

# LE AFFEZIONI IDIOPATICHE DELLE BASSE VIE URINARIE DEL GATTO. Parte IV. Opzioni terapeutiche\*

TINA S. KALKSTEIN, DVM, MA - JOHN M. KRUGER, DVM, PhD  
Michigan State University

CARL A. OSBORNE, DVM, PhD  
University of Minnesota

## Riassunto

Nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie è stato consigliato l'uso di numerosi agenti terapeutici; tuttavia, pochi di essi sono stati oggetto di prove cliniche controllate destinate a valutarne efficacia e innocuità. Il problema è aggravato dal fatto che i segni clinici associati alla condizione spesso sono di breve durata e autolimitanti. Di conseguenza, qualsiasi forma di terapia appare vantaggiosa fino a quando non si rivela dannosa. Il presente lavoro prende in considerazione diverse possibilità di trattamento delle manifestazioni cliniche e delle potenziali sequele dell'affezione.

## Summary

*Many therapeutic agents have been advocated for use in cats with idiopathic lower urinary tract disease (iLUTD); however, few have been subject to controlled clinical trials proving their efficacy and safety. The problem is compounded by the fact that clinical signs associated with iLUTD are frequently of short duration and self-limiting. Consequently, any form of therapy may appear beneficial as long as it is not harmful. This article explores various options for managing clinical signs and potential sequelae associated with iLUTD.*

Il trattamento efficace dei gatti di entrambi i sessi con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie (iLUTD, *idiopathic lower urinary tract disease*) rimane un enigma. Poiché i segni clinici associati a questa forma patologica spesso sono di breve durata e autolimitanti, qualsiasi tipo di terapia appare vantaggioso se non risulta dannoso. La natura autolimitante delle manifestazioni cliniche in molti dei gatti colpiti induce a sottovalutare la necessità di studi clinici controllati, eseguiti in doppio cieco e in prospettiva, per dimostrare l'efficacia delle varie forme di trattamento. Le terapie considerate nel presente lavoro, fra le altre, sono riassunte nella Tabella 1. La scelta del trattamento nei gatti colpiti da iLUTD non ostruttiva deve essere basata su 1) valutazione diagnostica approfondita che consenta di escludere altre cause di affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie (LUTD), 2) informazione del proprietario, sottolineando l'assenza di studi definitivi che dimostrino l'efficacia delle

terapie proposte, 3) strategie che riducano al minimo i fattori di rischio associati all'ostruzione uretrale, 4) strategie per prevenire le patologie iatrogene e 5) considerazione di agenti farmacologici per il trattamento sintomatico di manifestazioni cliniche persistenti o ricorrenti.

I metodi di terapia delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto di tipo non ostruttivo discussi in questa sede non sono tutti sostenuti da studi sperimentali e/o clinici e quindi devono essere considerati con la dovuta cautela. Questa è l'ultima delle quattro parti di un lavoro in cui si prendono in rassegna gli attuali concetti riguardanti la iLUTD nel gatto. Nelle tre sezioni precedenti sono stati descritti rispettivamente gli aspetti clinici, le possibili eziologie e la valutazione diagnostica dell'affezione.

## AGENTI ANTIBATTERICI

Gli antibiotici vengono prescritti comunemente per il trattamento empirico delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie. Tuttavia, nei gatti giovani o di media età

\*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian", Vol. 21, N. 6, giugno 1999, 497. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Tabella 1**  
**Terapie di efficacia non determinata<sup>a</sup> applicate nel trattamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie**

Terapia	Proprietà	Via di somministrazione	Efficacia prevista <sup>b</sup>
Acepromazina	Antispastico	PO, IV, IM, SC	Improbabile
Amitriptilina	Anticolinergico, antiinfiammatorio, analgesico	PO	Probabile in alcuni casi
Ammonio cloridrato	Acidificante	PO	Efficace per MAP
Butorfanolo	Analgesico	PO, IV, IM, SC	Improbabile
Spirale di rame	Sconosciute	Intravescicale	Controindicato
Glucosamina, condroitinsolfato e ascorbato di magnesio	Glicosaminoglicani	PO	Probabile in alcuni casi
Dantrolene	Antispastico	PO, IV	Improbabile
Revisione chirurgica	Sconosciute	Intravescicale	Controindicato
Diazepam	Antispastico	PO, IV	Improbabile
Dieta			
Acidificante	Acidificante	PO	Efficace per MAP
Ipomagnesica	Abbassa magnesio urinario	PO	Efficace per MAP
Umida	Riduce USG	PO	Possibile
Dimetilsolfossido	Antiinfiammatorio, analgesico	Intravescicale	Improbabile
Vaccino contro i calcivirus felini	Immunogeno	SC	Improbabile
Furosemide	Diuretico	PO, IV, IM, SC	Improbabile
Idrodistensione	Analgesico	Intravescicale	Improbabile
Idrossizina	Antistaminico, anticolinergico, antispastico, analgesico, ansiolitico, sedativo	PO	Improbabile
Ialuronidasi	Enzimatiche	SC	Improbabile
Interferon $\alpha$ -2a	Immunomodulatore, antifibrotico, antivirale	PO, intravescicale	Possibile
Soluzione di Lugol	Cauterizzante	Intravescicale	Controindicato
Megestrol acetato	Ormone	PO	Improbabile
Metenammina	Antisettico	PO	Improbabile
Metionina	Acidificante	PO	Efficace per MAP
Blu di metilene	Antisettico	PO	Controindicato
Ossibutinina	Antispastico	PO	Può diminuire la pollachiuria
Pentosan polisolfato	Glicosaminoglicano	PO, intravescicale	Probabile in alcuni casi
Fenazopiridina	Analgesico	PO	Controindicato
Fenolo	Cauterizzante	Intravescicale	Controindicato
Fenossibenzamina	Antispastico	PO	Improbabile
Piroxicam	Antiinfiammatorio	PO	Sconosciuta
Cloruro di potassio	Riduzione USG	PO	Improbabile
Prazosin	Antispastico	PO	Improbabile
Propantelina	Antispastico	PO	Può ridurre pollachiuria
Prostaglandina E <sub>1</sub>	Citoprotettore	Intravescicale	Improbabile
Cloruro di sodio	Riduzione USG	PO	Improbabile
Testosterone	Ormone	IM	Improbabile
Acido tetrasodio etilendiamino tetracetico allo 0,085% e tripolifosfato sodico allo 0,06%	Chelante	PO	Molto improbabile
Vitamina A	Vitamina	PO	Improbabile

<sup>a</sup> Assenza di studi controllati che confrontino il grado di attenuazione della gravità e durata dei segni clinici nei gatti colpiti trattati con gli agenti terapeutici elencati rispetto ai controlli non trattati o trattati con placebo e che consentano di valutare l'efficacia di queste terapie.

