

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE DELLE MALATTIE GASTROENTERICHE*

SUSAN M. EDDLESTONE

DVM, DACVIM, Oklahoma State University

Riassunto

Nel cane e nel gatto, il trattamento iniziale della maggior parte dei disordini gastroenterici prevede abitualmente misure di sostegno e aspecifiche. Il perfezionamento nelle diagnosi di numerosi disordini gastroenterici derivante da tecniche endoscopiche meno invasive, test sierologici ed esami citologici di materiale fecale e campioni di mucosa rettale consente di applicare precocemente trattamenti specifici, con notevole miglioramento dei risultati clinici. Nel presente lavoro vengono commentate le indicazioni e le applicazioni dei trattamenti più comunemente utilizzati in gastroenterologia dei piccoli animali, nonché le più recenti terapie che stanno attualmente emergendo e vengono accolte con risultati favorevoli.

Summary

Initial treatment of most gastrointestinal disorders in dogs and cats has traditionally been supportive and nonspecific. With the improved ability to diagnose many gastrointestinal disorders less invasively using endoscopy, serology, and fecal and rectal mucosal cytology, specific treatments can be applied earlier with marked improvement in clinical results. This article discusses the indications and uses of the most common treatments in small animal gastroenterology as well as newer therapies that are emerging and being received with favorable results.

Nel cane e nel gatto, il trattamento dei segni clinici gastroenterici e della malattia che li provoca viene spesso scelto in base a conoscenze ed esperienza del professionista riguardo l'efficacia delle terapie. Nel presente lavoro vengono passate in rassegna le modalità terapeutiche tradizionali e presentate le terapie più recenti che vengono attualmente impiegate con successo per trattare numerosi disordini gastroenterici nei piccoli animali.

IL RIFLESSO DEL VOMITO

Il centro del vomito ha sede nel midollo allungato e coordina tutti gli impulsi responsabili dell'emesi. Il centro è protetto dalla barriera ematoencefalica; pertanto, gli stimoli che lo raggiungono provengono da corteccia cerebrale (ad es. vomito psicogeno, stimoli visivi e olfattivi), sistema limbico (ad es. traumi cranici, innalzamen-

to della pressione intracranica), zona chemiorecettoriale scatenante (CTZ) e impulsi periferici. L'acetilcolina è il principale neurotrasmettitore afferente, deputato alla mediazione degli stimoli emetici provenienti dai centri superiori, mentre l'istamina funge da trasmettitore secondario attraverso i recettori H_1 . Le sostanze chimiche presenti nel sangue stimolano la zona chemiorecettoriale che ha sede nell'area postrema a livello delle pareti laterali del terzo ventricolo. Poiché non possiede una barriera ematoencefalica completa, rispetto al centro del vomito quest'area risulta maggiormente accessibile a sostanze, farmaci o tossine presenti nel torrente circolatorio. Lo stimolo della zona chemiorecettoriale scatenante origina dai recettori dopaminergici che rispondono ad agenti agonisti quali dopamina, apomorfina cloridrato e serotonina ($5-HT_3$). Gli impulsi periferici originano a livello di faringe e fauci e raggiungono il centro del vomito attraverso il IX paio di nervi cranici. Altri impulsi periferici afferenti originano da stimoli a carico di vari organi e tessuti trasmessi da vie afferenti simpatiche o vagali (cuore, stomaco, duodeno, piccolo intestino, fegato, cistifellea, peritoneo, reni, ureteri, vescica urinaria e utero).¹

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 24, N. 6, giugno 2002, 452. Con l'autorizzazione dell'Editore.

EMETICI

Nel cane e nel gatto, gli emetici vengono impiegati allo scopo di indurre precocemente il vomito in caso di ingestione di sostanze tossiche non corrosive. Entro i primi 30 - 60 minuti dall'ingestione di un composto tossico, i farmaci emetici ne favoriscono l'eliminazione dallo stomaco prima che venga assorbito a livello del piccolo intestino. Lo stimolo emetico non deve mai essere indotto nei pazienti in stato di incoscienza, in preda ad attacchi convulsivi oppure con difficoltà di respirazione. È possibile indurre emesi da reflusso instillando acqua tiepida (da 5 a 10 ml/kg) nello stomaco attraverso una sonda gastrica. Questa manovra consente di diluire la sostanza tossica e di innescare il riflesso del vomito attraverso la stimolazione dei recettori periferici gastrici che rispondono alla distensione.

Anche le sostanze che irritano la mucosa gastrica sono in grado di indurre il riflesso del vomito agendo a livello periferico. In attesa di una visita d'urgenza, è possibile effettuare direttamente a casa la somministrazione per via orale di soluzioni saline ipertoniche ottenute con sale da cucina, soluzioni al 3% di perossido di idrogeno o sciroppo o polvere di ipecacuana (emetina) (Tab. 1). Nel gatto, quest'ultima è potenzialmente tossica, soprattutto quando venga somministrata in dosi multiple che ne rendono possibile l'assorbimento per via sistemica. Il perossido di idrogeno produce una schiuma che, sempre nel gatto, può dare origine a fenomeni di aspirazione con esito letale; pertanto, in questa specie animale va impiegato con cautela.¹

I farmaci che agiscono a livello centrale, stimolano più energicamente il riflesso del vomito. L'apomorfina cloridrato, un oppiaceo derivato sintetico della morfina, stimola la zona reattiva chemiorecettoriale scatenante agendo sui recettori della dopamina.¹ È disponibile sotto forma di polvere contenuta in una capsula e può essere miscelata con acqua sterile e somministrata per via sottocutanea. La forma in compresse, che è più costosa, viene utilizzata nel sacco congiuntivale per garantire un rapido assorbimento. La somministrazione per os solitamente richiede dosaggi molto più elevati a causa della ridotta biodisponibilità del farmaco per questa via.¹ Analogamente,

la somministrazione di più dosi successive non favorisce l'effetto emetico, ma anzi può deprimere il centro del vomito. Benché sia considerata solo un blando depressore del sistema nervoso centrale, l'apomorfina cloridrato non deve essere impiegata negli animali in condizioni di depressione centrale. L'uso del farmaco è sconsigliato nel gatto poiché in questa specie sono necessarie dosi più elevate per indurre il vomito, tali da provocare sovraeccitamento e iperattività del SNC.¹

La xilazina, un α_2 -antagonista, è il farmaco di elezione per la stimolazione dell'emesi nel gatto.¹ Benché venga impiegata più comunemente per le proprietà sedative e analgesiche di cui è dotata, è possibile utilizzarla a dosaggio più basso per indurre il vomito in questa specie animale. Nel cane, l'induzione del vomito da parte della xilazina non risulta altrettanto costante. Non esistono segnalazioni circa l'uso della medetomidina, un farmaco con azioni analoghe, per l'induzione del vomito nelle due specie animali.

ANTIEMETICI

Nel cane e nel gatto, il vomito consegue a numerosi disordini sia gastroenterici che di origine diversa. La soppressione del vomito è indicata quando si conosce la causa del problema e l'intervento è finalizzato a prevenire ulteriori alterazioni metaboliche indotte da perdita di liquidi, acidi gastrici ed elettroliti.

Benché il trattamento della causa primaria rappresenti sempre l'obiettivo principale, l'uso di antiemetici come misura temporanea risulta utile per evitare l'ulteriore debilitazione dell'animale. La soppressione del vomito è controindicata nei soggetti con ostruzione pilorica o intestinale.

