

# FARMACOTERAPIA COMPORTAMENTALE

## Parte II - Ansiolitici e stabilizzatori dell'umore\*

**BARBARA S. SIMPSON, PhD, DVM**

*The Veterinary Behavior Clinic  
Southern Pines, North Carolina*

**DALE M. SIMPSON, MD, PhD**

*Moore Regional Hospital  
Pinehurst, North Carolina*

Numerosi farmaci a lungo impiegati in psichiatria umana vengono attualmente testati in medicina comportamentale veterinaria. Nella prima delle due parti di questo lavoro sono stati presi in considerazione gli agenti antipsicotici e gli antidepressivi. La maggior parte dei farmaci descritti in questa sede (Tab. 1) non è stata approvata per l'uso in ambito veterinario e l'impiego che ne viene fatto negli animali da compagnia è quindi improprio.

### ANSIOLITICI

I farmaci dotati di proprietà ansiolitiche comprendono benzodiazepine, azapironi, barbiturici e antistaminici. Le benzodiazepine hanno assunto il ruolo di classe farmacologica standard di elezione nel trattamento dell'ansia nell'uomo. Il buspirone cloridrato è un azapirone specifico che rappresenta una distinta alternativa farmacologica a questi prodotti. Gli effetti ansiolitici dei barbiturici sono associati a un grado significativo di depressione corticale, mentre quelli degli antistaminici, benché reali, sembrano essere un effetto aspecifico associato alle proprietà sedative di alcuni fra questi farmaci.

La sezione che segue riguarderà unicamente benzodiazepine e buspirone cloridrato. Anche altri farmaci descritti nella prima parte, come alcuni antidepressivi triciclici e gli antidepressivi atipici trazodone cloridrato e nefazodone cloridrato, possono rivelarsi utili nel trattamento di alcuni stati ansiosi.

### Benzodiazepine

Il termine benzodiazepine è divenuto sinonimo di *ansiolitici* e la maggior parte dei trattamenti farmacologici dell'ansia nell'uomo prevede l'uso di questi prodotti.<sup>1</sup> Le benzodiazepine maggiormente impiegate comprendono diazepam, lorazepam, alprazolam, clorazepato dipotassico, oxazepam, clordiazepossido e clonazepam. Diversi altri (ad es. temazepam e flurazepam cloridrato) sono registrati unicamente come sonniferi. Tutte le benzodiazepine presentano notevoli analogie strutturali e sembrano dotate di uguale meccanismo d'azione, ma differiscono notevolmente fra loro in relazione a farmacodinamica e farmacocinetica. Ad eccezione del clonazepam, tutte le benzodiazepine comunemente impiegate sono disponibili nelle formulazioni generiche e sono poco costose. Si tratta di farmaci estremamente sicuri in caso di sovradosaggio e caratterizzati da un numero limitato di effetti indesiderati.<sup>1</sup>

### Farmacologia e meccanismo d'azione

Le benzodiazepine sono disponibili dal 1960, anno in cui venne introdotto il clordiazepossido<sup>1</sup> e, attualmente, ne esistono almeno 39 sul mercato.<sup>1</sup> Si ritiene che questi farmaci agiscano legandosi ai recettori dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA) nel sistema nervoso centrale, favorendone così l'attività inibitoria. Le proprietà ansiolitiche delle benzodiazepine sembrano derivare dall'attività GABAergica a livello di corteccia cerebrale e sistema limbico. I recettori GABA sono ampiamente distribuiti, per questo gli effetti che insorgono in altre sedi spiegano le reazioni avverse alle benzodiazepine. Ad esempio, l'azione sedativa dipende dall'attività del GABA a livello del sistema reticolare attivante, quella miorilassante deriva dall'azione del farmaco a livello del midollo spinale e quella anticonvulsivante è mediata dai circuiti del GABA a diversi livelli del sistema nervoso centrale.<sup>1</sup>

\* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 18, N.11, Novembre 1996, 1203. Con l'autorizzazione dell'Editore.

**Tabella 1**  
**Ansiolitici e stabilizzatori dell'umore impiegati in medicina comportamentale veterinaria**

<i>Classe farmacologica</i>	<i>Esempi</i>	<i>Indicazioni in psichiatria umana</i>	<i>Possibili applicazioni in medicina comportamentale veterinaria</i>
<b>Ansiolitici</b>			
Benzodiazepine	Diazepam, clorazepato, alprazolam	Disordini ansiosi	Disordini ansiosi, marcatura con urina nel gatto
Azapironi	Buspirone cloridrato	Disordini ansiosi	Disordini ansiosi, marcatura con urina nel gatto
<b>Stabilizzatori dell'umore</b>	Litio, carbamazepina, acido valproico	Disordini bipolari, convulsioni	Comportamenti aggressivi

Le benzodiazepine sono liposolubili e come tali vengono assorbite adeguatamente a livello del tratto gastrointestinale e passano facilmente nell'encefalo. Nell'uomo, queste sostanze raggiungono i livelli plasmatici massimi entro 0,5 e 6 ore, in base alla velocità di assorbimento dei singoli farmaci e ad altre variabili, fra cui grado di riempimento dello stomaco. Dopo l'assunzione di una dose singola di benzodiazepine, l'azione comportamentale risulta attenuata principalmente dalla distribuzione del farmaco. Ad esempio, il diazepam viene assorbito e distribuito rapidamente in seguito a somministrazione orale in dose singola. Benché sia caratterizzato da emivita lunga, la durata della sua azione comportamentale è relativamente breve.<sup>2</sup>

In psicofarmacologia umana, queste sostanze vengono classificate considerando se l'emivita del composto d'origine e dei metaboliti attivi nell'uomo sia breve (< 6 ore), intermedia (da 6 a 20 ore) oppure lunga (> 20 ore).<sup>1</sup> L'emivita consente di stabilire il tempo necessario a raggiungere un livello stabile (circa quattro emivite). Fintanto che non sia raggiunto il livello stabile, il farmaco si accumula e non è possibile determinare il dosaggio ottimale per il singolo paziente.<sup>2</sup> I farmaci con emivita superiore a 24 ore possono essere somministrati in dose singola giornaliera, mentre quelli con emivita più breve devono essere assunti con frequenza maggiore.