<sup>b</sup> Previsione di efficacia nel trattamento delle affezioni idiopatiche non ostruttive delle basse vie urinarie se il trattamento fosse stato valutato mediante prove cliniche controllate. IM = via intramuscolare; IV = via endovenosa; MAP = magnesio ammonio fosfato; PO = per via orale; SC = via sottocutanea; USG = peso specifico dell'urina.

che manifestano i segni della condizione le infezioni batteriche del tratto urinario (UTI) sono rare.<sup>15</sup> In uno studio pilota, la terapia antibiotica non si è dimostrata né vantaggiosa né dannosa nei gatti abatterici con LUTD.<sup>6</sup> Se gli antibiotici non sono dannosi, ci si potrebbe chiedere perché preoccuparsi; tuttavia, si ritiene che l'uso indiscriminato di questi farmaci svolga un ruolo importante nello sviluppo della resistenza batterica.

## ANTISETTICI DEL TRATTO URINARIO

Gli antisettici del tratto urinario vengono impiegati talvolta quali agenti complementari di trattamento, controllo e prevenzione delle infezioni batteriche delle vie urinarie nei pazienti umani. Benché l'uso di questi farmaci sia riconosciuto nel trattamento delle UTI nel cane e sia talvolta menzionato anche in quello delle LUTD felina, non sono stati pubblicati studi che ne sostengano l'efficacia in queste specie animali.

In ambiente acido (pH inferiore a 6,0), la metenamina viene idrolizzata in formaldeide, un componente essenziale dell'attività antimicrobica del prodotto. Poiché l'acidità dell'urina è determinante per la formazione di formaldeide, la metenamina solitamente viene somministrata associata ad acidificanti, quali acido mandelico (metenamina mandelato) o acido ippurico (metenamina ippurato). La metenamina deve permanere nel tratto urinario per un periodo sufficiente a permettere la produzione di formaldeide in concentrazione adeguata. Quando viene prodotta a livelli adeguati, la formaldeide è in grado di causare la morte di batteri, micoplasmi e virus nell'urina a qualsiasi pH. La metenamina non raggiunge livelli intracellulari elevati, per cui non ci si può aspettare che consenta di eradicare i virus intracellulari. Poiché la sua efficacia non è stata valutata mediante studi controllati, gli autori non possono consigliarne l'uso.

Il blu di metilene (tetrametilitionina cloridrato) è un agente antisettico debole che in passato si associava comunemente ai prodotti usati nel trattamento dei sintomi legati ai disordini delle basse vie urinarie, in particolare l'urolitiasi. Tuttavia, l'efficacia di cui è dotato è estremamente discutibile. Inoltre, poiché si tratta di un agente che induce potenzialmente la formazione di corpi di Heinz e gravi forme di anemia, l'uso di farmaci che lo contengano è controindicato nel gatto.<sup>7</sup>

## ANALGESICI DEL TRATTO URINARIO

La fenazopiridina è un colorante azotato comunemente utilizzato quale analgesico del tratto urinario nei pazienti umani, che recentemente è divenuto disponibile come preparazione da banco. La fenazopiridina, utilizzata singolarmente o associata a sulfamidici, è controindicata nel gatto che risulta estremamente sensibile alla metemoglobinemia dose-dipendente e alle modificazioni ossidative irreversibili dell'emoglobina che portano alla formazione dei corpi di Heinz e allo sviluppo di anemia.<sup>8</sup>

L'uso di analgesici diversi dalla fenazopiridina per il trattamento del dolore a carico delle basse vie urinarie è stato segnalato raramente nei pazienti umani con cistiti in-

terstiziali.<sup>9</sup> In questi casi, è stato ipotizzato che le proprietà analgesiche dell'amitriptilina siano almeno in parte responsabili dell'attenuazione del dolore vescicale.<sup>10</sup> Il butorfanolo è stato consigliato per il trattamento sintomatico dei segni clinici associati alle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto.<sup>11</sup> Tuttavia, non sono stati segnalati studi controllati intesi a valutare l'efficacia degli analgesici nell'attenuare la gravità o la durata dei segni clinici della malattia.

## ACIDIFICANTI URINARI

Gli acidificanti urinari sono stati impiegati comunemente per trattare i gatti con affezioni delle basse vie urinarie sia di tipo non ostruttivo che ostruttivo. L'uso di questi prodotti apparentemente era basato sull'ipotesi che la maggior parte, se non la totalità, dei casi di ematuria, disuria e ostruzione uretrale felina derivasse da una cristalluria struvitica e dalla formazione di uroliti di struvite e tappi uretrali contenenti struvite.<sup>12-18</sup> Benché vi siano pochi dubbi che questo tipo di uroliti e di tappi uretrali siano cause importanti di affezioni delle basse vie urinarie nel gatto, la cristalluria di per sé e in particolare quella struvitica non sono fattori significativi nell'eziopatogenesi di tutte le forme di LUTD idiopatica di tipo non ostruttivo. In uno studio in prospettiva condotto in 62 gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie di tipo non ostruttivo, l'entità della cristalluria rilevata nei gatti colpiti non differiva da quella dei soggetti di controllo esenti dall'affezione.<sup>19</sup> In uno studio più recente, la cristalluria veniva osservata raramente nei gatti con iLUTD di tipo non ostruttivo.<sup>20</sup>

L'acidificazione dell'urina è utile per favorire la dissoluzione o prevenire la formazione di uroliti di struvite sterili o di tappi uretrali contenenti lo stesso minerale (vedi la sezione relativa a Trattamento e Prevenzione delle Sequele), mentre è improbabile che risulti vantaggiosa nel trattamento della patologia idiopatica delle basse vie urinarie di tipo non ostruttivo. Esistono molte diete commerciali intese ad acidificare l'urina. L'iperacidificazione indotta da acidificanti e che provoca acidosi metabolica si verifica con maggiori probabilità in soggetti con insufficienza renale concomitante, in quelli che assumono diete acidificanti e nei gatti immaturi.<sup>21</sup> È possibile che l'iperacidificazione protratta per periodi prolungati contribuisca allo sviluppo di ipokalemia, disfunzioni renali, demineralizzazione ossea e di uroliti composti da ossalato di calcio.<sup>22-25</sup> Inoltre, dosi elevate di metionina possono portare allo sviluppo di anemia con corpi di Heinz e metemoglobinemia.<sup>26</sup>