Antagonisti della dopamina

La metoclopramide, un antagonista della dopamina, blocca i recettori dopaminici a livello della zona chemiorecettoriale scatenante² (Tab. 2). Si sospetta che a dosaggi più elevati l'antagonismo si verifichi con i recettori 5-HT₃. Le segnalazioni attribuiscono a questo agente una

Tabella 1
Emetici

Farmaco	Dosaggio	Note
Perossido di idrogeno 3%	Cane e gatto: 5-10 ml PO, una o due dosi secondo necessità	Nel gatto è possibile che si verifichi un'aspirazione di schiuma con esito letale
Sciroppo di ipecacuana	Cane: 1-2,5 ml/kg PO; gatto: 1-3,3 ml/kg PO (possibile causa di intossicazione e morte)	Nel cane non superare 15 ml; cane e gatto: se non compare il vomito, è possibile ripetere la somministrazione una seconda volta, ma la prima dose va preventivamente rimossa mediante lavanda gastrica
Apomorfina cloridrato	Cane: 0,04 mg/kg IV, 0,08-0,1 mg/kg IM o SC oppure 0,25 mg (nel sacco congiuntivale)	Se ne sconsiglia l'uso nel gatto
Xilazina	Gatto: 0,44 mg/kg IM	Inefficace nel cane; nel gatto l'effetto emetico compare entro 15 minuti; la sedazione dura 1 - 2 ore

potenza 20 volte superiore alle fenotiazine; tuttavia, questa differenza di efficacia non è stata documentata nei piccoli animali.³ La metoclopramide è dotata anche di effetti procinetici che possono contribuire a ridurre al minimo il vomito aumentando la motilità del tratto superiore dell'apparato gastroenterico, accrescendo il tono dello sfintere esofageo inferiore, diminuendo quello dello sfintere pilorico e favorendo la contrazione anterograda dell'antrum dello stomaco. Come effetto collaterale si osserva la stimolazione del SNC che si manifesta con irritabilità o nervosismo, soprattutto nel gatto. Questo effetto viene contrastato con la somministrazione di difenidramina cloridrato (1 mg/kg IV) sia nel cane che nel gatto.⁴ Le controindicazioni sono rappresentate da emorragie gastroenteriche e fenomeni ostruttivi. Altri antagonisti della dopamina di cui è possibile disporre, benché ne venga fatto minore uso, sono il domperidone e i derivati del butirofenone, aloperidolo e droperidolo. Il domperidone è dotato di attività simile alla metoclopramide; tuttavia, negli Stati Uniti al momento attuale non è disponibile per l'uso nel cane e nel gatto. I butirofenoni inducono potenti effetti collaterali sedativi e attacchi convulsivi nei soggetti in stato preepilettico.

Antagonisti della serotonina

Gli antagonisti della serotonina, anche noti come antagonisti 5-HT₃, costituiscono una classe relativamente nuova di farmaci antiemetici e agiscono bloccando la stimolazione a livello di zona chemiorecettoriale scatenante e di intestino per prevenire il vomito.⁵ La serotonina è un neurotrasmettitore che agisce aumentando la secrezione di acetilcolina a livello dei gangli distali, stimolando così la zona chemiorecettoriale scatenante all'induzione del vomito. I suoi antagonisti bloccano questo meccanismo e vengono considerati i più potenti inibitori del vomito. Si tratta di sostanze particolarmente utili nella prevenzione dell'emetesi indotta da chemioterapia, parvovirosi e diverse cause resistenti alle altre terapie. Gli antagonisti della 5-HT₃ di cui è possibile disporre sono l'ondansetrone, il tropisetron, il granisetron, l'azasetron e il dolasetron. Secondo quanto segnalato in letteratura, l'ondansetrone ed il dolasetron sono molto efficaci sia nel cane che nel gatto⁶; tuttavia, il costo elevato di questi farmaci ne limita l'uso ai soggetti sottoposti a chemioterapia o a quelli che non rispondono ad altri trattamenti. Negli animali da compagnia non sono stati segnalati effetti collaterali indesiderati, ben-

Tabella 2
Antiemetici

Farmaco	Dosaggio	Note
Metoclopramide	Cane e gatto: 0,1-0,5 mg/kg PO o SC ogni 8 ore; 0,02 mg/kg IV ogni 1 ora oppure 1-2 mg/kg/die IV a velocità di infusione costante	Impiegare dosi più basse in presenza di insufficienza renale; gli effetti collaterali sono rappresentati da ansia e irrequietezza in cani e gatti
Domperidone	Cane e gatto: 0,1-0,5 mg/kg IM o IV ogni 12 ore oppure 2-5 mg/kg PO ogni 12 ore	Non disponibile negli Stati Uniti
Ondansetrone	Cane e gatto: 0,1-0,2 mg/kg SC ogni 8 ore; 0,1-1,0 mg/kg ogni 12-24 ore PO; 0,5 mg/kg IV come dose d'attacco oppure 0,5 mg/kg IV per infusione ogni ora	Non sono noti effetti collaterali indesiderati; nel cane e nel gatto sono necessari ulteriori studi
Dolasetron	Cane e gatto: per prevenire nausea o vomito 0,6 mg/kg/die IV o PO; per il vomito 1 mg/kg/die IV o PO	Nel cane e nel gatto, è possibile associare il farmaco alla metoclopramide per una prevenzione ottimale della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia
Clorpromazina	Cane: 0,2-0,4 mg/kg IM o SC ogni 6-8 ore; 3,3 mg/kg PO ogni 6-8 ore; gatto: 0,5 mg/kg IM o SC ogni 6-8 ore; 2,0-4,0 mg/kg/die PO	Può indurre sedazione
Proclorperazina	Cane: 0,25-0,5 mg/kg IM ogni 8-12 ore oppure 1 mg/kg PO ogni 12 ore; gatto: 0,13 mg/kg IM ogni 12 ore oppure 0,5 mg/kg PO ogni 12 ore con il cibo	Può indurre sedazione nel cane e nel gatto
Trifluoperazina	Cane e gatto: 0,03 mg/kg IM ogni 12 ore	Può indurre sedazione nel cane nel gatto
Ciclizina cloridrato	Cane e gatto: 4 mg/kg IM ogni 8 ore	Nei casi di emesi di origine vestibolare
Mecicizina cloridrato	Cani < 10 kg: 2-10 mg/kg/die PO; cani > 10 kg: 2-6 mg/kg/die PO; gatti: 4 mg/kg/die PO	Nei casi di emesi di origine vestibolare
Difenidramina cloridrato	Cane e gatto: 2-5 mg/kg PO ogni 6-8 ore; 2 mg/kg IM o IV (lenta) ogni 12 ore	Nei casi di emesi di origine vestibolare

ché non siano stati pubblicati studi approfonditi circa l'uso di questi farmaci in queste specie.

Fenotiazine

Le fenotiazine controllano il vomito inibendo la zona chemiorecettoriale scatenante, grazie ai loro effetti antidopaminergici e antistaminergici di cui sono dotate.² I derivati fenotiazinici utilizzati quali antiemetici nei piccoli animali sono la clorpromazina, la proclorperazina, la triflupromazina, la perfenazina, la trifluoperazina e la mepazina. Gli effetti indesiderati associati alle fenotiazine sono rappresentati da sedazione, ipotensione indotta da blocco periferico α e attacchi convulsivi negli individui in stato preepilettico.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi vengono impiegati per controllare il vomito in medicina umana, benché non se conosca l'esatto meccanismo d'azione. Questi agenti possono presentare un effetto sinergico quando vengono associati ad altri antiemetici, come la metoclopramide, soprattutto nei soggetti sottoposti a chemioterapia. Dato il possibile insorgere di effetti indesiderati come la comparsa di ulcere a livello di stomaco, duodeno e colon, è sconsigliabile utilizzare i glucocorticoidi in caso di vomito.

Barbiturici e benzodiazepine

I barbiturici (ad es. fenobarbital) e le benzodiazepine (ad es. diazepam) sono farmaci ad azione sedativa che vengono impiegati per controllare il vomito di origine psicogena e comportamentale agendo sui centri encefalici superiori. Tuttavia, questo tipo di vomito non è adeguatamente documentato in ambito veterinario.

Anticolinergici

Gli anticolinergici (ad es. atropina) sono antiemetici ad azione centrale che bloccano la trasmissione colinergica

ed i recettori muscarinici nel centro del vomito. Molti di questi farmaci (ad es. glicopirrolato, propantelina, metoscopolamina [sconsigliata nel gatto] e isopropamide) non superano la barriera ematoencefalica e, quindi, agiscono a livello periferico, impedendo il vomito attraverso l'inibizione della stimolazione vagale periferica, il rilassamento della muscolatura liscia e l'inibizione delle secrezioni gastroenteriche. Sfortunatamente, queste sostanze comportano quale effetto limitante il ritardato svuotamento gastrico e il rallentato transito intestinale, provocando una sovradistensione del tratto gastroenterico che è di per sé in grado di indurre il vomito. Inoltre, inibiscono l'azione di farmaci quali metoclopramide, cisapride e oppiacei che dipendono dall'attività colinergica a livello gangliare o di muscolatura liscia. Poiché questa inibizione ne limita l'utilità, solitamente gli anticolinergici sono sconsigliati.¹

Antistaminici

Gli antistaminici vengono utilizzati per controllare il vomito indotto da chinetosi o da patologie dell'orecchio interno e comunque mediato dall'apparato vestibolare. Ciclizina cloridrato, meclizina cloridrato o difenidramina cloridrato consentono di controllare il vomito per diverse ore.² Gli effetti indesiderati degli antistaminici sono rappresentati da sonnolenza e secchezza della mucosa orale.

