retinal degeneration in cats. *Vet Ophthalmol* 4:99-106, 2001.
79. Center SA: Diseases of the gall bladder and biliary tree, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, Williams DA (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*. Philadelphia, WB Saunders, 1996, pp 860-888.
80. Alexander T, Thomas K, Cherian AM: Effect of the three antibacterial drugs in lowering blood and stool ammonia production in hepatic encephalopathy. *Indian J Med Res* 96:292-296, 1992.
81. Dow SW, LeCouteur RA, Poss ML, Beadleston D: Central nervous system toxicosis associated with metronidazole treatment of dogs: five cases (1984-1987). *JAVMA* 195:365-368, 1989.
82. Smilack JD, Wilson WR, Cockerill FR: Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 66:1270-1280, 1991.
83. Tschida SJ, Vance-Bryan K, Zaske DE: Anti-infective agents and hepatic disease. *Med Clin North Am* 79:895-917, 1995.
84. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, et al: Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 368:125-134, 1994.
85. Amacher DE, Martin BA: Tetracycline-induced steatosis in primary canine hepatocyte cultures. *Fundam Appl Toxicol* 40:256-263, 1997.
86. Kaufman AG, Greene CE: Increased alanine transaminase activity associated with tetracycline administration in a cat. *JAVMA* 202:628-630, 1993.
87. Trepanier LA: Delayed hypersensitivity reactions to sulfonamides: Syndromes, pathogenesis and management. *Vet Dermatol* 10:241-248, 1999.
88. Hand MS, Thatcher CD, Remillard RE: Small animal clinical nutrition. An iterative process, in Hand MS, Thatcher CD, Remillard RE (eds): *Small Animal Clinical Nutrition*, ed 4. Topeka, KS, Mark Morris Institute, 2000, pp 4-5.
89. Taboada J, Dimski DS: Hepatic encephalopathy: Clinical signs, pathogenesis, and treatment. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 25:337-355, 1995.
90. Weber Jr FL: Effects of lactulose on nitrogen metabolism. *Scand J Gastroenterol Suppl* 222:83-87, 1997.
91. Dhiman RK, Sawhney MS, Chawla YK, et al: Efficacy of lactulose in cirrhotic patients with subclinical hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 45:1549-1552, 2000.
92. Haussinger D, Schliess F, Kircheis C: Pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol Hepatol Suppl* 3:S256-S259, 2002.
93. Dayrell-Hart B, Steinber SA, VanWinkle TJ, et al: Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). *JAVMA* 199:1060-1066, 1991.
94. McLean AJ, Morgan DJ: Clinical pharmacokinetics in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet* 21:42-69, 1991.
95. Trepanier LA: Use of bromide as an anticonvulsant for dogs with epilepsy. *JAVMA* 207:163-166, 1995.
96. Shaw N, Trepanier LA, Center S, et al: High dietary chloride associated with loss of therapeutic serum bromide concentrations in an epileptic dog. *JAVMA* 208:234-236, 1996.
97. Wijdicks EF, Nyberg SL: Propofol to control intracranial pressure in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 34:1220-1222, 2002.
98. Heldmann E, Holt DE, Brockman DJ, et al: Use of propofol to manage seizure activity after surgical treatment of portosystemic shunts. *J Small Anim Pract* 40:590-594, 1999.
99. Lisciandro SC, Hohenhaus A, Brooks M: Coagulation abnormalities in 22 cats with naturally occurring liver disease. *J Vet Intern Med* 12:71-75, 1998.
100. Badylak SF: Coagulation disorders and liver disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 18:87-93, 1988.
101. Center SA, Warner K, Corbett J, et al: Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *J Vet Intern Med* 14:292-297, 2000.
102. Bigge LA, Brown DJ, Penninck DG: Correlation between coagulation profile findings and bleeding complications after ultrasound-guided biopsies: 434 cases (1993-1996). *J Am Anim Hosp Assoc* 37:228-233, 2001.
103. Bailey DN, Bove JR: Chemical and hematological changes in stored CPD blood. *Transfusion* 15(3):244-249, 1975.
104. Stanton ME, Bright RM: Gastrointestinal ulceration in dogs: Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med* 3:238-244, 1989.
105. Reynolds JC: The clinical importance of drug interactions with antiulcer therapy. *J Clin Gastroenterol Suppl* 2:S54-S63, 1990.