## ANTISPASTICI DELLA MUSCOLATURA SCHELETRICA E LISCIA

Nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie si verifica comunemente lo sviluppo di pollachiuria. L'emissione inappropriata di piccole quantità di urina contenute in una vescica scarsamente distesa può essere associata a sensazione di dolore, pienezza vescicale ed urgente stimolo ad urinare. La pollachiuria probabilmente deriva dalla stimolazione di origine infiammatoria dei nervi affe-

renti sensoriali sacrali della vescica. Le sensazioni di dolore, pienezza ed urgenza inducono un riflesso prematuro di minzione con conseguente emissione involontaria ed inappropriata di piccole quantità di urina. Poiché le fibre efferenti parasimpatiche colinergiche sono normalmente responsabili della contrazione del muscolo detrusore, è logico considerare i farmaci anticolinergici una forma di trattamento sintomatico in caso di pollachiuria e incontinenza da stimolo urgente.<sup>27</sup> Tuttavia, dosaggi ed efficacia di questi agenti nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie di tipo non ostruttivo non sono stati stabiliti per mezzo di studi clinici controllati.

La propantelina è un agente anticolinergico che riduce al minimo forza e frequenza delle contrazioni incontrollate del muscolo detrusore<sup>28</sup> ed è stato consigliato nel trattamento della pollachiuria associata a iLUTD.<sup>6,29</sup> In uno studio clinico controllato condotto per valutare l'efficacia di una dose orale di propantelina (7,5 mg) quale trattamento di ematuria e disuria di origine spontanea in gatti di sesso maschile e femminile non ostruiti, non è stata osservata alcuna differenza di durata dei segni clinici fra soggetti trattati e non.<sup>6</sup> Una terapia più prolungata probabilmente avrebbe ridotto gravità e durata della disuria.

L'azione della propantelina insorge rapidamente. Pertanto, occorre impedire che si verifichi una ritenzione urinaria quale conseguenza di dosaggi eccessivi. Altri possibili effetti collaterali comprendono tachicardia, vomito e costipazione. È stata suggerita una posologia empirica compresa fra 0,25 e 0,5 mg/kg per via orale ogni 12 - 24 ore. Sono necessari ulteriori studi per stabilire dosaggi appropriati e giustificare un effetto sintomatico vantaggioso della propantelina nei gatti con pollachiuria di grave entità.

Sono stati consigliati altri antispastici della muscolatura liscia (ad es. ossibutinina, fenossibenzamina, acepromazina, prazosin) e scheletrica (ad es. dantrolene, diazepam) per il trattamento sintomatico dell'uretrospasmo associato alle affezioni delle basse vie urinarie.<sup>29-35</sup> Benché alcuni fra questi agenti farmacologici inducessero abbassamenti significativi della pressione endouretrale in gatti maschi normali e in gatti con ostruzione uretrale ad insorgenza spontanea,<sup>29,31-34</sup> il ruolo dello spasmo della muscolatura liscia e striata nella genesi delle manifestazioni cliniche associate a LUTD felina idiopatica non è stato determinato. Nell'ambito di uno studio pilota condotto in sei gatti maschi con ostruzione uretrale conseguente a cause aspecifiche, i valori di pressione endouretrale prima della somministrazione di antispastici non differivano significativamente da quelli misurati in gatti normali non ostruiti.<sup>33</sup> Non sono stati eseguiti studi analoghi in gatti con forme idiopatiche di LUTD di tipo non ostruttivo. Sulla base dei dati disponibili, gli autori non consigliano l'uso routinario di antispastici della muscolatura liscia o scheletrica per trattare i gatti affetti da patologia idiopatica delle basse vie urinarie.

## AGENTI ANTIINFIAMMATORI

Quadri di ulcerazione mucosa ed edema sottomucoso, emorragia, fibrosi e infiltrazione di cellule infiammatorie mononucleate sono aspetti microscopici comunemente osservati a carico della vescica nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie. Queste anomalie sono com-

patibili con la presenza di uno stato infiammatorio; tuttavia, le cause specifiche di infiammazione in molti gatti affetti dalla condizione sono ignote. L'assenza di terapie specifiche nei gatti con LUTD idiopatica ha indotto l'uso diffuso di agenti antiinfiammatori nel tentativo di attenuare la gravità dei segni clinici associati allo stato flogistico. Tuttavia, sono state effettuate poche prove cliniche controllate per studiare l'efficacia a breve e a lungo termine di questi agenti nel trattamento sintomatico degli stati di ematuria e disuria nel gatto. Inoltre, va ricordato che tali manifestazioni nei soggetti con LUTD idiopatica sono spesso autolimitanti.

## Glucocorticoidi

I glucocorticoidi, in virtù delle notevoli proprietà antiinfiammatorie di cui sono dotati, rappresentano una scelta terapeutica ragionata per ridurre al minimo le manifestazioni di disuria ed ematuria nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie. Tuttavia, i risultati di uno studio pilota condotto in doppio cieco, con controllo placebo rappresentato da gatti di sesso maschile e femminile affetti da LUTD idiopatica non trattati, indicarono che i dosaggi antiinfiammatori di prednisolone (1 mg/kg per via orale ogni 12 ore per 10 giorni) non erano in grado di ridurre gravità e durata dei segni clinici nei gatti colpiti.<sup>36</sup> Le manifestazioni cliniche si attenuavano nell'arco di 1 - 2 giorni nei gatti trattati con prednisolone (n = 6) e in quelli trattati con placebo (n = 6); le anomalie urinarie costituite da ematuria e piuria scomparivano in circa 2 - 5 giorni in entrambi i gruppi. Data l'inconsistenza delle risposte cliniche favorevoli e i possibili effetti collaterali associati ai glucocorticoidi, gli autori suggeriscono di non adoperarli per il trattamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie.