FARMACI CHE INIBISCONO LA SECREZIONE GASTRICA

I farmaci che inibiscono la secrezione gastrica vengono utilizzati comunemente per trattare gli stati infiammatori e le ulcere gastriche (Tab. 3). Le ulcere gastriche indotte da farmaci, sostanze tossiche, traumi, malattie immunomediata o neoplasie vengono trattate attenuando l'acidità delle secrezioni gastriche. Anche condizioni quali esofagiti indotte da corpi estranei, ingestione di sostanze caustiche, reflusso gastrico in corso di anestesia e vomito cronico vengono trattate limitando l'acidità dello stomaco ed il reflusso di liquido gastrico.

Tabella 3
Antisecretori

Farmaco	Dosaggio	Note
Cimetidina	Cane e gatto: 5-10 mg/kg PO ogni 6-8 ore oppure 10 mg/kg IV ogni 6 ore	Inoculare la dose IV lentamente nell'arco di 30-40 minuti in cane e gatto; inibitore degli enzimi microsomiali del citocromo P450
Ranitidina	Cane e gatto: 0,5-2 mg/kg PO, IV, IM o SC ogni 8-12 ore	Non sono stati segnalati effetti collaterali gravi
Famotidina	Cane e gatto: 0,5-1,0 mg/kg PO o IV ogni 12-24 ore	Non sono stati segnalati effetti collaterali gravi
Nizatidina	Cane: 5 mg/kg/die PO	Non sono stati segnalati effetti collaterali gravi
Omeprazolo	Cane: 0,5-1,0 mg/kg/die PO	Sono state segnalate acloridria, diarrea o fluttuazioni transitorie degli enzimi epatici

Antagonisti dei recettori H₂

Gli antagonisti dei recettori H₂ (H₂ bloccanti) sono farmaci relativamente poco costosi ed ampiamente disponibili che riducono il contenuto di ioni idrogeno delle secrezioni gastriche e la quantità di pepsina indotta da altri enzimi secretori. Inoltre, questi farmaci, ed in particolare quelli più recenti (ad es. ranitidina, nizatidina), sono in grado di favorire l'attività gastrica procinetica grazie alle loro proprietà anticolinesterasiche. Potenza e durata d'azione degli H₂ bloccanti vengono classificate come segue:

Famotidina > ranitidina > cimetidina²

La potenza della motilità gastrica studiata sulla muscolatura di porcellini d'India viene classificata come segue:

Nizatidina = ranitidina > cimetidina > famotidina⁷

La cimetidina inibisce il sistema enzimatico microsomiale del citocromo P450 a livello epatico e quindi ostacola il metabolismo di altri farmaci; pertanto, è da evitare negli animali con epatopatie o trattati con altri farmaci che vengono metabolizzati nel fegato. Nell'uomo, l'ipersecrezione di ritorno di acido gastrico viene considerata causa di recidive dell'ulcera gastroduodenale dopo la sospensione della somministrazione degli H₂ bloccanti.⁸ La maggior parte di questi farmaci è disponibile come prodotto da banco e ciò ne facilita distribuzione e rifornimento.

Inibitori della pompa protonica

Gli inibitori della pompa protonica sono benzimidazolici sostituiti e rappresentano una nuova classe di farmaci antisecretori. Si tratta di potenti antagonisti della pompa protonica H⁺/K⁺ ATPasica, che corrisponde all'ultimo passo della secrezione di ioni idrogeno all'apice della cellula parietale (ossintica). L'omeprazolo è l'inibitore della pompa protonica utilizzato con maggiore frequenza in me-

dicina veterinaria e, secondo quanto segnalato in letteratura, ha una potenza 30 volte superiore a quella della cimetidina.⁹ Il farmaco si trova in commercio sotto forma di granuli incapsulati in un involucro gastroresistente che si dissolve nel contenuto alcalino del piccolo intestino. Viene assorbito nella circolazione sistemica e poi concentrato nell'ambiente acido della cellula parietale (ossintica), dove è convertito nella forma inibitoria. Prima di rilevare il massimo effetto deve trascorrere un periodo di latenza compreso fra 3 e 5 giorni, durante il quale il farmaco si accumula nella cellula parietale. Dopo questo periodo iniziale, l'effetto viene mantenuto da bassi livelli sierici del farmaco, raggiungibili con un'unica somministrazione giornaliera. L'omeprazolo viene considerato superiore agli H₂ bloccanti per il trattamento di infiammazioni e ulcere esofagee e gastriche. Benché il costo elevato del farmaco ne limiti l'impiego, la maggiore brevità del periodo di guarigione ed il grado elevato di successo ottenuto ne giustificano l'uso nei casi gravi. Negli animali non sono segnalati effetti collaterali indesiderati quando l'omeprazolo viene utilizzato per periodi di tempo inferiori a 8 settimane.¹⁰

FARMACI CITOPROTETTORI E ANTIACIDI

I farmaci citoprotettori vengono utilizzati comunemente per diminuire l'acidità gastrica (Tab. 4).

Antiacidi

Gli antiacidi operano la neutralizzazione chimica dell'acido cloridrico nel lume gastrico con produzione di cloruri, acqua e biossido di carbonio. Alcune formulazioni (ad es. idrossido di alluminio) sono anche in grado di legare i sali biliari e inattivare la pepsina. Alcuni prodotti induco-

Tabella 4
Citoprotettori e antiacidi

Farmaco	Dosaggio	Note
Alluminio magnesio idrossido	Cane e gatto: 2-10 ml PO ogni 2-4 ore	Associazione preferita per evitare effetti collaterali indesiderati
Carbonato di alluminio in gel	Cane e gatto: 10-30 mg/kg PO ogni 8 ore con i pasti	Possibile causa di diarrea, nausea, disturbi gastroenterici, costipazione e ipofosfemia
Idrossido di alluminio	Cane e gatto: 30-90 mg/kg PO ogni 8-24 ore	Lega sali biliari e fosforo, inattiva la pepsina e può indurre costipazione con i pasti
Idrossido di magnesio	Cane: 5-30 ml PO ogni 8-24 ore; gatto: 5-10 ml PO ogni 8-24 ore	Possibile causa di diarrea; evitare i prodotti a base di magnesio nei soggetti con insufficienza renale
Carbonato di calcio	Cane: 50-75 mg/kg divisi giornalmente ogni 8-12 ore PO	Possibile causa di alcalosi metabolica, ipercalcemia, calciuria, ipofosfemia e costipazione
Misoprostolo	Cane e gatto: 2-5 µg/kg PO ogni 6-8 ore	Previene le ulcere gastriche indotte dai FANS
Sucralfato	Canini < 15 kg: una compressa da 1/2g ogni 6-8 ore; cani > 15 kg: una compressa da 1 g ogni 6-8 ore; gatti: da 1/4 a 1/2 compressa da 1g ogni 8-12 ore	Somministrare a stomaco vuoto e a due ore di distanza da altri farmaci (tende a legarsi ad altri composti se somministrato contemporaneamente)

no la sintesi locale di fattori protettivi della mucosa, prostaglandine e sulfidrilici. La durata d'azione degli antiacidi solitamente varia da 1 a 2 ore e si prolunga in presenza di cibo per l'innalzamento del pH gastrico. È necessario che questi farmaci vengano somministrati unitamente ad alimenti ogni 4-6 ore per evitare lo sviluppo di iperacidità gastrica di ritorno, che si verifica perché l'innalzamento del pH nel lume dell'antro stimola l'aumento dei livelli sierici di gastrina.