Le benzodiazepine dotate di emivita intermedia, quali lorazepam, oxazepam e temazepam vengono metabolizzate mediante coniugazione con glucuronati inattivi, solfati e sostanze acetilate. Questi prodotti sono privi di metaboliti attivi e spesso vengono impiegati nei pazienti anziani o in quelli con funzionalità epatica compromessa. L'alprazolam è un'altra benzodiazepina dotata di emivita intermedia che va incontro a ossidazione senza dare origine a metaboliti importanti sul piano clinico. Soltanto lorazepam e midazolam vengono assorbiti in misura affidabile in seguito a iniezione intramuscolare.<sup>2</sup>

Le benzodiazepine dotate di emivita lunga comprendono diazepam, clordiazepossido, clorazepato dipotassico e clonazepam. Tutte queste sostanze vanno incontro a biotrasformazione mediante reazioni ossidative epatiche, dando origine ad almeno un metabolita attivo, il demetildiazepam (nordiazepam). Il clorazepato dipotassico richiede una biotrasformazione in forma attiva nel tratto gastrointestinale. L'assorbimento è più veloce in ambiente acido, pertanto il farmaco risulta più efficace se somministrato a stomaco vuoto e viene scarsamente assorbito in condizioni di pH gastrico elevato.<sup>3</sup>

Empiricamente, la durata d'azione delle benzodiazepine nei piccoli animali, in particolare nel cane, è più breve che negli esseri umani.<sup>4</sup> Pertanto, la tabella dei tempi di emivi-

ta di questi farmaci utilizzata nell'uomo non è applicabile in altre specie. Fra uomo e cane sembra esistano anche altre differenze negli aspetti farmacocinetici. Ad esempio, nell'uomo la somministrazione di clorazepato dipotassico a rilascio graduale mantiene più a lungo i livelli sierici del farmaco rispetto alla formulazione regolare, mentre nel cane questo non accade.<sup>4</sup>

### **Effetti collaterali**

Le benzodiazepine provocano pochi effetti collaterali oltre a quelli citati in precedenza, ovvero sedazione, depressione corticale e rilassamento muscolare. Questi farmaci inducono un grado limitato di depressione respiratoria, anche in caso di sovradosaggio, mentre è possibile che potenzino quella prodotta da altri sedativi ipnotici, quali i barbiturici. Inoltre, esercitano scarsi effetti sul sistema cardiovascolare e sembrano innalzare la soglia epilettica, benché la loro brusca sospensione possa essere associata alla comparsa di crisi convulsive.

Nell'uomo, la somministrazione endovenosa di queste sostanze provoca amnesia. È possibile che anche l'assunzione orale, soprattutto di benzodiazepine liposolubili a rapido assorbimento, induca amnesia e interferisca con le risposte condizionate dall'apprendimento.<sup>2</sup> Tuttavia, la somministrazione di clordiazepossido facilita notevolmente il condizionamento operativo di cani da ferma di indole nervosa.<sup>5</sup> Pertanto, è possibile che in alcuni soggetti l'uso di benzodiazepine riduca l'efficacia di un programma di modificazione del comportamento<sup>6</sup>, mentre può facilitare l'apprendimento associativo in pazienti estremamente ansiosi.

Nel corso del tempo è possibile che si sviluppi una tolleranza graduale a tutti gli effetti collaterali precedentemente citati. In generale, nel corso di terapie a lungo termine, si sviluppa una tolleranza verso gli effetti sedativi aspecifici, mentre la tolleranza verso gli effetti ansiolitici è meno comune.<sup>7</sup> Sia nell'uomo che negli animali, dopo terapie protratte si consiglia di sospendere gradualmente la somministrazione del farmaco per evitare la sindrome da astinenza. In un regime di sospensione, la dose giornaliera viene ridotta del 25% settimanalmente.<sup>7</sup>

Nel gatto, sono stati segnalati casi di necrosi epatica idiopatica letale in risposta a somministrazione orale, a breve termine, di benzodiazepine, in particolare di diazepam.<sup>8,9</sup> È stato confermato che questo fenomeno raro consegue all'assunzione orale di diazepam sia in forma generica che in almeno quattro formulazioni registrate.<sup>9</sup> Benché siano stati espressi dubbi circa il dosaggio impiegato nei

gatti colpiti e circa le condizioni di salute degli stessi,<sup>10</sup> il fenomeno non sembra dipendere dalla posologia ed è stato riscontrato in soggetti con profilo enzimatico epatico normale prima del trattamento.<sup>8,9</sup> È stato suggerito che il gatto produca metaboliti tossici a partire dal diazepam, probabilmente in relazione a differenze specie-specifiche nel metabolismo epatico.