## Dimetilsolfossido

Il dimetilsolfossido (DMSO) è un agente analgesico e antiinfiammatorio dotato di debole attività antibatterica, antimicotica e antivirale.<sup>37</sup> Il prodotto si dimostra efficace nel trattamento di alcuni disordini genitourinari umani, fra cui cistite interstiziale, cistite da radiazioni, prostatite cronica e trigonite cronica femminile.<sup>38</sup> I risultati di studi non controllati suggeriscono che l'infusione ascendente di soluzioni apiretogene di DMSO al 50% nel lume vescicale di pazienti umani con cistite cronica riduce al minimo i segni clinici associati alla condizione in una percentuale di soggetti compresa fra 50% e 90%.<sup>39,40</sup>

Il dimetilsolfossido è stato utilizzato nel trattamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto, probabilmente in base all'efficacia segnalata nei pazienti umani affetti da cistite interstiziale. I dosaggi della sostanza e la frequenza delle somministrazioni erano del tutto empirici. L'instillazione intravesicale di 10 - 20 ml di DMSO al 10% comportò il miglioramento dei segni clinici in tre gatti con LUTD cronica, ma non è stato possibile stabilire alcuna relazione causale.<sup>29</sup> Non sembrano esistere segnalazioni di prove cliniche adeguatamente controllate intese a valutare l'efficacia dell'instillazione locale del dimetilsolfossido nella vescica urinaria di gatti con patologia

idiopatica. In uno studio controllato condotto in gatti con cistite chimica indotta sperimentalmente, la somministrazione intravesicale di DMSO al 45% per 3 giorni non comportò effetti dimostrabili di riduzione dell'infezione batterica o dello stato infiammatorio.<sup>6</sup> Gli effetti indesiderati della somministrazione intravesicale del prodotto in gatti normali e in soggetti con LUTD idiopatica non sono stati valutati. In attesa di ulteriori studi, gli autori non consigliano l'utilizzo di dimetilsolfossido nel trattamento della patologia idiopatica delle basse vie urinarie.

## Piroxicam

Il piroxicam è un farmaco antiinfiammatorio non steroideo, che potrebbe essere impiegato quale terapia per attenuare le manifestazioni di disuria e pollachiuria nei gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie. Il dosaggio empirico del farmaco è di 0,3 mg/kg per via orale ogni 24 ore. In attesa di prove cliniche controllate in doppio cieco, non è possibile garantire l'innocuità e l'efficacia del piroxicam nel trattamento dei gatti colpiti dalla condizione.

## GLICOSAMINOGLICANI

L'epitelio di transizione della vescica urinaria è ricoperto da uno strato sottile di macromolecole extracellulari idratate, definite *glicosaminoglicani* (GAG). Le classi principali di glicosaminoglicani dotate di importanza biologica comprendono acido ialuronico, eparansolfato, eparina, condroitin-4-solfato, condroitin-6-solfato, dermatansolfato e cheratansolfato.<sup>41</sup> I glicosaminoglicani uroteliali riducono al minimo l'adesione di microrganismi e cristalli all'urotelio vescicale e limitano i movimenti delle proteine urinarie e di altri soluti ionici e non ionici dal lume vescicale verso il tessuto circostante.<sup>42</sup> È stato ipotizzato che i deficit quantitativi o qualitativi dei glicosaminoglicani di superficie e il conseguente aumento di permeabilità uroteliale siano fattori causali nella patogenesi della LUTD felina idiopatica e della cistite interstiziale umana.<sup>42,43</sup>

Nel trattamento della cistite interstiziale dell'uomo, si ricorre comunemente alla somministrazione orale o intravesicale di glicosaminoglicani. Il pentosanpolisolfato di sodio è un analogo semisintetico dell'eparina a basso peso molecolare che rinforza i glicosaminoglicani uroteliali e attenua le lesioni a carico delle cellule di transizione.<sup>44</sup> La remissione sintomatica è stata osservata nel 28% - 40% dei pazienti umani con cistite interstiziale trattati con pentosanpolisolfato sodico per via orale o intravesicale rispetto al 13% - 20% dei soggetti trattati con placebo.<sup>45-48</sup> Nei pazienti umani trattati con questo farmaco sono state riscontrate raramente manifestazioni quali prolungamento del tempo di protrombina, epistassi, sanguinamento gengivale, alopecia, dolore addominale, diarrea e nausea.<sup>49</sup> Nonostante gli studi incoraggianti eseguiti sull'uomo, innocuità ed efficacia del pentosanpolisolfato sodico o di altri preparati contenenti glicosaminoglicani nel trattamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie non sono state valutate mediante prove cliniche controllate. In attesa di tali studi, gli autori raccomandano cautela nell'uso dei glicosaminoglicani per il trattamento della LUTD idiopatica felina.

## AMITRIPTILINA

L'amitriptilina è stata consigliata per la terapia sintomatica delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto.<sup>11,50</sup> Si tratta di un farmaco antidepressivo triciclico ed ansiolitico dotato di proprietà anticolinergiche, antistaminiche, anti- $\alpha$ -adrenergiche, antiinfiammatorie e analgesiche. L'amitriptilina è ampiamente utilizzata nel trattamento della cistite interstiziale umana. Nonostante la popolarità del prodotto, non se ne conoscono l'esatto meccanismo d'azione e il valore terapeutico nel trattamento della condizione. In uno studio non controllato condotto in 28 pazienti umani con cistite interstiziale refrattaria, la remissione dei segni clinici si è verificata in 18 pazienti (64%), mentre in 5 soggetti (18%) si è avuto lo sviluppo di effetti collaterali inaccettabili. In 5 casi (18%) non si è verificato alcun miglioramento.<sup>51</sup>

In base all'interpretazione di segnalazioni aneddotiche e dati incompleti è stato suggerito che il trattamento impiegato nelle forme croniche di affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie fosse associato ad un miglioramento dei segni clinici.<sup>52</sup> Conseguentemente, l'amitriptilina ha acquisito popolarità nella terapia sintomatica della iLUTD felina.<sup>50</sup> Tuttavia, analogamente a quanto accade nell'uomo, non sono stati segnalati studi clinici adeguatamente controllati rivolti a valutare l'efficacia nel farmaco nei gatti affetti da forme idiopatiche di LUTD.

Dosaggi, frequenza e durata della terapia con amitriptilina sono del tutto empirici. È stata suggerita una posologia compresa fra 2,5 e 12,5 mg/gatto ogni 24 ore per via orale (somministrata la sera); il dosaggio può essere modificato per produrre un leggero effetto calmante.<sup>43</sup> Le reazioni avverse segnalate nei pazienti umani trattati con dosaggi antidepressivi di amitriptilina comprendono ritenzione di urina, secchezza delle mucose, offuscamento della vista, ipotensione, tachicardia, aritmie, sedazione, debolezza, letargia, trombocitopenia, agranulocitosi, aumentata attività degli enzimi epatici e reazioni di ipersensibilità.<sup>53</sup> In gatti trattati con questo farmaco sono state segnalate manifestazioni quali sedazione, aumento di peso, mantello di aspetto trascurato, ritenzione urinaria, neutropenia e trombocitopenia.<sup>54,a</sup> In attesa di ulteriori studi circa l'innocuità e l'efficacia dell'amitriptilina nel gatto, gli autori consigliano di utilizzare il farmaco con cautela.