I sali di alluminio, magnesio e calcio possono essere utilizzati singolarmente o in associazione. I sali di alluminio, oltre alle proprietà antiacide, agiscono assorbendo acidi biliari e pepsina e stimolando la produzione locale di prostaglandina; tuttavia, è possibile che inducano costipazione. Inoltre, legano i fosfati, diminuendone in tale modo l'assorbimento. Spesso vengono impiegati nel trattamento dei soggetti affetti da insufficienza renale, ma l'uso prolungato può indurre ipofosfatemia. Ai fini dell'innalzamento del pH gastrico, i prodotti contenenti magnesio risultano più efficaci di quelli con alluminio. Tuttavia, i sali di magnesio non assorbiti agiscono quali lassativi e possono provocare diarrea; per questo, è preferibile utilizzare come antiacidi dei composti ottenuti dall'associazione di alluminio e magnesio. Il carbonato di calcio è un antiacido potente e ad azione rapida, il cui uso prolungato tuttavia favorisce l'insorgere di alcalosi metabolica, iperacidità gastrica di ritorno, ipercalcemia, calciuria con calcificazioni metastatiche e urolitiasi, ipofosfatemia e costipazione.¹¹

Misoprostolo

Altri farmaci dotati di proprietà antisecretorie sono gli analoghi delle prostaglandine, che però non sono efficaci quanto gli H_2 bloccanti per abbassare il pH gastrico intraluminale. Il misoprostolo è un analogo della prostaglandina E_1 che svolge sia azione antisecretoria che citoprotettiva. La produzione di acido cloridrico diminuisce grazie all'interazione con un recettore della membrana basolaterale, che abbassa i livelli di adenosinmonofosfato ciclico, riducendo in tale modo l'attività della proteinachinasi ed i livelli di ioni idrogeno.¹² Il misoprostolo aumenta la secrezione di muco e di bicarbonato e favorisce la riepitelizzazione e

la perfusione ematica della mucosa. L'effetto primario del farmaco è la capacità di favorire la guarigione delle ulcere gastroduodenali. La sua indicazione principale è la terapia preventiva o il trattamento delle ulcere gastroduodenali indotte dai FANS, benché si riveli utile anche nel trattamento di ulcere gastroenteriche di origine diversa.

Sucralfato

Il sucralfato è un disaccaride a base di idrossido di alluminio che dopo la somministrazione per via orale si lega alla sottomucosa delle lesioni ulcerate dello stomaco e del duodeno proteggendola dall'attività di acidi, sali biliari e pepsina. Questo legame impedisce inoltre l'essudazione di proteine ed elettroliti e stimola la produzione di prostaglandine, ioni sulfidrilici e sostanze deputate all'allontanamento dei radicali liberi dell'ossigeno, che rappresentano gli agenti protettivi naturali della mucosa gastrica. È possibile che altri farmaci somministrati contemporaneamente al sucralfato subiscano fenomeni di legame e inibizione; di conseguenza, questo agente va somministrato a stomaco vuoto e almeno due ore prima di qualsiasi altro trattamento per os.

AGENTI PROTETTIVI E ADSORBENTI

Gli agenti protettivi sono composti non assorbibili che rivestono la mucosa gastroenterica e prevengono i fenomeni irritativi ed erosivi indotti da sostanze potenzialmente dannose (Tab. 5). I composti di questo tipo come il caolino, la pectina, i sali di bismuto, gli emollienti e gli antiacidi, pur essendo comunemente impiegati contro il vomito, in genere non ne provocano la scomparsa ad anzi spesso lo accentuano, producendo distensione e irritazione gastrica. I prodotti assorbenti si legano fisicamente ad altre sostanze chimiche per impedirne l'assorbimento e favorirne l'eliminazione per via fecale. I prodotti comunemente impiegati sono dotati sia di proprietà assorbenti che protettive. Nella medicina dei piccoli animali, le indicazioni per l'uso di questi prodotti sono limitate e mancano studi che ne dimostrino l'efficacia.

Tabella 5
Agenti protettivi e adsorbenti

Farmaco	Dosaggio	Note
Caolino-pectina	Cane e gatto: 1-2 ml PO ogni 2-6 ore	Utilizzato per il trattamento aspecifico della diarrea
Salicilato basico di bismuto	Cane: 0,25 ml/kg PO ogni 4-6 ore; gatto: 0,25 ml/kg PO ogni 4-6 ore	Evitare di somministrare dosi frequenti o elevate nel gatto data la possibile insorgenza di intossicazione da salicilati
Carbone attivo	Cane e gatto: 1-4 g/kg PO in forma semiliquida, secondo necessità (1 g / 5 ml acqua); 6-10 ml/kg PO in sospensione, secondo necessità	Meglio utilizzare entro la prima ora dall'ingestione; le formulazioni semiliquide e le sospensioni esercitano un'azione di assorbimento migliore delle compresse
Colestiramina	Cane: 200-300 mg/kg PO ogni 12 ore, secondo necessità	Possibile causa di acidosi ipocloremica, minore assorbimento delle vitamine liposolubili e ipoproteinemica

Caolino-pectina

L'associazione caolino-pectina è un prodotto emolliente e assorbente utilizzato nel trattamento aspecifico della diarrea. Benché si possa notare un miglioramento nella consistenza del materiale fecale, non è stato possibile dimostrare che questa associazione riduca il volume delle feci o abbrevi il decorso della malattia; inoltre, le perdite di fluidi ed elettroliti rimangono invariate.¹³

Sali di bismuto

I sali di bismuto sono dotati di proprietà emollienti e, in minore misura, assorbenti. È stato dimostrato che il carbonato ed il salicilato basici di bismuto, somministrati in conigli a scopo sperimentale, inibiscono le enterotossine prodotte da *Escherichia coli* e *Vibrio cholerae* se vengono assunti prima o immediatamente dopo l'enterotossina stessa.¹⁴ Queste sostanze si dimostrano efficaci nel prevenire la diarrea indotta da enterotossine, ma non sono efficaci in presenza della malattia clinicamente manifesta. È stato dimostrato che il salicilato basico di bismuto svolge effetti di anti-prostaglandinasintetasi che accrescono la capacità di controllo della diarrea indotta dalla componente subsalicilica. Questo composto deve essere impiegato con cautela nel gatto poiché il salicilato basico viene assorbito per via sistemica e in questa specie comporta effetti tossici.¹

Carbone vegetale attivato

Il carbone vegetale attivato è una sostanza adsorbente comunemente impiegata per trattare le intossicazioni derivanti da ingestione di farmaci o sostanze dannose; infatti, adsorbe i prodotti tossici presenti nell'intestino, riducendone la quantità che entra nella circolazione sistemica. Se il farmaco o il composto tossico vengono eliminati dal fegato e riassorbiti a livello intestinale, il carbone attivato è in grado di adsorbire la sostanza ed accelerarne l'eliminazione da plasma e tessuti. Il momento in cui viene eseguito il trattamento è fondamentale per ottenere la massima efficacia ed un ritardo di appena 30 minuti riduce in misura sostanziale la capacità di adsorbimento. Il carbone vegetale attivato è disponibile in forma liquida pronta all'uso, in polvere o in compresse; rispetto all'ultima, le prime due formulazioni sono dotate di capacità adsorbenti superiori.

Colestiramina

La colestiramina è il sale cloruro di una resina basica a scambio anionico e agisce formando legami ionici con catene laterali acide.¹⁵ Questo farmaco è noto per la sua capacità di legare gli acidi biliari e viene utilizzato nella diarrea indotta dall'azione di questi ultimi in seguito alla resezione dell'ileo. La colestiramina può interferire con l'assorbimento intestinale di alcuni farmaci (ad es. clorotiazide, fenilbutazone, fenobarbital, anticoagulanti, tiroxina, digitale) ed è possibile utilizzarla nel trattamento delle intossicazioni. I suoi effetti collaterali indesiderati sono rappresentati da acidosi ipocloremica, steatorrea, diminuzione delle vitamine liposolubili ed ipoproteinemia (dovuta a un meccanismo ignoto).