## Applicazioni

Nei pazienti umani, tutte le benzodiazepine dimostrano efficacia superiore al placebo nel trattamento a breve termine dei disturbi ansiosi generalizzati.<sup>7</sup> Prove eseguite mettendo a confronto diversi di questi prodotti, non hanno permesso di evidenziare differenze di efficacia consistenti nell'ambito di questa classe farmacologica.<sup>7</sup> Parecchie benzodiazepine trovano altre applicazioni. L'alprazolam è registrato per il trattamento delle crisi di panico. Il clonazepam è registrato per il trattamento dell'epilessia e viene adoperato anche nelle crisi di panico. Flurazepam cloridrato e temazepam sono registrati per l'uso nell'insonnia, indicazione apparentemente di ordine commerciale piuttosto che legata a carattere farmacologico particolare. Lorazepam e oxazepam, poiché subiscono una biotrasformazione mediante coniugazione e non ossidazione e non producono metaboliti attivi, vengono impiegati con successo nei pazienti in stato agitato e con funzionalità epatica compromessa.<sup>3</sup>

Benché le benzodiazepine siano ampiamente impiegate in ambito veterinario, i dati scientifici che ne regolano l'uso negli animali sono molto scarsi. Hart ha valutato l'effetto del diazepam (0,7 mg/kg per os) nel cane paragonandolo a quello di altri farmaci e di un placebo.<sup>11</sup> In 7 dei 10 cani trattati (rispetto ai soggetti di controllo) si verificò un leggero innalzamento della soglia di eccitabilità e un'attenuazione delle risposte di paura. Il clordiazepossido (1 mg/kg per os) somministrato ad alcuni cani ha dimostrato scarsi effetti su questi aspetti del comportamento.<sup>11</sup> Numerosi resoconti suggeriscono che, nel cane, le benzodiazepine riducono efficacemente l'intensità del comportamento timoroso e del concomitante stato di ansia,<sup>6,12,13</sup> tuttavia, gli studi intesi a sostenere questi effetti sono molto scarsi.<sup>14</sup> Voith consiglia l'impiego di diazepam (da 0,55 a 2,2 mg/kg per os) per contrastare la paura dei tuoni nel cane.<sup>6</sup> Beaver consiglia di utilizzare clordiazepossido (da 0,5 a 2,0 mg per os) oppure diazepam (da 0,5 a 2,0 mg per os) nelle situazioni che comportano frustrazione o ansia sociale nel gatto.<sup>15</sup>

Negli animali, gli effetti delle benzodiazepine sul comportamento aggressivo sono variabili, indicando che i diversi tipi di aggressività sarebbero mediati da centri encefalici differenti.<sup>15</sup> In base alle segnalazioni, il clordiazepossido esercita effetti di "ammansimento" su gatti selvatici e altri animali tenuti negli zoo.<sup>11,16,17</sup> Marder ha segnalato il miglioramento ottenuto con diazepam in un cane di un anno di età che manifestava crisi aggressive imprevedibili nei confronti dei proprietari e abitudine a mordersi il fianco.<sup>12</sup> Generalmente, i lavori pubblicati indicano che le benzodiazepine possono essere impiegate efficacemente per attenuare il comportamento aggressivo indotto da paura nel gatto.<sup>6,12</sup> Tuttavia, Schwartz ha segnalato l'insuccesso del diazepam (da 0,5 a 1,0 mg per os ogni 12 ore) impiegato in due casi di aggressività felina.<sup>18</sup> Questi sog-

getti vennero trattati efficacemente con carbamazepina, uno stabilizzatore dell'umore.<sup>18</sup>

Le benzodiazepine sono state consigliate nel trattamento dei comportamenti indotti da paura, fra cui l'aggressività di questa natura.<sup>6,11</sup> Tuttavia, alcuni medici veterinari specialisti in comportamento segnalano che, negli animali, le benzodiazepine possono intensificare paradossalmente alcune forme di aggressività.<sup>6,12,13</sup> Il diazepam accresce l'attitudine predatoria nel gatto.<sup>19</sup> È possibile che le benzodiazepine inducano la disinibizione delle normali risposte agonistiche, intensificando in tale modo le probabilità di aggressione, il che costituisce un grave inconveniente nell'aggressività da paura del cane e del gatto.<sup>6,11</sup>

È opportuno considerare le benzodiazepine dei "disinibitori" di comportamenti repressi.<sup>7</sup> Se l'aggressività rappresenta una manifestazione di stati di paura o di ansia, attenuando questi ultimi, diminuisce anche l'attitudine aggressiva. Al contrario, se paura e ansia reprimono la risposta aggressiva, la loro attenuazione indurrebbe uno sfogo di aggressività. Essendo difficile differenziare le due situazioni, è necessario che le benzodiazepine vengano impiegate con cautela negli individui aggressivi.

In diversi studi clinici è stata valutata l'efficacia del diazepam per trattare l'abitudine a urinare per marcare il territorio. La marcatura è un comportamento carico di significato, influenzato da fattori di ordine sociale e sessuale;<sup>20</sup> inoltre, essendo generalmente refrattario ad altre modalità terapeutiche, fra cui le terapie comportamentali, spesso rende necessario il ricorso a misure farmacologiche.<sup>14</sup> In uno studio, Marder ha trattato 23 gatti con questo inconveniente utilizzando diazepam (1 mg per os a intervalli di 12 ore, aumentando la dose a 2 mg ogni 12 ore in caso di mancata risposta).<sup>12</sup> Il trattamento veniva protratto per un mese alla dose efficace, che veniva poi diminuita gradualmente nell'arco del mese seguente. A una valutazione successiva, il 43% dei soggetti aveva smesso completamente di spruzzare urina ed il 74% dei proprietari aveva espresso soddisfazione, riferita a un miglioramento del disturbo pari o superiore al 75%.