## ANTISTAMINICI E INIBITORI DELLE MAST CELL

L'idrossizina è un farmaco piperazinico eterociclico antagonista dei recettori H<sub>1</sub> dotato di proprietà antistaminiche, anticolinergiche, antispastiche, analgesiche, ansiolitiche e sedative. Inoltre, sembra inibire la secrezione mast-cellulare e l'attivazione delle *mast cell* vescicali indotta dai neuropeptidi.<sup>55-57</sup> I risultati di studi preliminari non controllati indicano il riscontro di miglioramenti sostanziali dei sintomi nel 40% - 55% dei pazienti umani affetti da cistite interstiziale e trattati con idrossizina.<sup>58</sup> Anche alcune osservazioni aneddotiche indicano che al-

<sup>a</sup> Comunicazione personale: Murphy C, Broomfield, CO, 1997.

cuni gatti con forme croniche di affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie hanno presentato miglioramenti in seguito a somministrazione di idrossizina.<sup>59</sup> Tuttavia, innocuità ed efficacia del farmaco nel trattamento dei gatti con LUTD idiopatica non sono state oggetto di ricerca. In altre specie animali, la somministrazione di idrossizina è stata associata alla comparsa di effetti sedativi, debolezza, ipotensione, ritenzione di urina, ipereccitabilità, tremori e crisi convulsive.<sup>55,60,61</sup>

## IDRODISTENSIONE DELLA VESCICA URINARIA

La distensione controllata della vescica urinaria in anestesia (uroidrodistensione terapeutica) è di utilità riconosciuta nell'alleviare i segni della cistite interstiziale umana.<sup>62</sup> Dopo l'applicazione di questa tecnica, il 30% circa dei pazienti umani affetti dalla condizione manifesta un'attenuazione apprezzabile, benché temporanea, della sintomatologia.<sup>38,40</sup> Anche se l'esatto meccanismo d'azione dell'uroidrodistensione non è noto, è possibile che la procedura induca (1) accresciuta produzione uroteliale di glicosaminoglicani, (2) deplezione di neuropeptidi a livello dei nervi sensitivi vescicali e/o (3) degenerazione meccanica o ischemica delle terminazioni nervose sensoriali all'interno della parete vescicale.<sup>38,40</sup>

In alcuni gatti con affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie, è stato segnalato che la distensione controllata della vescica in corso di cistoscopia si associa ad attenuazione della gravità dei segni clinici.<sup>63</sup> Tuttavia, come accade con la quasi totalità delle terapie sintomatiche, l'efficacia della procedura non è stata valutata mediante prove cliniche adeguatamente controllate. Attualmente, la diagnosi di affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie viene formulata mediante esame contrastografico ascendente e/o esame cistoscopico (due procedure che comportano la distensione della vescica urinaria). Fintanto che non verranno identificati altri indicatori più specifici di LUTD idiopatica, sarà difficile differenziare gli effetti vantaggiosi della distensione vescicale provocata a scopi diagnostici rispetto a quelli indotti da altre forme di terapia.

## REVISIONE CHIRURGICA DELL'UROTELIO

Alcuni decenni addietro, la cistotomia eseguita a scopo di lavaggio e revisione chirurgica della mucosa vescicale era un sistema diffuso per il trattamento dei gatti affetti da cistite, uretrite e/o ostruzione uretrale. Benché questa procedura venga ancora utilizzata occasionalmente, l'efficacia che garantisce non è stata dimostrata mediante prove cliniche controllate o studi sperimentali. Inoltre, segnalazioni relative a sperimentazioni cliniche suggeriscono che la tecnica sia di scarsa utilità.<sup>64</sup> L'attuale conoscenza e comprensione del comportamento delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie suggerisce che la revisione chirurgica della mucosa vescicale provoca un aumento piuttosto che una diminuzione della morbilità associata al disordine.<sup>64</sup> Alla luce delle conoscenze attuali, gli autori considerano questa procedura eticamente scorretta.

## ATTENUAZIONE DELLO STRESS

Lo stress viene considerato fra le cause scatenanti o aggravanti dei segni clinici associati alle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie.<sup>43</sup> Benché sia improbabile che lo stress rappresenti la causa primaria della condizione, i proprietari dei gatti devono tentare di limitare gli eventi stressanti ambientali, riducendo al minimo i cambiamenti in ambito domestico, mantenendo una dieta costante e mettendo a disposizione del soggetto giochi e nascondigli.<sup>43</sup>

## ALTRI AGENTI

Diversi autori hanno consigliato l'uso di vari altri agenti per il trattamento e la prevenzione delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie del gatto, ma nessuno di essi è stato valutato mediante selezione appropriata di soggetti da sottoporre a studi o a prove cliniche controllate. Le indicazioni all'uso di testosterone, olio di ricino, aglio, megestrolo acetato, vaccinazioni contro calicivirus felini/herpesvirus di tipo 1, soluzione di Lugol, etilendiamina tetrasodica, acido tetracetico e tripolifosfato sodico, vitamina A, ialuronidasi e varie preparazioni omeopatiche sembrano basate su supposizioni piuttosto che fatti. Gli autori ne sconsigliano l'utilizzo.

## TRATTAMENTO E PREVENZIONE DELLE SEQUELE

### Diverticoli vescicouracali

In passato, le terapie consigliate per qualsiasi tipo di diverticolo vescicouracale macroscopico nel gatto associato a ematuria, disuria, pollachiuria e/o periuria erano rappresentate da cistectomia parziale e diverticulectomia.<sup>65</sup> Tuttavia, le osservazioni condotte dagli autori suggeriscono che i diverticoli macroscopici si possono sviluppare in corrispondenza del vertice vescicale in gatti con residui uracali microscopici, come sequele di affezioni acquisite, concomitanti ma non correlate, delle basse vie urinarie (ad es. forme idiopatiche, urolitiasi, cistite batterica, ostruzione uretrale).<sup>66</sup> Molti di questi diverticoli macroscopici guariscono entro 2 - 3 settimane dal miglioramento dei segni clinici di LUTD, come dimostrano ripetute cistografie eseguite con doppio contrasto.<sup>66</sup> Pertanto, piuttosto che in inutili interventi di diverticulectomia, l'impegno terapeutico deve essere rivolto all'eliminazione delle cause che sono all'origine delle affezioni delle basse vie urinarie. Se un diverticolo macroscopico persiste perché la causa sottostante non viene rimossa e il soggetto soffre di infezioni del tratto urinario persistenti o ricorrenti, l'intervento di diverticulectomia rappresenta una scelta ragionevole.