MODIFICATORI DELLA MOTILITÀ

La terapia procinetica è indicata in presenza di effetti primari o secondari della stasi gastroenterica (Tab. 6). Spesso, i disturbi della motilità conseguono a condizioni infiammatorie, infiltrative, postostruttive e postoperatorie. I disturbi primitivi della motilità sono solitamente rappresentati da megacolon o megaesofago congenito o acquisito. Gli animali anziani possono essere predisposti alla comparsa di anomalie della motilità secondarie a comuni disturbi gastroenterici causati dalla degenerazione del loro sistema neuromuscolare. Bisogna conoscere le differenze di ordine anatomico e fisiologico esistenti fra le varie specie.

Ad esempio, nel gatto il terzo distale della muscolatura esofagea è costituito da fibre muscolari lisce, mentre nel cane si riscontra una muscolatura striata lungo l'intero decorso dell'organo. Le terapie adottate per migliorare la motilità in queste diverse situazioni dipendono dal trattamento di ogni eventuale causa primaria della stasi gastroenterica, seguita da un'integrazione con farmaci procinetici fino alla risoluzione del disturbo primario. Altre condizioni più persistenti richiedono l'uso continuativo di questi farmaci. I procinetici sono suddivisi in classi in base al loro meccanismo d'azione.

Farmaci antagonisti della dopamina

Metoclopramide e domperidone sono antagonisti della dopamina e agiscono inibendo i recettori dopaminici centrali e periferici.¹⁵ Come accennato in precedenza, questi farmaci svolgono un'efficace azione antiemetica grazie all'inibizione centrale della dopamina. Il meccanismo di inibizione periferica della stessa non è ancora stato completamente chiarito.

È possibile che questi prodotti siano dotati anche di altre proprietà, come l'inibizione e l'agonismo con la serotonina (recettori 5-HT₃ e 5-HT₄), l'inibizione dei recettori α_2 - e β_2 -adrenergici e gli effetti colinergici indiretti, che conferiscono loro l'attività procinetica. Gli effetti principali di questi farmaci vengono esercitati a livello di sfintere esofageo inferiore, stomaco e tratto superiore del piccolo intestino (duodeno, digiuno).

Farmaci agonisti della serotonina

La cisapride è un agonista della serotonina che agisce a livello dei recettori 5-HT₄ e 5-HT_{2a} (muscolatura liscia) ed è antagonista dei recettori 5-HT₁ / 5-HT₃.¹⁶ Il farmaco esercita effetti potenti a livello di sfintere esofageo inferiore, stomaco, piccolo intestino e colon.

Viene considerata superiore alla metoclopramide nel trattamento di processi patologici quali reflusso gastroesofageo, ritardato svuotamento gastrico, ileo e costipazione. Tuttavia, la produzione del farmaco è stata sospesa in seguito all'insorgenza di aritmie letali in alcuni pazienti umani.^{17,18} Pertanto, in ambito veterinario occorre prendere in considerazione l'uso di farmaci appartenenti ad altre classi di regolatori della motilità ed ancora disponibili.

Farmaci motilinosimili

Gli agenti motilinosimili stimolano l'attività di un ormone intestinale, la motilina inducendolo a promuovere la motilità del tratto gastroenterico. L'eritromicina, oltre ad appartenere al gruppo degli antibiotici macrolidi, è anche un agente motilinosimile. Se somministrata in dosi inferiori a quelle antibatteriche, l'eritromicina agisce sul tratto gastroenterico stimolando i complessi migranti di motilità e inducendo una peristalsi anterograda in modo analogo all'ormone endogeno motilina. Si ritiene che nel cane, l'azione diretta sia mediata da meccanismi colinergici e non colinergici.^{19,20}

Questi effetti si osservano a livello di sfintere esofageo inferiore, stomaco e piccolo intestino. Il farmaco è inefficace sul colon poiché non induce alcuna motilità propulsiva a tale livello.²¹ Il suo effetto procinetico a livello gastrico è stato confrontato con quello della cisapride e della metoclopramide, rispetto alle quali sembra indurre contrazioni antrali di ampiezza e frequenza superiori.²² L'eritromicina stimola le contrazioni interdigestive del complesso mioelettrico migrante a livello di stomaco e piccolo intestino, che normalmente si verificano in condizioni di digiuno. Pertanto, quando viene somministrata dopo l'assunzione di cibo, l'eritromicina può indurre lo svuotamento prematuro dello stomaco o il passaggio nel piccolo intestino di contenuto gastrico ancora solido, con conseguente maldigestione e malassorbimento delle parti di cibo di dimensioni maggiori. Ciò può causare un aumento dei problemi intestinali e limita l'uso del farmaco.

Inibitori della acetilcolinesterasi

Gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (cioè i parasimpatici) vengono di solito sottovalutati come terapia primaria dei disordini della motilità e sono piuttosto impiegati per le loro proprietà antisecretorie. Ranitidina e nizatidina sono antagonisti dei recettori H_2 , ma sono anche inibitori dell'acetilcolinesterasi che aumentano la quantità di acetilcolina disponibile per il legame con i recettori colinergici muscarinici a livello di muscolatura liscia del tratto gastroenterico.²³ Gli effetti procinetici si manifestano alle dosi consigliate per ottenere l'attività antisecretoria. Entrambe sono paragonabili alla cisapride in quanto a stimolazione dell'attività motoria gastrica e accelerazione dello svuotamento dello stomaco e rappresentano pertanto i farmaci antisecretori di elezione nel trattamento delle ulcere gastriche.^{23,24} Queste due molecole esercitano l'effetto motorio più potente a carico dello stomaco, ma possono essere efficaci anche a livello di piccolo intestino e colon. È stato dimostrato che entrambe accrescono la contrattilità della muscolatura liscia del colon nel gatto.²⁵

Oppiacei

Prodotti come il difenossilato cloridrato, un derivato della meperidina, e la loperamide cloridrato, un derivato della butiramide, vengono impiegati per la loro capacità di agire direttamente sulla parete del tratto gastroenterico per accelerare le contrazioni segmentarie del piccolo e del grosso intestino. Pur non essendo considerati procinetici, questi farmaci possono contribuire al controllo della diarrea nel cane e nel gatto poiché questa solitamente dipende da stati di ipomotilità intestinale.

Tabella 6
Regolatori della motilità

Farmaco	Dosaggio	Note
Metoclopramide	Cane e gatto: 0,1-0,5 mg/kg PO o SC ogni 8 ore	Effetti a carico di sfintere esofageo inferiore, stomaco e piccolo intestino
Domperidone	Cane e gatto: 0,1 - 0,5 mg/kg IM o IV ogni 12 ore oppure 2-5 mg/kg PO ogni 12 ore	Effetti a carico di sfintere esofageo inferiore e piccolo intestino; attualmente non disponibile negli Stati Uniti
Cisapride	Cane: 0,1 - 0,5 mg/kg PO ogni 8-12 ore; gatto: 2,5-5 mg PO ogni 8-12 ore	Effetti a carico di sfintere esofageo inferiore, piccolo intestino e colon
Difenossilato cloridrato	Cane: 0,1-0,2 mg/kg oppure 2,5-10 mg PO ogni 8 ore; gatto: 0,05-0,1 mg/kg PO ogni 12 ore oppure 0,6-1,2 mg PO ogni 8-12 ore	Agente narcotico contenente atropina per impedirne l'abuso; sostanza sottoposta a regime di controllo; impiegato nel trattamento della diarrea
Loperamide cloridrato	Cane: 0,08-0,20 mg/kg PO ogni 8-12 ore; gatto: 0,1-0,3 mg/kg PO ogni 12-24 ore oppure 0,08-1,16 mg/kg PO ogni 12 ore	Disponibile come prodotto da banco poiché non supera la barriera emato-encefalica; utilizzato nel trattamento della diarrea
Eritromicina	Cane e gatto: 0,5-1,0 mg/kg PO ogni 8 ore	Somministrare dopo i pasti; effetti a carico di sfintere esofageo inferiore, stomaco e piccolo intestino
Ranitidina	Cane e gatto: 0,5-2 mg/kg PO, IV, IM oppure SC ogni 8-12 ore	Effetti su stomaco, piccolo intestino e colon
Nizatidina	Cane: 5 mg/kg/die PO	Effetti su stomaco, piccolo intestino e colon
Misoprostol	Cane e gatto: 2-5 µg/kg PO ogni 8 ore	Effetti sul colon; può essere efficace in caso di costipazione refrattaria