In 11 gatti precedentemente trattati senza alcun risultato con progestinici sintetici è risultato efficace il diazepam. I proprietari segnalavano alcuni effetti collaterali, fra cui maggiori manifestazioni di affetto, letargia, aumento dell'appetito e atassia. Fra i soggetti che avevano risposto alla terapia, il 75% riprese a marcare il territorio non appena questa venne sospesa.<sup>12</sup>

Cooper e Hart hanno testato l'effetto clinico del diazepam in una prova aperta condotta su 20 gatti sterilizzati chirurgicamente che erano stati presentati alla visita perché spruzzavano urina.<sup>21</sup> Undici di questi gatti erano stati trattati in precedenza con progestinici, senza alcun successo. Venne somministrato diazepam (da 1 a 4 mg per os ogni 12 ore) per periodi compresi fra 2 e 20 settimane secondo uno schema sperimentale legato alla risposta di ogni singolo soggetto. Nove gatti cessarono di marcare e altri due mostrarono un netto calo di tale abitudine, con una percentuale di risposta complessiva pari a 55%. Tutti i soggetti che avevano risposto, tranne uno, (10 su 11) ripresero a marcare quando la somministrazione del farmaco venne sospesa dopo 6-8 settimane di trattamento. Gli effetti collaterali segnalati comprendevano atassia (8 su 20), che solitamente scompariva quando l'organismo iniziava a tollerare il farmaco; maggiore sonnolenza

(10 su 20); aumento dell'appetito (3 su 20); aumento di peso (2 su 20); attenuazione dell'aggressività interspecifica (1 su 20) e aumento delle dimostrazioni di affetto verso le persone (3 su 20).<sup>21</sup>

Un caso di marcatura del territorio con tendenza all'isolamento in un gatto appartenente a un gruppo numeroso denota la presenza di interazioni sociali comuni che complicano il trattamento.<sup>22</sup> Il soggetto venne trattato con successo con diazepam (1 mg ogni 12 ore per os, aumentato successivamente a 2 mg ogni 12 ore), fino al verificarsi di una ricaduta a distanza di oltre un anno, momento in cui venne iniziata una terapia efficace con buspirone cloridrato, un ansiolitico atipico.<sup>22</sup>

Sono stati segnalati diversi altri impieghi delle benzodiazepine. Il diazepam è stato utilizzato per stimolare l'appetito,<sup>13,15</sup> mentre il clonazepam è stato somministrato per correggere i disordini del sonno in fase REM nel cane, compresi i movimenti violenti che si possono verificare mentre l'animale dorme.<sup>23</sup>

## Buspirone cloridrato

Il buspirone cloridrato è stato il primo ansiolitico non sedativo prodotto e commercializzato. I suoi effetti ansiolitici differiscono notevolmente da quelli delle benzodiazepine e di altri ansiolitici; infatti, non compaiono immediatamente, bensì richiedono la somministrazione giornaliera del prodotto per una settimana o più a lungo prima di rendersi evidenti nei pazienti umani.

## Caratteri farmacologici e meccanismo d'azione

Il buspirone cloridrato appartiene a una classe di farmaci definiti *azapironi*. L'effetto ansiolitico del prodotto viene attribuito al blocco dei recettori presinaptici e postsinaptici della serotonina<sub>1A</sub>. Sembra che il blocco presinaptico della sostanza accresca l'attività serotonergica, quando questa sia attenuata e che la riduca, bloccando i recettori postsinaptici, nel caso contrario.<sup>24</sup> Il buspirone cloridrato provoca la diminuzione della sensibilità dei recettori della serotonina<sub>2</sub> oltre ad agire quale agonista dopaminico nell'intero encefalo. A differenza delle benzodiazepine, il farmaco non esercita effetti diretti sui recettori GABA, benché favorisca il legame delle benzodiazepine.

Nell'ambito di studi clinici in doppio cieco condotti su vasta scala, è stato dimostrato che il buspirone cloridrato è dotato di efficacia pari alle benzodiazepine nel trattamento dei disordini ansiosi generalizzati o di altri stati d'ansia.<sup>24</sup> In prove più ristrette e a breve termine, soprattutto in programmi sperimentali crociati con benzodiazepine, il buspirone cloridrato spesso si è dimostrato inefficace.<sup>25</sup> Questo fenomeno è imputabile alla lenta comparsa dell'azione del farmaco (rispetto alle benzodiazepine) oppure all'apparente inefficacia dello stesso in soggetti precedentemente trattati con benzodiazepine rispetto a quelli che non avevano assunto alcun prodotto. Numerosi clinici e pazienti considerano deludente l'efficacia generale del buspirone cloridrato nel trattamento dell'ansia.

Il buspirone cloridrato è inefficace nel controllo delle crisi di panico; pertanto, è fondamentale differenziare queste ulti-

me dai disordini ansiosi nel valutare indicazioni ed efficacia del trattamento farmacologico. Osservazioni cliniche suggeriscono che i pazienti colpiti da crisi di panico o affetti da fobie sociali dimostrano risposte più evidenti assumendo farmaci non propriamente ansiolitici, quali gli antidepressivi triciclici. Altri prodotti (ad es. buspirone cloridrato e la maggior parte delle benzodiazepine) che risultano efficaci nel trattamento dei disordini ansiosi generalizzati sono inefficaci nella terapia degli attacchi di panico.<sup>24</sup> Questo dato suggerisce la possibilità che la fisiopatologia delle due condizioni non sia identica. Anche negli animali risulterebbe utile classificare i comportamenti timorosi in modo analogo.

Il buspirone cloridrato non è dotato di proprietà sedative, miorilassanti e anticonvulsivanti e non altera l'efficienza delle funzioni motorie.<sup>24</sup> Il farmaco è caratterizzato da emivita breve, che nell'uomo è compresa fra 1 e 10 ore. Nei pazienti umani, la posologia consigliata è compresa fra 5 e 15 mg tre volte al giorno. A differenza delle benzodiazepine, la somministrazione di buspirone cloridrato può essere sospesa improvvisamente senza indurre complicazioni.

## Effetti collaterali

Nell'uomo, il buspirone cloridrato tende ad innalzare i livelli di prolattina e ormone della crescita quando venga somministrato in dosaggi elevati anziché alle dosi terapeutiche standard.<sup>24</sup> Nonostante l'effetto esercitato sui recettori dopaminici, il farmaco non è dotato di proprietà antipsicotiche. Si tratta di un prodotto relativamente privo di effetti collaterali gravi e di interazioni farmacologiche e che non induce assuefazione.