### Tappi uretrali

Poiché i cristalli insolubili sembrano essere una componente integrante di molti tappi uretrali costituiti da matrice cristallina, nei soggetti colpiti appare logico applicare protocolli medici per prevenirne la formazione. La struvite è la componente minerale principale della maggior parte dei tappi

uretrali a sviluppo spontaneo, benché sia possibile anche riscontrare altri tipi di minerale. Sono state segnalate misure preventive di successo per impedire l'ostruzione uretrale ricorrente, basate sull'assunzione di diete intese ad abbassare il pH urinario e i livelli di magnesio e fosforo nelle urine.<sup>67</sup>

I tentativi di dissolvere i cristalli di struvite con acidificanti urinari o con diete formulate per promuovere la formazione di un'urina acida non devono essere messi in atto nei gatti con iperazotemia postrenale. Le conseguenze metaboliche dell'ostruzione uretrale, in particolare l'acidosi metabolica grave, devono essere corrette prima di utilizzare le diete acidificanti.

L'uretrostomia perineale è un metodo efficace per ridurre al minimo le ostruzioni ricorrenti dell'uretra peniena nei soggetti che non rispondono alla terapia medica. Si consiglia di eseguire prima un'uretrografia con mezzo di contrasto per confermare che la sede, o le sedi, di ostruzione uretrale si trovino soltanto nell'ambito del tratto penieno. Gli autori sottolineano che gli interventi di uretrostomia perineale possono comportare complicazioni significative a breve e a lungo termine, fra cui emorragie postoperatorie, deiscenza della ferita, dermatite da ustioni da urina, stenosi uretrale, infezione batterica del tratto urinario e, raramente, stravaso sottocutaneo di urina, ernia perineale e fistola uretrotrettale.<sup>67-74</sup> La presenza di infezioni batteriche del tratto urinario venne individuata nel periodo postoperatorio nel 22-45% dei soggetti trattati mediante uretrostomia perineale per la risoluzione di ostruzioni uretrali.<sup>67,73</sup> L'infezione del tratto urinario indotta da microrganismi produttori di ureasi può indurre la formazione di uroliti di struvite.<sup>67</sup> Occorre

confrontare i vantaggi di ordine profilattico dati dalla limitazione degli episodi ricorrenti di ostruzione uretrale in seguito a uretrostomia con la predisposizione a lungo termine verso le infezioni batteriche ricorrenti del tratto urinario e la formazione di uroliti. Gli autori consigliano di evitare il ricorso all'uretrostomia perineale tranne in caso di (1) lesioni parietali o extraparietali irreversibili all'origine di ostruzione ricorrente o persistente dell'uretra peniena o (2) frequente ostruzione da deflusso dell'uretra distale nonostante l'applicazione di trattamenti medici appropriati.

## CONSIDERAZIONI RELATIVE ALL'EDUCAZIONE DEL PROPRIETARIO

Data la natura autolimitante delle affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie e l'efficacia incerta delle terapie specifiche o sintomatiche, la corretta educazione del cliente riveste un ruolo fondamentale nel trattamento dei gatti colpiti. I proprietari devono essere sufficientemente informati circa l'andamento biologico naturale dell'affezione e la mancanza di prove certe riguardo innocuità ed efficacia degli agenti terapeutici al fine di prendere decisioni ragionevoli nell'ambito delle possibili terapie (vedi Risposte alle domande del proprietario). Va detto che occasionalmente le pressioni psicologiche esercitate dal cliente o autoimposte affinché "si faccia qualcosa" prevalgono su ogni altra considerazione. Tuttavia, la decisione di intervenire in qualche modo deve essere valutata alla luce dei possibili rischi e benefici che ne conseguono.

## RISPOSTE ALLE DOMANDE DEI PROPRIETARI

### Che cosa si intende per affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie (iLUTD)?

- Le affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie rappresentano un disordine comune a carico di vescica e uretra nel gatto, caratterizzato da segni aspecifici fra cui sangue nelle urine (ematuria), minzione difficoltosa e dolorosa (disuria), frequente (pollachiuria) e al di fuori della lettiera (periuria).

### Quali sono le cause di iLUTD?

- Nonostante gli studi approfonditi al riguardo, la causa o le cause specifiche non sono note. Tuttavia, batteri e cristalli non sembrano essere gli agenti causali dell'affezione.

### Come viene diagnosticata la condizione?

- Non tutti i gatti con ematuria, disuria e periuria sono affetti dalla patologia idiopatica.
- Non esiste un unico test diagnostico o procedura specifica che consenta di formulare una diagnosi definitiva di affezione idiopatica.
- Alla diagnosi di affezione idiopatica delle basse vie urinarie si giunge per esclusione; occorre eliminare le altre possibili cause di ematuria, disuria e periuria mediante analisi delle urine, urocolture ed esame di vescica urinaria e uretra ricorrendo ad indagini radiografiche e cistoscopiche.

### È disponibile un trattamento specifico efficace?

- Poiché l'eziologia esatta della condizione è sconosciuta, non è disponibile alcun trattamento specifico.

### È disponibile un trattamento sintomatico efficace?

- Attualmente non sono disponibili trattamenti sicuramente efficaci per la terapia sintomatica dei gatti colpiti da affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie. Tuttavia, è stato condotto un piccolo numero di studi controllati e adeguatamente mirati per valutare il valore delle diverse terapie.

### Qual è la prognosi?

- In generale, la prognosi nei gatti con LUTD idiopatica è favorevole. In molti soggetti non trattati, sia di sesso maschile che femminile, i segni clinici di ematuria, disuria, pollachiuria e periuria spesso sono autolimitanti nell'arco di 1 settimana. Le manifestazioni possono ripresentarsi dopo periodi di tempo variabili e scomparire nuovamente in assenza di terapie. Gli episodi ricorrenti di LUTD idiopatica tendono a diminuire in frequenza e gravità nel corso del tempo.<sup>75</sup>
- In una bassa percentuale di gatti colpiti da affezioni idiopatiche delle basse vie urinarie, è possibile che i segni clinici ricorrono spesso o persistano per settimane o mesi.
- I gatti maschi con LUTD idiopatica sono maggiormente esposti al rischio di ostruzione uretrale dovuta alla formazione di tappi nell'uretra.