Benzamidi

I farmaci procinetici innovativi, che presto saranno disponibili negli Stati Uniti, sono i prodotti benzamidici di nuova generazione. Il tegaserod appartiene a questa nuova classe di agonisti dei recettori 5-HT₄ ed è oggetto di prove cliniche intese a valutarne la capacità di accelerare il transito nel colon in pazienti umani con sindrome del colon irritabile.²⁶ Nella specie canina, sono stati segnalati effetti procinetici potenti a carico della motilità del colon.²⁷ Gli effetti del farmaco a livello gastrico e intestinale non sono stati oggetto di studio. Il prucalopride è una benzamide parziale che agisce quale potente agonista dei recettori 5-HT₄ e stimola l'attività del colon in cane e gatto e lo svuotamento gastrico nel cane.²⁸ Altri farmaci procinetici appartenenti al gruppo delle benzamidi, fra cui mosapride citrato, cinitapride, clebopride e renzapride sono attualmente in fase di sviluppo e saranno presto reperibili negli Stati Uniti.⁴

Misoprostolo

Nei cani e nei gatti con costipazione ostinata è possibile utilizzare il misoprostolo per avviare il meccanismo dei complessi migranti giganti e intensificare l'attività propulsiva del colon, come segnalato nel cane.²⁹

AGENTI ANTIMICROBICI

È possibile che l'impiego di prodotti antimicrobici per trattare forme gastroenteriche aspecifiche sia più dannoso che utile, influenzando negativamente la microflora normale del tratto gastroenterico. Quest'ultima può venire distrutta dall'uso errato di antibiotici in animali affetti da gastroenterite. Ne consegue un aumento della colonizzazione batterica dell'intestino e la proliferazione di ceppi patogeni antibiotico-resistenti (ad es. *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*), che a loro volta possono causare gravi stati infiammatori ad andamento cronico a carico dell'intestino.³⁰ La colonizzazione da parte di *Helicobacter pylori* si verifica con prevalenza elevata a livello della mucosa gastrica sia in cani e gatti sani che in quelli malati.³¹ Non è stato dimostrato che l'infezione sia all'origine di manifestazioni cliniche e l'argomento è oggetto di ricerche, al pari delle indicazioni per il trattamento.³²

L'uso corretto degli antimicrobici per il trattamento di affezioni gastroenteriche specifiche comprende il trattamento complementare contro la proliferazione batterica secondaria indotta da condizioni quali insufficienza pancreatica esocrina o infiammazione intestinale (IBD; Tab. 7). Altre indicazioni per l'uso di antibiotici sono le proliferazioni batteriche primarie a carico del tratto prossimale del piccolo intestino e la diarrea indotta da *Salmonella*, *Campylobacter*, *Clostridium* o

Tabella 7
Agenti antimicrobici

Farmaco	Posologia	Indicazioni	Note
Ampicillina/ amoxicillina	Cane e gatto: 10-20 mg/kg PO, IM o IV ogni 6-8 ore	Batteri Gram-positivi e anaerobi	Altera la normale flora microbica gastroenterica
Cefalessina	Cane e gatto: 22 mg/kg PO ogni 8-12 ore	Batteri Gram-positivi; alcuni batteri Gram-negativi; lesioni delle mucose; sepsi	Altera la normale flora microbica gastroenterica; somministrare con il cibo in caso di vomito
Metronidazolo	Cane e gatto: 10-20 mg/kg PO ogni 8-12 ore	Proliferazione batterica, microrganismi anaerobi, infiammazione intestinale (IBD), <i>Clostridium</i> , <i>Giardia</i>	Neurotossicità a dosaggi elevati; utilizzare un terzo della dose in presenza di epatopatia
Eritromicina	Cane e gatto: 10 mg/kg PO ogni 8 ore	Campilobatteriosi	Possibile causa di disturbi gastroenterici
Enrofloxacin	Cane: 2,5-5,0 mg/kg PO o IM ogni 12 ore; gatto: 2,5 mg/kg PO o IM ogni 12 ore	Batteri Gram-positivi; batteri Gram-negativi, stati settici	Possibile causa di difetti della cartilagine nei cuccioli (in dosi > 5 mg/kg) e di cecità nel gatto
Sulfasalazina	Cane: 10-30 mg/kg PO ogni 8 ore; gatto: 20 mg/kg oppure 250 mg PO ogni 8 ore (tre volte) e poi ogni 24 ore	Infiammazione intestinale (IBD), colite	Possibile causa di cheratocongiuntivite secca; utilizzare con cautela nel gatto a causa di possibile intossicazione da salicilati
Tetraciclina cloridrato	Cane e gatto: 20 mg/kg PO ogni 8 ore	Proliferazione batterica, diarrea da rickettsie, sepsi	Possibile causa di epatotossicità; disturbi gastroenterici, alterazioni di colore dei denti (nei cuccioli), febbre da farmaci (nel gatto)
Gentamicina solfato	Cane e gatto: 2,2 mg/kg IM, IV oppure SC ogni 12 ore	Sepsi	Possibile causa di nefrotossicità; non utilizzare in soggetti in stato di disidratazione o con nefropatie
Tilosina	Cane e gatto: 11-200 oppure 20-40 mg/kg PO ogni 12 ore; 5-10 mg/kg PO ogni 8-12 ore; 1/4 - 1 cucchiaino con il cibo ogni 8-12 ore	Proliferazione batterica, infiammazione intestinale (IBD)	Cospargere sul cibo; vasto intervallo posologico con ampio margine di sicurezza; ogni grammo contiene 100 mg di tilosina
Trimethoprim/ sulfamidico	Cane e gatto: 15 mg/kg PO o SC ogni 12 ore	Lesioni delle mucose, batteri Gram-negativi, <i>Salmonella</i> , coccidi	Come reazione, è possibile l'insorgenza di malattie immunitarie (a livello di fegato, midollo osseo)

ceppi enterotossigeni di *E. coli*, con riscontro di questi microrganismi mediante coprocoltura, esame citologico del materiale fecale o test dell'enterotossina fecale. L'adesione batterica ai villi rilevata all'esame istopatologico condotto su campioni biotici intestinali costituisce un'altra indicazione per il trattamento antimicrobico. Anche in presenza di ematemesi o diarrea emorragica oppure gravi lesioni della mucosa e alterazioni della sua funzione di barriera è necessario istituire una terapia antimicrobica. Rientrano in questa categoria i pazienti con parvovirosi, gastroenterite emorragica, avvelenamento da salmone e complicazioni conseguenti a chemioterapia. Il passaggio della flora batterica intestinale normale dal lume intestinale verso il torrente circolatorio è possibile causa di setticemia e morte, soprattutto nei soggetti in stato di immunodepressione. La scelta della terapia antibiotica appropriata deve essere basata sulla sensibilità nota verso il farmaco della flora batterica normale del tratto gastroenterico oppure di batteri patogeni specifici, se conosciuti. La microflora gastrica è composta da una popolazione transitoria di clostridi, streptococchi, lattobacilli, *E. coli* e spirochete.³³ Nel settore prossimale del piccolo intestino è presente un numero esiguo di batteri Gram-positivi, fra cui streptococchi e lattobacilli. Nella parte distale del piccolo intestino e nel colon sono presenti principalmente batteri anaerobi e Gram-negativi, con oltre il 90% di specie anaerobie (*Bacteroides*, clostridi, lattobacilli) nel contenuto del colon.³³ Altre considerazioni da tenere presenti nella scelta di un antibiotico sono l'uso di prodotti ad azione battericida in caso di grave diarrea emorragica o nei

soggetti in stato di immunodepressione, il ricorso a farmaci che possano essere somministrati per via parenterale in presenza di vomito, setticemia o stati di incoscienza, la scelta del prodotto in base ai risultati di esame colturale e antibiogramma, se disponibili, e la conoscenza degli effetti tossici collaterali (ad es. nefrotossicità degli aminoglicosidi negli animali in stato di disidratazione).