## Applicazioni

Nell'uomo, il buspirone cloridrato viene impiegato nel trattamento dell'ansia e in pochi altri casi. Benché esistano segnalazioni circa il suo uso associato agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina per accrescerne l'efficacia nel trattamento di depressioni e disordini ossessivo-compulsivi, studi ottimamente controllati non hanno evidenziato miglioramenti rispetto all'utilizzo di tali farmaci da soli.<sup>26</sup>

Il buspirone cloridrato è stato impiegato in medicina veterinaria da specialisti del comportamento, adottando dosaggi significativamente superiori a quelli utilizzati nei pazienti umani affetti da depressione. Il farmaco comporta alcuni svantaggi, fra cui la necessità di somministrazioni giornaliere ripetute, costo relativamente elevato e tempi di latenza prolungati prima di ottenere l'effetto terapeutico; tuttavia, offre il vantaggio di essere innocuo e ottimamente tollerato.

In uno studio aperto, Hart *et al.* hanno registrato la valutazione dei proprietari circa gli effetti esercitati dal buspirone cloridrato sull'incidenza dell'abitudine a spruzzare urina e marcare il territorio in 62 gatti sterilizzati per via chirurgica.<sup>27</sup> Non è stata specificata l'eventuale presenza o meno di concomitanti misure terapeutiche, quali il controllo ambientale. I dosaggi di buspirone cloridrato venivano aumentati se il gatto non presentava alcuna risposta. L'intervallo posologico (da 2,5 a 7,5 mg per os ogni 12 ore) era appena inferiore a quello impiegato nei pazienti umani adulti.<sup>3</sup> I risultati ottenuti indicarono che il buspirone clori-



drato era efficace pressappoco nel 55% dei gatti, analogamente al trattamento con diazepam eseguito nello stesso gruppo,<sup>21</sup> nonostante Marder segnali l'efficacia del diazepam nel 74% dei gatti con abitudine a spruzzare urina.<sup>12</sup> Circa la metà dei soggetti che avevano risposto riprese a marcare dopo avere sospeso la terapia con buspirone cloridrato, in contrasto con uno studio analogo, condotto con diazepam, in cui il 91%<sup>21</sup> oppure il 75%<sup>12</sup> dei soggetti riprendeva tale abitudine, benché l'analisi dipenda dal modo in cui si definiscono i termini operativi.<sup>22</sup> Gli effetti collaterali comprendevano sedazione (4 su 62), aumento delle manifestazioni di affetto verso il proprietario (12 su 62) e agitazione dopo la somministrazione della compressa (5 su 62).

Overall ha segnalato il caso di un gatto in cui i disturbi di marcatura e isolamento sociale ricomparvero in seguito a terapia a lungo termine con diazepam.<sup>22</sup> Somministrando buspirone cloridrato (2,5 mg per os ogni 12 ore), scomparve il comportamento di marcatura e il gatto manifestò maggiore interesse per l'esplorazione ambientale; tuttavia, i disturbi si ripresentavano quando si tentava di sospendere la terapia. In un caso complesso, riguardante un cane con aggressività da dominanza e comportamento timoroso associati a movimenti di maneggio, Overall ha utilizzato buspirone cloridrato unitamente a terapia comportamentale per attenuare il senso di paura e l'ansia generalizzata, mentre non ottenne alcun effetto sul movimento circolare.<sup>28</sup>

## STABILIZZATORI DELL'UMORE

Litio, carbamazina e acido valproico sono composti diversi fra loro, impiegati in psichiatria umana quali stabilizzatori dell'umore nel trattamento dei disordini bipolari e per attenuare disturbi quali impulsività, reattività emozionale e aggressività. Nell'uomo, il disordine bipolare è caratterizzato da variazioni episodiche dell'umore associate a periodi di stati maniacali e depressione. Carbamazina e acido valproico vengono impiegati anche quali anticonvulsivanti, benché non sia chiara la relazione fra questo effetto e l'attività di stabilizzazione dell'umore.

### Caratteri farmacologici e meccanismo d'azione

Il litio è stato impiegato a scopo terapeutico per oltre 150 anni;<sup>29</sup> si tratta di un elemento che non viene metabolizzato bensì escreto a livello renale. Nell'uomo, la sua emivita è compresa fra 18 e 24 ore e dipende dalla funzionalità renale. In generale, favorisce la trasmissione neuronale serotoninica ed è possibile che agisca anche sulle vie dopaminiche, noradrenaliniche e acetilcoliniche in certe regioni encefaliche.

La carbamazepina è dotata di struttura tricyclica simile a quella dell'antidepressivo tricyclico imipramina cloridrato. Quale antiepilettico, agisce sui canali ionici neuronali allo scopo di ridurre la scarica ripetitiva ad alta frequenza dei potenziali d'azione; inoltre, agisce a livello pre- e postsinaptico su molteplici sistemi di neurotrasmissione, fra cui noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina, GABA, glutammato e altri.<sup>29</sup> Il meccanismo specifico che regola le azioni psicotrope della carbamazepina è sconosciuto.

L'acido valproico esercita molteplici effetti attraverso meccanismi d'azione non completamente chiariti. È stato suggerito che la sostanza alteri il metabolismo del GABA.<sup>30</sup>

### Effetti indesiderati

Il litio è dotato di indice terapeutico ristretto, con livelli sierici terapeutici consigliati compresi fra 0,8 e 1,2 mEq/l.<sup>29</sup> È essenziale monitorare attentamente i livelli sierici dell'elemento per ridurre i rischi di reazioni avverse. Gli effetti tossici si rendono più evidenti quando i livelli sierici superano l'intervallo consigliato. Gli effetti indesiderati comunemente segnalati comprendono poliuria, polidipsia, disturbi di memoria, aumento di peso e diarrea. In presenza di livelli sierici elevati, l'intossicazione del sistema nervoso centrale si manifesta con alterazioni cognitive, irrequietezza, affaticamento e irritabilità che successivamente progrediscono in delirio, crisi convulsive, coma e morte. È necessario tenere presenti gli ulteriori effetti indesiderati del litio e le numerose interazioni a cui può dare origine.<sup>3,29,31</sup> Nei pazienti umani sottoposti a terapia con litio vengono controllati regolarmente i livelli sierici dell'elemento e i parametri di funzionalità renale (solitamente la creatinemia).