## Note sugli Autori

*Il Dr. Kalkstein attualmente è resident in Small Animal Internal Medicine e il Dr. Kruger è affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences del College of Veterinary Medicine, Michigan State University, East Lansing, Michigan. Il Dr. Osborne è affiliato al Department of Small Animal Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota, St. Paul, Minnesota. I Dr. Kruger e Osborne sono Diplomate of the American College of Veterinary Internal Medicine.*

## Bibliografia

- Lawler DF, Evans RH: Urinary tract disease in cats: Water balance studies, urolith and crystal analyses, and necropsy findings. *Vet Clin North Am* 14:537-553, 1984.
- Bartges JW: Lower urinary tract disease in geriatric cats. *Proc 15th ACVIM Forum*:322-324, 1997.
- Lees GE, Rogers KS, Wolf AM: Diseases of the lower urinary tract, in Sherding RG (ed): *The Cat: Disease and Clinical Management*. New York, Churchill Livingstone, 1989, pp 1397-1454.
- Martens JG, McConnell S, Swanson CL: The role of infectious agents in naturally occurring feline urologic syndrome. *Vet Clin North Am* 4:503-511, 1984.
- Schechter RD: The significance of bacteria in feline cystitis and urolithiasis. *JAVMA* 156:1567-1573, 1970.
- Barsanti JA, Finco DR, Shotts EB, et al: Feline urologic syndrome: Further investigations into therapy. *JAAHA* 18:387-390, 1982.
- Schechter RD: Heinz body anemia associated with use of urinary antiseptics containing merhylene blue in the cat. *JAVMA* 162:37, 1973.
- Harvey JW, Kornick HP: Phenazopyridine toxicosis in the cat. *JAVMA* 169:327-331, 1976.
- Jonsson E, Coombs DW, Hunstad D: Continuous infusion of intrathecal morphine to control acquired immunodeficiency syndrome-associated bladder pain. *J Urol* 147:687-689, 1992.
- Hanno PM, Buehler J, Wein AJ: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol* 141:846-848, 1989.
- Buffington CAT, Chew DJ: Feline lower urinary tract disease in cats: The Ohio State experience. *Proc 15th ACVIM Forum*:343-346, 1997.
- Elcock L: Feline urological syndrome. *Feline Pract* 11:6, 1981.
- Engle GC: A clinical report of 250 cases of feline urological syndrome. *Feline Pract* 7:24, 1977.
- Gaskell CJ, Denny HR, Jackson OF: Clinical management of the feline urological syndrome. *J Small Anim Pract* 19:301-314, 1978.
- Holzworth J: Urolithiasis in cats, in Kirk RW (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy*. Small Animal Practice. Philadelphia, WB Saunders Co, 1965, p 410.
- Lewis LD, Morris ML: Feline urological syndrome: Causes and clinical management. *Vet Med* 79:323, 1984.
- Mandelker L: What's hot and what's not. *Vet Forum* 12(7): 54, 1995.
- Osbaldison GW, Taussig RA: Clinical report on 46 cases of feline urological syndrome. *Vet Med/Small Anim Clin* 64:461, 1970.
- Kruger JM, Osborne CA, Goyal SM: Clinical evaluation of cats with lower urinary tract disease. *JAVMA* 199:211-216, 1991.
- Buffington CAT, Chew DJ, Kendall MS: Clinical evaluation of cats with nonobstructive urinary tract diseases. *JAVMA* 210:46-50, 1997.
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP: Feline lower urinary tract diseases, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 1805-1832.
- Ching SV, Fettman MJ, Hamar DW: The effects of chronic dietary acidification using ammonium chloride on acid-base and mineral metabolism in adult cats. *J Nutr* 119:902-915, 1989.
- Dow SW, Fettman MJ, Smith KR: Effects of dietary acidification and potassium depletion on acid-base balance, mineral metabolism and renal function in adult cats. *J Nutr* 120:569-578, 1990.
- Fettman MJ, Coble JM, Harnar DW: Effect of dietary phosphoric acid supplementation on acid-base balance and mineral and bone metabolism in adult cats. *Am J Vet Res* 53:2125-2135, 1992.
- Buffington CAT: Lower urinary tract disease in cats: New problems, new paradigms. *J Nutr* 124:2634S-2651S, 1994.
- Maede Y, Hoshino T, Inaba M: Methionine toxicosis in cats. *Am J Vet Res* 48:289-292, 1987.
- Fletcher TF, Bradley WE: Neuroanatomy of the bladder urethra. *J Urol* 119:153-160, 1978.
- Blaivas JG, Labib KB, Michalik SJ: Cystometric response to propantheline in detrusor hyperreflexia: Therapeutic implications. *J Urol* 124:259-262, 1980.
- Ross LA: Treating FUS in unobstructed cats and preventing its recurrence. *Vet Med* 85:1218, 1990.
- Chew DJ, DiBartola SP, Fenner WR: Pharmacologic management of urination, in Kirk RW (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy IX Small Animal Practice*, ed 9. Philadelphia, WB Saunders Co, 1986, p 1207.
- Frenier SL, Knowlen GG, Speth RC: Urethral pressure response to alpha-adrenergic agonist and antagonist drugs in anesthetized healthy male cats. *Am J Vet Res* 53:1161-1165, 1992.
- Marks SL, Straeter-Knowlen IM, Knowlen GG: The effects of phenoxybenzamine and acepromazine maleate on urethral pressure profiles of anesthetized, healthy male cats. *J Vet Intern Med* 7:122, 1993.
- Straeter-Knowlen IM, Marks SL, Rishniw M: Urethral pressure response to smooth and skeletal muscle relaxants in anesthetized, adult male cats with naturally acquired urethral obstruction. *Am J Vet Res* 56:919-923, 1995.
- Straeter-Knowlen IM, Marks SL, Speth RC: Effects of succinylcholine, diazepam, and dantrolene on the urethral pressure profile of anesthetized, healthy, sexually intact male cats. *Am J Vet Res* 55:1739-1744, 1994.
- Marks SL, Straeter-Knowlen IM, Moore M: Effects of acepromazine maleate and phenoxybenzamine on urethral pressure profiles of anesthetized, healthy, sexually intact male cats. *Am J Vet Res* 57:1497-1500, 1996.
- Osborne CA, Kruger JM, Lulich JP: Prednisolone therapy of idiopathic feline lower urinary tract disease: A double-blind clinical study. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 26(3):563-569, 1996.
- Brayton CF, Schwark W: Use and misuse of DMSO, in Bonagura JD, Kirk RW (eds): *Current Veterinary Therapy XII. Small Animal Practice*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 67-70.
- Messing M: Interstitial cystitis and related syndromes, in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al (eds): *Campbell's Urology*, ed 6. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp 982-1005.
- Parkin J, Shea C, Sant GR: Intravesicular dimethyl sulfoxide (DMSO) for interstitial cystitis: A practical approach. *Urology* 49(Suppl 5A):105-107, 1997.
- Sant GR, LaRock DR: Standard intravesicular therapies for interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:73-83, 1994.
- Trelstad RL: Glycosaminoglycans: Mortar, matrix, mentor. *Lab Invest* 53:1-4, 1985.
- Parsons CL, Boychuk D, Jones S: Bladder surface glycosaminoglycans: An epithelial permeability barrier. *J Urol* 143:139-142, 1990.
- Buffington CAT, Chew DJ, DiBartola SP: Interstitial cystitis in cats. *Vet Clin North Am* 26:317-326, 1996.
- Parsons CL, Schmidt JD, Pollen J: Successful treatment of interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate. *J Urol* 130:51, 1983.
- Bade JJ, Laseur M, Nieuwenburg A: A placebo-controlled study of intravesicular pentosanpolysulfate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol* 79:168-171, 1997.
- Holm-Bentzen M, Jacobsen F, Nerstrom B: A prospective double-blind clinically controlled multicenter trial of sodium pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis and related painful bladder diseases. *J Urol* 138:503-507, 1987.
- Fritjofsson A, Fall M, Juhlin R: Treatment of ulcer and nonulcer interstitial cystitis with sodium pentosanpolysulfate: A multicenter trial. *J Urol* 138:508-512, 1987.
- Parsons CL, Benson G, Childs SJ: A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 150:845-848, 1993.
- Pentosan for interstitial cystitis. *Med Lett Drug Ther* 39 (1002):56, 1997.
- Mandelker L: What's hot and what's not. *Vet Forum* 12(7):54-55, 1995.
- Hanno PM: Amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:89, 1994.
- Chew DJ, Buffington CAT, Kendall MS: Amitriptyline treatment for severe recurrent idiopathic cystitis in cats. *JAVMA* 213:1282-1286, 1998.
- Baldessarini RJ: Drugs and the treatment of psychiatric disorders, in Gilman A, Rall TW, Nies AS, et al (eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. New York, Pergamon Press, 1990, p 383.
- Kruger JM, Fitzgerald S: Light microscopic evaluation of urinary bladder biopsy specimens from 70 cats with chronic idiopathic lower urinary tract disease. Michigan State University, 1996. Unpublished data.
- Theoharides TC: Hydroxyzine in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 21:113-119, 1994.
- Simons FE: The antiallergic effects of antihistamines (H<sub>1</sub>-receptor antagonists). *J Allergy Clin Immunol* 90:705-715, 1992.
- Fischer MJE, Paulussen JJC, Horbach DA: Inhibition of mediator release in RBL-2H3 cells by some H<sub>1</sub> antagonists derived antiallergic