FARMACI IMMUNO-MODULATORI

Le patologie intestinali di natura infiammatoria o immuno-mediata vengono trattate mediante terapia immunodepressiva. Nel cane e nel gatto, l'infiammazione intestinale (IBD) è la malattia diagnosticata con maggiore frequenza attraverso l'esame di campioni biotici del tratto gastroenterico prelevati per via endoscopica o chirurgica. Il trattamento consiste nell'attenuare l'infiammazione ed instaurare una dieta controllata (Tab. 8).³⁴⁻³⁶ I farmaci che consentono di limitare efficacemente la risposta infiammatoria a livello del tratto gastroenterico sono rappresentati da metronidazolo, salicilati, prednisone, azatioprina, ciclofosfamide, clorambucil e, potenzialmente, la ciclosporina.³⁶ Anche per la tilosina, un antibiotico analogo dei macrolidi impiegato contro la proliferazione batterica, è stata segnalata l'efficacia nel trattamento di alcuni casi di infiammazione intestinale, benché non se ne conosca l'esatto meccanismo d'azione.³⁶ Il farmaco si trova in commercio sotto forma di polvere che può essere distribuita sul cibo.

Tabella 8
Immunomodulatori

Farmaco	Dosaggio	Note
Metronidazolo	Cane e gatto: colangite = 7,5 mg/kg PO ogni 12-24 ore; proliferazione batterica = 10-15 mg/kg PO ogni 12-24 ore; stomatite = 15 mg/kg PO ogni 12-24 ore; <i>Giardia</i> , infiammazione intestinale = 10-30 mg/kg PO ogni 12-24 ore	Neurotossicità con dosaggi elevati oppure in caso di disfunzione epatica
Prednisone	Cane e gatto: 1-2 mg/kg PO ogni 12 ore; gatti con enterite eosinofila: 2-3 mg/kg PO ogni 12 ore	Possibile causa di poliuria/ polidipsia, polifagia, ulcere gastriche, sindrome di Cushing
Azatioprina	Cane: 50 mg/m ² (1-1,5 mg/kg) PO ogni 24 ore per 2 settimane, quindi a giorni alterni quale terapia di mantenimento; gatto: 0,3-0,5 mg/kg PO ogni 48 ore	Possibile causa di depressione midollare; necessita di un monitoraggio mediante esami emocromocitometrici; per ottenere l'effetto completo occorre un periodo di latenza di settimane
Ciclofosfamide	Cane: 50 mg/m ² PO quattro volte alla settimana; gatto: mezza compressa da 25 mg PO quattro volte alla settimana	Possibile depressione midollare; necessita di un monitoraggio mediante esami emocromocitometrici; possibile causa di vomito/ diarrea e cistite emorragica (cane)
Clorambucil	Cane: 0,1-0,2 mg/kg PO ogni 48 ore; gatto: 0,25-0,5 mg/kg PO ogni 48-72 ore	Possibile depressione midollare
Tilosina	Cane e gatto: 11-200 oppure 20-40 mg/kg PO ogni 12 ore; 1/4-1 cucchiaino con il cibo ogni 8-12 ore; 5-10 mg/kg PO ogni 8-12 ore	Vasto intervallo posologico con ampio margine di sicurezza; ogni grammo contiene 100 mg di tilosina; cospargere sul cibo
Sulfasalazina	Cane: 10-30 mg/kg PO ogni 8 ore; gatto: 20 mg/kg oppure 250 mg PO ogni 8 ore (tre volte) e poi ogni 24 ore	Possibile causa di cheratoconjuntivite secca; utilizzare con cautela nel gatto data la possibilità di intossicazione da salicilati
Mesalamina	Cane: 10-20 mg/kg PO ogni 6-8 ore	Nel cane riduce la produzione lacrimale
Olsalazina	Cane e gatto: 10-20 mg/kg PO ogni 12-24 ore	Non è stata segnalata riduzione della produzione lacrimale

Metronidazolo

Il metronidazolo è un antibiotico attivo contro i batteri anaerobi, mentre non induce alterazioni dannose a carico della flora batterica normale. Inoltre, è dotato di proprietà immunomodulatrici che deprimono le risposte cellulomediatae, esercita azione antiprotozoaria ed ha effetti favorevoli sui livelli degli enzimi dell'orletto a spazzola e sull'assunzione intestinale dei principi nutritivi (ad es. glucosio e aminoacidi).³⁷ Si ignora da quale fra queste azioni dipenda l'efficacia del prodotto nel trattamento dell'infiammazione intestinale. Il metronidazolo può essere efficace nei casi lievi di IBD, in cui garantisce un controllo adeguato. Nelle forme moderate o gravi, può essere impiegato nell'ambito di una terapia combinata, associato a basse dosi di prednisone.

Salicilati

La sulfasalazina è un salicilato che viene impiegato in modo specifico nei processi infiammatori del colon e rappresenta il trattamento di elezione nella colite cronica. Il farmaco contiene sulfapiridina e 5-aminosalicilato uniti da un legame azotato che viene scisso nel colon. La componente 5-amino-salicilica, che agisce quale repressore locale dell'infiammazione, è un FANS che inibisce l'attività di cicloossigenasi e lipossigenasi impedendo la sintesi di prostaglandine e leucotrieni. Nei casi di IBD del colon di grado lieve o moderato, questo agente si rivela utile se impiegato singolarmente. Nei casi di maggiore gravità, deve essere somministrato unitamente a metronidazolo o prednisone. Gli effetti collaterali indesiderati comprendono anoressia, vomito, diarrea e cheratocongiuntivite secca (da cui può avere origine un'ulcera corneale); nel gatto, sono stati segnalati casi di anemia. Le preparazioni a base di 5-aminosalicilato non associato alla componente sulfapiridinica (mesalamina, olsalazina) possono prevenire lo sviluppo di cheratocongiuntivite secca e vengono impiegate comunemente in medicina umana per i trattamenti a lungo termine.³⁸ Tuttavia, è possibile che nel cane la mesalamina riduca la produzione lacrimale.

Corticosteroidi

Il prednisone è un corticosteroide che sopprime in modo rapido e potente la risposta cellulomediata e quella umorale. I corticosteroidi sono considerati il trattamento di elezione nei casi moderati o gravi di infiammazione intestinale (linfoplasmocitaria) e solitamente risultano efficaci quando il metronidazolo si è rivelato inutile. Gli effetti collaterali indesiderati sono rappresentati da sviluppo di ulcere a livello di stomaco, duodeno o colon ed iperadrenocorticismismo iatrogeno. È consigliabile evitare l'uso del desametasone, perché esercita effetti prolungati sull'asse ipotalamo-ipofisario. Il prednisone può essere somministrato quotidianamente e poi ridotto gradualmente, passando alla terapia di mantenimento a giorni alterni quando i segni clinici si siano risolti. Nei soggetti che manifestano gravi effetti indesiderati durante la terapia a giorni alterni è possibile passare ad un trattamento alternativo, da solo o in associazione con basse dosi di prednisone. Nei pazienti umani con colite ulcerativa è stato utilizzato con successo

il budesonide, un corticosteroide che viene somministrato per via orale ed esercita effetti topici a livello del piccolo e grosso intestino con un assorbimento sistemico di minima entità.³⁹ Il farmaco è attualmente oggetto di studio per il possibile impiego nei cani con IBD. In alternativa viene comunemente impiegata l'azatioprina, un agente soppressore della trasformazione linfocitaria antigene-indotta. Il farmaco può essere utilizzato da solo oppure associato a prednisone in dosi più basse. Di solito, l'azatioprina viene somministrata ogni giorno per due settimane e poi ridotta ad un trattamento a giorni alterni. Gli effetti indesiderati comprendono anoressia, vomito, diarrea e depressione midollare. Quest'ultima, quando è di lieve entità, costituisce un fenomeno comune e non rappresenta un motivo di notevoli preoccupazioni. Episodi di depressione midollare grave, benché rari, si verificano più comunemente nel gatto che nel cane e in particolare negli stadi iniziali del protocollo terapeutico.³⁶ Sono anche stati segnalati casi di pancreatite ed epatotossicità.³⁶ È indicato il monitoraggio dei soggetti trattati mediante esecuzione di routine dell'esame emocromocitometrico completo.