Il quadro degli effetti indesiderati indotti dalla carbamazepina è più favorevole rispetto a quello del litio, benché dal 33% al 50% dei pazienti che assumono il farmaco ne lamenti alcuni.<sup>30</sup> Gli effetti indesiderati più comunemente segnalati comprendono vertigini transitorie, nausea, affaticamento e offuscamento della vista. Talvolta, si verifica un innalzamento transitorio degli enzimi epatici. Manifestazioni di maggiore gravità, seppure rare, sono rappresentate dalle discrasie ematiche, fra cui l'agranulocitosi. La carbamazepina è in grado di interagire con diversi altri prodotti.<sup>30</sup> Nei pazienti che assumono il farmaco, generalmente si consiglia il controllo di routine di esame emocromocitometrico completo e profilo biochimico.

L'acido valproico comporta un insieme di effetti indesiderati di minore gravità rispetto a litio, altri antiepilettici e antipsicotici.<sup>30</sup> È poco probabile che il farmaco induca alterazioni cognitive e raramente provoca effetti renali, tiroidei e cardiaci oppure reazioni allergiche. Gli effetti indesiderati correlati alla dose comprendono disturbi gastrointestinali, tremori e sedazione, oltre all'innalzamento degli enzimi epatici. La maggior parte di queste anomalie scompare con il trascorrere del tempo oppure diminuendo i dosaggi. Lo sviluppo di insufficienza epatica irreversibile è raro e di natura idiosincrasica. È fondamentale controllare periodicamente la funzionalità epatica e i parametri ematici.

### Applicazioni

È stato dimostrato che la terapia di mantenimento con litio attenua gli sbalzi di umore nei pazienti umani affetti da disordini bipolari.<sup>30</sup> Riveste particolare interesse in ambito veterinario l'effetto anti-aggressivo attribuito all'assunzione del litio.<sup>29</sup> Benché la maggior parte degli studi sia stata condotta all'interno di istituti, è stato dimostrato che il litio esercita effetti anti-aggressivi in pazienti psichiatrici, bambini con disturbi comportamentali, individui con ritardi mentali e prigionieri con accessi di rabbia.<sup>32</sup>

La carbamazepina e l'acido valproico hanno dimostrato analoghi effetti di stabilizzazione dell'umore. Entrambi i farmaci vengono impiegati spesso nel trattamento dei disordini bipolari, quale alternativa alla terapia con litio in pazienti che non tollerano o non rispondono a quest'ultimo. In studi a doppio cieco, è stato dimostrato che carbamazepina e acido valproico garantiscono efficacia pari al litio e agli antipsicotici nel trattamento a breve termine delle forme maniacali acute e nel trattamento a lungo termine del disordine bipolare.<sup>30</sup> In alcuni casi e prove limitate, la carbamazepina è stata impiegata con successo in pazienti aggressivi refrattari alle terapie convenzionali. In diversi di questi individui vennero riscontrati quadri elettroencefalografici anomali in assenza di crisi convulsive, che pertanto indicavano patologie organiche.<sup>33</sup>

La possibile utilità degli agenti stabilizzatori dell'umore nel trattamento dell'aggressività suscita l'interesse degli specialisti in comportamento in ambito veterinario;<sup>33</sup> tuttavia, sino ad ora questi farmaci hanno ricevuto scarsa attenzione. L'insieme degli effetti collaterali prodotti dal litio e la necessità di tenere sotto controllo i livelli ematici dell'elemento ne rendono difficile l'impiego per la maggior parte dei liberi professionisti. Reisner ha segnalato l'uso del litio in un cane per trattarne l'aggressività da dominanza.<sup>34</sup>

Nel cane, la carbamazepina risulta insoddisfacente nel controllo delle crisi convulsive, poiché dotata di emivita breve (da 1 a 2 ore);<sup>35</sup> tuttavia, il farmaco potrebbe essere impiegato nel trattamento di alcuni disturbi comportamentali. Schwartz ha segnalato l'attenuazione dell'aggressività in due gatti trattati con carbamazepina (25 mg per os ogni 12 - 24 ore), dopo l'insuccesso del diazepam in entrambi i soggetti.<sup>18</sup> L'acido valproico (da 30 a 180 mg/kg al giorno, suddivisi in 3 dosi da assumere per via orale ogni 8 ore) è stato consigliato nei cani di grossa taglia affetti da epilessia idiopatica e resistenti a terapie più convenzionali.<sup>35</sup> L'impiego dell'acido valproico nel trattamento delle crisi convulsive nel cane suggerisce la possibile efficacia del farmaco in taluni disturbi comportamentali.

## ALTRI FARMACI

Il presente lavoro verte sui farmaci psicotropi impiegati in medicina umana e riassume gli studi attualmente disponibili circa l'uso degli stessi nel trattamento dei problemi comportamentali in ambito veterinario. Non vengono trattati in questa sede i farmaci che da tempo svolgono un ruolo importante nella terapia comportamentale veterinaria in quanto dotati di effetti psicoattivi documentati. Farmaci quali barbiturici, antistaminici, antagonisti dei narcotici e ormoni progestinici<sup>6,12,13,36,37</sup> sono ben noti alla maggior parte dei veterinari. Gli effetti esercitati sul comportamento da questi prodotti sono confermati, ciononostante li si utilizza raramente in terapia psichiatrica umana. I motivi di questa scelta comprendono gli effetti aspecifici di questi farmaci (rispetto a quelli di altre sostanze) oppure i rischi legati al loro utilizzo, fra cui possibilità di sovradosaggi letali o di assuefazione.