- drugs: Relation to lipophilicity and membrane effects. *Inflamm Res* 44:92-97, 1995.
58. Theoharides TC, Sant GR: Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology* 49(Suppl 5A):108-110, 1997.
  59. Golub RE: Forum letters. *Vet Forum* 14(7):36, 1997.
  60. Plumb DC: *Veterinary Drug Handbook*, ed 2. Iowa State University Press, Ames, IA, 1995, pp 353-354.
  61. McEvoy GK (ed): *American Hospital Formulary Service 1997 Drug Information*. Hydroxyzine hydrochloride. Bethesda, MD, American Society of Health Pharmacists, 1997, pp 1839-1841.
  62. Bumpus HC: Interstitial cystitis: Its treatment by overdistention of the bladder. *Med Clin North Am* 13:1495, 1930.
  63. Buffington CAT, Chew DJ: Idiopathic lower urinary tract disease in cats—Is it interstitial cystitis? *Proc 13th ACVIM Forum*:517, 1995.
  64. Osborne CA, Lulich JP, Kruger JM: Treatment of feline lower urinary tract disease by debriding the bladder mucosa. *Vet Clin North Am* 26:639-642, 1996.
  65. Wilson GP, Dill LS, Goodman RZ: The relationship of urachal defects in the feline urinary bladder to feline urological syndrome. *Proc 7th Kal Kan Symp*:125, 1983.
  66. Osborne CA, Kroll RA, Lulich JP: Medical management of vesicourachal diverticula in 15 cats with lower urinary tract disease. *J Small Anim Pract* 30:608-612, 1989.
  67. Osborne CA, Caywood DD, Johnston GR: Perineal urethrostomy versus dietary management in prevention of recurrent lower urinary tract disease. *J Small Anim Pract* 32:296-305, 1991 .
  68. Caywood DD, Raffe MR: Perspectives on surgical management of feline urethral obstruction. *Vet Clin North Am* 14:677-690, 1984.
  69. Scavelli TD: Complications associated with perineal urethrostomy in the cat. *Probl Vet Med* 1:119, 1989.
  70. Smith CW, Schiller AG: Perineal urethrostomy in the cat: A retrospective study of complications. *JAAHA* 14:225-228, 1978.
  71. Smith CW, Schiller AG, Smith A: Effects of indwelling catheters in male cats. *JAAHA* 17:427-433, 1981.
  72. Griffin DW, Gregory CR, Kitchell RL: Preservation of striated-muscle sphincter function with use of a surgical technique for perineal urethrostomy in cats. *JAVMA* 194:1057-1060, 1989.
  73. Griffin DW, Gregory CR: Prevalence of bacterial urinary tract infection after perineal urethrostomy in cats. *JAVMA* 200:681-684, 1992.
  74. Gregory CR, Holliday TA, Vasseur PB: Electromyographic and urethral pressure profilometry: Assessment of urethral function before and after perineal urethrostomy in cats. *Am J Vet Res* 45:2062-2065, 1984.
  75. Kruger JM, Osborne CA: Recurrent, nonobstructive, idiopathic feline lower urinary tract disease: An illustrative case report. *JAAHA* 31:312-316, 1995.