Agenti chemioterapici

Casi gravi e refrattari di infiammazione intestinale possono rispondere alla ciclofosfamide, un agente chemioterapico che esercita potenti effetti immunosoppressori.³⁶ Gli effetti collaterali indesiderati di questo farmaco sono rappresentati da vomito, diarrea, cistite emorragica sterile (nel cane) e soppressione midollare. La ciclofosfamide viene somministrata per 4 giorni consecutivi e quindi sospesa per 3 giorni alla settimana, il che ne rende più agevole l'uso nel gatto rispetto all'azatioprina. I soggetti trattati devono essere monitorati attentamente mediante esecuzione di routine dell'esame emocromocitometrico completo. Il clorambucil è un agente chemioterapico orale con effetti citotossici simili a quelli della ciclofosfamide (anche se non è altrettanto potente), ma può essere utile in alcuni casi refrattari di IBD.³⁶ Utilizzando il clorambucil piuttosto che la ciclofosfamide, gli effetti collaterali di depressione midollare sono di minima entità e le manifestazioni gastroenteriche vengono di solito eliminate con la somministrazione a giorni alterni. La ciclosporina, un farmaco soppressore dei linfociti T disponibile sotto forma di preparazioni per uso orale, non è stata studiata nei cani e nei gatti con infiammazione intestinale, ma si è dimostrata efficace nel trattamento di pazienti umani colpiti dalla malattia che non rispondevano ad altre terapie.³⁶ Pur essendo molto costosa, la ciclosporina è stata utilizzata nel trattamento di altre patologie immunomediatae del cane e del gatto e può essere presa in considerazione nei casi gravi. I suoi effetti collaterali indesiderati sono rappresentati da vomito, diarrea, pancreatite e depressione midollare. È fondamentale controllare attentamente l'eventuale insorgenza di questi disturbi, nel qual caso il farmaco deve essere sospeso. È consigliabile misurare i livelli sierici della ciclosporina per raggiungere valori terapeutici ed evitare effetti tossici. Questo agente viene commercializzato sotto forma di composto micronizzato, perché ne è stato segnalato uno scarso assorbimento per via orale. La biodisponibilità delle dosi somministrate per os varia in base al singolo individuo.

Bibliografia

1. Boothe DM: Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia, WB Saunders Co, 2001, pp 483-488.
2. Boothe DM: Gastrointestinal pharmacology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2:343-376, 1999.
3. Burrows CF: Metoclopramide. *JAVMA* 183:1341-1343, 1983.
4. Dowling PM: Life after cisapride: Prokinetic drugs for small animals. *Vet Med* 95(9):678-685, 2000.
5. Sanwald-Ducray P, Dow J: Prediction of the pharmacokinetic parameters of reduced-dolasetron in man using in vitro-in vivo and interspecies allometric scaling. *Xenobiotica* 27(2):189-201, 1997.
6. Ogilvie G: Dolasetron: A new option for nausea and vomiting. *JAAHA* 36:481-483, 2000.
7. Parkman HP, Pagaw AP, Ryan JP: Ranitidine and nizatidine stimulate antral smooth muscle contractility via excitatory cholinergic mechanisms. *Dig Dis Sci* 43:497-505, 1998.
8. El-Omar E, Banerjee S, Wirz A, et al: Marked rebound acid hypersecretion after treatment with ranitidine. *Am J Gastroenterol* 91:355-359, 1996.
9. Lampkin TA, Ouellet D, Hak LJ, et al: Omeprazole: A novel antisecretory agent for the treatment of acid-peptic disorders. *Ann Pharmacother* 24:393-402, 1990.
10. Jenkins CC, Denovo RC: Omeprazole: A potent antiulcer drug. *Compend Contin Educ Pract Vet* 13(10):1578-1582, 1991.
11. Guilford WG, Strombeck DR: Chronic gastric disease, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 275-302.
12. Wolfe MM, Soll AH: The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 319:1707-1715, 1988.
13. Wilke JR, Turner JC: The use of adsorbents to treat gastrointestinal problems in small animals. *Semin Vet Med Surg Small Anim* 2(4):266-273, 1987.
14. Ericsson CD, Evans DG, Dupont HL et al: Bismuth subsalicylate inhibits activity of crude toxins of *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis* 136:693-696, 1977.
15. Hall JA, Washabau RJ: Gastrointestinal prokinetic therapy: Dopaminergic antagonist drugs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(2):214-221, 1997.
16. FitzSimons H: Pharm profile: Cisapride. *Compend Contin Educ Pract Vet* 21(4):324-327, 1999.
17. Dowling PM: Life after cisapride: Prokinetic drugs for small animals. *Vet Med* 95(9):678-685, 2000.
18. Tonini M, DePonti F, Di Nucci A, Crema F: Review article: Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther* 13(12):1585-1591, 1999.
19. Peeters TL: Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 105:1886-1899, 1993.
20. Hall JA, Washabau RJ: Gastrointestinal prokinetic therapy: Motilinlike drugs. *Compend Contin Educ Pract Vet* 19(3):281-288, 1997.
21. Inatomi N, Satoh T, Satoh H, et al: Comparison of the motor-stimulating action of EM523, an erythromycin derivative and prostaglandin F2 (alpha) in conscious dogs. *Jpn J Pharmacol* 63:209-217, 1993.
22. Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, et al: Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physiol* 247:G688-G694, 1984.
23. Mizumoto A, Fujimura M, Iwanaga Y, et al: Anticholinesterase activity of histamine H₂-receptor antagonists in the dog: Their possible role in gastric motor activity. *J Gastrointest Motil* 2(4):273-280, 1990.
24. Ueki S, Seiki M, Yoneta T, et al: Gastroprokinetic activity of nizatidine, a new H₂-receptor antagonist and its possible mechanism of action in dogs and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 264(1):152-157, 1993.
25. Washabau RJ, Pitts M, Hasler A, et al: Nizatidine and ranitidine stimulate feline colonic smooth muscle contraction (abstract). *Proc ACVIM*:739, 1996.
26. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al: Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 118:463-468, 2000.
27. Nguyen A, Camilleri M, Kort LJ: SD2HTF919 stimulates canine colonic motility and transit in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 280:1270-1276, 1997.
28. Briejer MR, Ghooos E, Eelen J, et al: Serotonin 5HT₄ mediates the R093877 induced changes in contractile patterns in the canine colon. *Gastroenterology* 112:A705, 1997.
29. Washabau RT: What's new in gastrointestinal prokinetic therapy? *Proc 19th ACVIM*:538-539, 2001.
30. Jergens AE: Rational use of antimicrobials for gastrointestinal disease in small animals. *JAAHA* 30:123-131, 1994.
31. Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T: Comparison of gastric lesions in dogs and cats with and without gastric spiral organisms. *JAVMA* 212(4):529-533, 1998.
32. Simpson K, Neiger R, DeNovo R, Sherding R: The relationship of *Helicobacter* spp. infection to gastric disease in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 14:223-227, 2000.
33. Strombeck D: Microflora of the gastrointestinal tract and its symbiotic relationship with the host, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 14-19.
34. Leib MS, Hiler LA, Roth L, et al: Plasmacytic-lymphocytic colitis in the dog. *Semin Vet Med Surg* 4:241-246, 1989.
35. Nelson RW, Stookey LJ, Kazacos E: Nutritional management of idiopathic chronic colitis in the dog. *J Vet Intern Med* 2:133-137, 1988.
36. Guilford WG: Idiopathic inflammatory bowel disease, in Guilford WG, Center SA, Strombeck DR, et al (eds): *Strombeck's Small Animal Gastroenterology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996, pp 451-486.
37. Sanyal SN, Jamba L, Channan M: Effect of the antiprotozoal agent metronidazole (Flagyl) on absorptive and digestive functions of the rat intestine. *Ann Nutr Metab* 36:235-243, 1992.
38. Brzezinski A, Rankin GB, Seidner DL, et al: Use of old and new oral 5-aminosalicylic acid formulations in inflammatory bowel disease. *Cleve Clin J Med* 62(5):317-323, 1995.
39. Filip B, Schmit A, D'Haens G, et al: Budesonide in collagenous colitis: A double-blind placebo-controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 122:20-25, 2002.



VETLINK
 Lista telematica
 A.N.M.V.I.

collegati con la tua professione
 per iscriverti
<http://www.anmvi.it/servizi/liste/index.html>