Altri farmaci (ad es. antagonisti narcotici quali il naloxone cloridrato) rivestono interesse particolare per il ruolo svolto nel trattamento dei disordini compulsivi negli animali.<sup>38-40</sup> I  $\beta$ -bloccanti, quali propranololo o gli agenti più recenti naldololo o pindololo, attenuano le manifestazioni di paura nell'uomo e possono svolgere un ruolo nel trattamento dell'aggressività.<sup>33</sup> La somministrazione di metilfenidato

cloridrato o di destroamfetamina si rivela utile per trattare una forma specifica di iperattività.<sup>36,41</sup> Si rimanda ad altre pubblicazioni della letteratura veterinaria per ulteriori approfondimenti circa questi prodotti.<sup>6,12,13,27,36</sup> Particolare interesse rivestono i lavori riguardanti i disordini comportamentali negli animali, la possibilità di applicarli in ambito umano e i relativi trattamenti.<sup>42-44</sup>

## APPLICAZIONE DELLA FARMACOTERAPIA COMPORTAMENTALE

In psicofarmacologia veterinaria, come in quella umana, il trattamento viene realizzato al meglio individuando innanzitutto un gruppo di disturbi comportamentali adatti ad essere modificati per via farmacologica. Questi comportamenti devono essere quantificabili e devono verificarsi con un ritmo tale da permettere al proprietario di notarne variazioni di frequenza o gravità nell'arco di un intervallo di tempo ragionevole (ad es. prima della visita successiva).

Una parte importante di questo processo riguarda il coinvolgimento del proprietario dell'animale quale osservatore del comportamento. È raro che i disturbi comportamentali si manifestino al momento della visita, consentendo al veterinario di valutarne effettivamente frequenza e gravità in assenza del proprietario. È necessario che quest'ultimo comprenda e concordi con la scelta dei comportamenti da modificare e che sia in grado di identificarne e segnalarne qualsiasi variazione ascrivibile al trattamento farmacologico. Inoltre, il proprietario deve convincersi che i disturbi del comportamento raramente si risolvono, mentre spesso possono migliorare. L'impostazione di accordi e aspettative su basi realistiche è determinante per applicare efficacemente la terapia farmacologica comportamentale in ambito veterinario. Occorre stabilire sin dall'inizio una base solida che favorisca la comunicazione fra veterinario e proprietario di dati relativi a frequenza e gravità dei comportamenti da modificare prima e durante la terapia farmacologica.

Dopo avere stabilito quali comportamenti modificare, la scelta del farmaco sarà orientata sui prodotti che garantiscono maggiori probabilità di successo nei disturbi comportamentali selezionati. La scelta inizia vagliando i vari tipi di farmaci disponibili, le azioni generali sul comportamento che questi svolgono, le relative manifestazioni indesiderate e gli effetti terapeutici precedentemente segnalati negli animali. Molti di questi farmaci producono effetti comportamentali simili e differiscono fra loro unicamente per gli aspetti farmacocinetici o per il tipo di effetti collaterali indotti. Pertanto, è più utile conoscere a fondo un numero limitato di farmaci attivi sul comportamento che avere una conoscenza più superficiale di molti prodotti simili.

Nella farmacoterapia comportamentale veterinaria, in passato la scelta del farmaco era guidata da esperienze personali, estrapolazione dalla letteratura umana, un numero esiguo di casi segnalati negli animali e un approccio ipotetico applicato caso per caso. Recentemente, sono stati messi in atto numerosi tentativi per realizzare studi scientifici sul trattamento psicofarmacologico negli animali, allo scopo di facilitare la scelta di un agente terapeutico. Nonostante questo orientamento, l'identificazione di un farmaco che migliori effettivamente i comportamenti selezionati spesso implica prove terapeutiche ripetute con diversi agenti.

Dopo avere scelto un farmaco, se ne discutono con il proprietario gli effetti previsti sul comportamento e i possibili effetti indesiderati, quindi si inizia la prova terapeutica. Se il primo farmaco provato costituisce un insuccesso, sia per l'assenza di effetti comportamentali positivi che per la comparsa di reazioni avverse intollerabili, occorre sceglierne un secondo. Se il farmaco non ha prodotto effetti comportamentali favorevoli, nelle prove successive occorrerà ovviamente impiegare agenti con caratteristiche farmacologiche differenti. Nel caso siano stati ottenuti effetti comportamentali favorevoli, accompagnati tuttavia da reazioni avverse, occorrerà provare un farmaco simile caratterizzato da effetti collaterali di tipo differente.

In ambito veterinario, si dispone di un numero crescente di farmaci attivi sul comportamento. Molti di questi sono stati introdotti in tempi relativamente recenti in psichiatria umana e si inizia appena ad utilizzarli negli animali. Si tratta di agenti da impiegare con cautela in alcuni pazienti, come il cane e il gatto, nei quali non sono stati formalmente testati. È necessario procurarsi tutte le informazioni disponibili riguardo a efficacia e sicurezza di impiego del farmaco nelle specie più importanti ed esporle al proprietario unitamente all'uso documentato dell'agente in ambito veterinario. In questo modo è possibile prevedere di attenuare o migliorare un numero crescente di disturbi del comportamento negli animali.

## Ringraziamenti

*Gli Autori ringraziano Sukey Jacobsen, Donna Witt e Jacqueline Gadison per l'aiuto fornito nella ricerca bibliografica.*

## Note sugli Autori

*La Dr. Barbara Simpson è affiliata al Veterinary Behavior Clinic, Southern Pines, North Carolina ed è Diplomate of the American College of Veterinary Behaviorists. Il Dr. Dale Simpson è affiliato al Department of Psychiatry, Moore Regional Hospital, Pinehurst, North Carolina ed è Diplomate of the American Board of Psychiatry and Neurology.*

## Bibliografia

1. Ballenger JC: Benzodiazepines, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 215-230.
2. Rosenbaum JF, Gelenberg AJ: Anxiety, in Gelenberg AJ, Bassuk EL, Schoonover SC (eds): The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs, ed 3. New York, Plenum Medical Book Co, 1991, pp 179-218.
3. American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1994.
4. Brown SA, Forrester SD: Serum disposition of oral clorazepate from regular-release and sustained-delivery tablets in dogs. J Vet Pharmacol Ther 14:426-429, 1991.
5. Reese WG: A dog model for human psychopathology. Am J Psychiatry 136:1168-1172, 1979.
6. Voith VL: Behavioral disorders, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 227-238.
7. Shader RI, Greenblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. N Engl J Med 328:1398-1405, 1993.
8. Center SA, Elston TH, Rowland PH, et al: Hepatotoxicity associated with oral diazepam in 12 cats. Proc ACVIM 13: 1009, 1995.
9. Levy J, Cullen JM, Bunch SE, et al: Adverse reaction to diazepam in cats (letter). JAVMA 205:156-157, 1994.
10. Horwitz D: Adverse reactions to diazepam (letter). JAVMA 205:966, 1994.
11. Hart BL: Behavioral indications for phenothiazine and benzodiazepine tranquilizers in dogs. JAVMA 186:1192-1194, 1985.
12. Marder AR: Psychotropic drugs and behavioral therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 21:329-342, 1991.
13. Houpt KA, Reisner IR: Behavioral disorders, in Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 4. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, pp 179-187.
14. Voith VL, Borchelt PL (eds): Readings in Companion Animal Behavior. Trenton, NJ, Veterinary Learning Systems, 1996.
15. Beaver AV: Feline Behavior: A Guide For Veterinarians. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992.
16. Yen HCY, Krop S, Mendez HC, et al: Effects of some psychoactive drugs on experimental "neurotic" (conflict induced) behavior in cats. Pharmacology 3:32-40, 1970.
17. Heuschele WP: Chlordiazepoxide for calming zoo animals. JAVMA 136:996-998, 1961.
18. Schwartz S: Carbamazepine in the control of aggressive behavior in cats. JAAHA 30:515-519, 1994.
19. Pellis SM, O'Brien DP, Pellis VC, et al: Escalation of feline predation along a gradient from avoidance through "play" to killing. Behav Neurosci 102:760, 1988.
20. Hart BL, Cooper L: Factors relating to urine spraying and fighting in prepubertally gonadectomized cats. JAVMA 184: 1255-1258, 1984.
21. Cooper L, Hart BL: Comparison of diazepam with progesterin for effectiveness in suppression of urine spraying behavior in cats. JAVMA 200:797-801, 1992.
22. Overall KL: Animal behavior case of the month. JAVMA 205:694-696, 1994.
23. Hendricks JC, Lager A, O'Brien D, et al: Movement disorder during sleep in cats and dogs. JAVMA 194:686-689, 1989.
24. Cole JO, Yonkers KA: Nonbenzodiazepine anxiolytics, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 231-244.
25. Olajide D, Lader M: A comparison of buspirone, diazepam, and placebo in patients with chronic anxiety states. J Clin Psychopharmacol 7:148-152, 1987.
26. Grady TA, Pigott TA, L'Heureux F, et al: Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 150: 819-821, 1993.
27. Hart BL, Eckstein RA, Powell KL, Dodman NH: Effectiveness of buspirone on urine spraying and inappropriate urination in cats. JAVMA 203:254-258, 1993.
28. Overall KL: Animal behavior case of the month. JAVMA 206:629-632, 1995.
29. Lenox RH, Manji HK: Lithium, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 303-349.
30. McElroy SL, Keck PE: Antiepileptic drugs, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 351-375.
31. Physicians' Desk Reference, ed 48. Montvale, NJ, Medical Economics Data Production Co, 1994.
32. Nilsson A: The anti-aggressive actions of lithium. Rev Contemp Pharmacother 4:269-285, 1993.
33. Yudofsky SC, Silver JM, Schneider SE: Pharmacologic treatment of aggression. Psychiatric Ann 17:397-406, 1987.
34. Reisner I: Use of lithium for treatment of canine dominance-related aggression (abstract). Appl Anim Behav Sci 39: 183-192, 1994.
35. De LaHunta A: Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, ed 2. Philadelphia, WB Saunders Co, 1983.
36. Overall KL: Practical pharmacological approaches to behavior problems, in Purina Specialty Review: Behavioral Problems in Small Animals. St. Louis, MO, Ralston Purina Co, 1992, pp 36-51.
37. Hunthausen WL, Landsberg GM: A Practitioner's Guide to Pet Behavior Problems. Denver, CO, American Animal Hospital Association, 1995.
38. Brown SA, Crowell-Davis S, Malcolm T, Edwards P: Naloxone-responsive compulsive tail chasing in a dog. JAVMA 190:884-886, 1987.
39. Dodman NH, Shuster L, White SD, et al: Use of narcotic antagonists to modify stereotypic self-licking, self-chewing, and scratching behavior in dogs. JAVMA 193:815-819, 1988.
40. White SD: Naltrexone for treatment of acral lick dermatitis in dogs. JAVMA 196:1073-1076, 1990.
41. Luescher UA: Hyperkinesia in dogs: Six case reports. Can Vet J 34:368-370, 1993.
42. Stein DJ, Dodman NH, Borchelt P, et al: Behavioral disorders in veterinary practice: Relevance to psychiatry. Comp Psychiatry 35:275-285, 1994.
43. Rapoport L: Animal models of obsessive-compulsive disorders. Clin Neuropharmacol 15(Suppl 1):261A-271A, 1992.
44. Karel R: Fluoxetine use in dogs provides animal model for human mental disorders. Psychiatric News, September 16, 1994, p 12.