

FARMACOTERAPIA COMPORTAMENTALE

Parte I - Antipsicotici e antidepressivi*

BARBARA S. SIMPSON, PhD, DVM
The Veterinary Behavior Clinic
Southern Pines, North Carolina

DALE M. SIMPSON, MD, PhD
Moore Regional Hospital
Pinehurst, North Carolina

La terapia farmacologica comportamentale (l'uso di farmaci per il trattamento di problemi comportamentali) è in rapida espansione in medicina veterinaria. Recentemente, numerosi casi di disturbi comportamentali negli animali sono stati trattati con farmaci già ampiamente utilizzati in medicina umana per il trattamento di pazienti affetti da patologie psichiatriche e l'uso di tali prodotti sembra destinato a crescere. Nel presente lavoro vengono elencati gli psicofarmaci maggiormente utilizzati nell'uomo, considerandone inoltre l'applicazione in ambito veterinario (vedi uso improprio). *Benché la letteratura psichiatrica umana serva quale utile riferimento, è possibile che negli animali da compagnia i farmaci testati e registrati per disturbi psichiatrici umani siano causa di effetti, manifestazioni collaterali e fenomeni di tossicità del tutto differenti.*

NEUROTRASMETTITORI

Tutti i farmaci psicoattivi svolgono i propri effetti agendo sui neurotrasmettitori cerebrali. I cinque neurotrasmettitori che rivestono particolare importanza rispetto all'azione ed agli effetti collaterali degli psicofarmaci sono rappresentati da acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina e acido gamma-aminobutirrico (GABA).¹ Dopamina, serotonina e noradrenalina sono correlate fra loro per la struttura chimica e vengono definite neurotrasmettitori monoaminici. Le monoamine sono particolarmente concentrate a livello di mesencefalo, ipotalamo e sistema limbico (una parte dell'encefalo considerata quale centro di controllo ed espressione delle emozioni).

L'acetilcolina è probabilmente il neurotrasmettitore più ampiamente diffuso a livello di encefalo e nell'intero

organismo, viene prodotta a partire dalla colina e viene inattivata rapidamente dall'acetilcolinesterasi. I recettori colinergici sono ampiamente distribuiti e svolgono numerosi effetti psicologici e comportamentali. Molti psicofarmaci producono effetti collaterali anticolinergici rilevanti, simili a quelli dell'atropina, fra cui secchezza orale e oculare, ritenzione di urina e feci, dilatazione pupillare e manifestazioni cardiogene.

La dopamina è prodotta nelle vescicole presinaptiche a partire dalla L-dopa che, a sua volta, deriva dalla tirosina assunta con la dieta. La neurotrasmissione dopaminergica è un evento complesso, in cui la dopamina attiva almeno cinque sottotipi di recettori dopaminici con sede presinaptica e postsinaptica.² Gli antagonisti dopaminergici inducono effetto calmante non accompagnato da depressione corticale.

La noradrenalina è il precursore dell'adrenalina, agisce anche a livello centrale quale neurotrasmettitore e deriva dall'idrossilazione della dopamina. I farmaci agonisti della noradrenalina producono una tipica azione stimolante sul comportamento, aumentando lo stato di vigilanza attraverso l'attivazione del sistema reticolare attivante e di altri meccanismi.

Serotonina è la denominazione comunemente utilizzata per la 5-idrossitriptamina (5-HT). La sostanza viene prodotta a livello cerebrale a partire dall'aminoacido triptofano. Esistono almeno nove sottotipi di recettori serotoninici,³ ognuno dei quali caratterizzato da propria distribuzione anatomica e propri ruoli comportamentali. La regolazione del sistema recettoriale serotoninico è complessa e si può verificare in sede presinaptica o postsinaptica. Si ritiene che la serotonina svolga un ruolo importante nel controllo di sonno, dolore, aggressività, comportamento sessuale, termoregolazione e assunzione di cibo.

L'acido gamma-aminobutirrico (GABA) è il prototipo di neurotrasmettitore inibitorio.⁴ La sostanza viene prodotta dal glutammato, è ampiamente diffusa nell'encefalo e si ritiene produca numerosi effetti metabolici e com-

* Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 18, N.10, ottobre 1996, 1067. Con l'autorizzazione dell'Editore.

Tabella 1
Farmaci antipsicotici e antidepressivi

<i>Classe farmacologica</i>	<i>Esempi</i>	<i>Indicazioni in psichiatria umana</i>	<i>Possibili applicazioni in medicina comportamentale veterinaria</i>
Antipsicotici	Clorpromazina, acepromazina maleato	Disordini psicotici (ad es. schizofrenia)	Contenimento chimico; paure ricorrenti; scarse indicazioni a lungo termine in ambito veterinario
Antidepressivi			
Triciclici	Aminotriptilina, imipramina, clomipramina	Depressione, dolore cronico, crisi di panico, agorafobia	Effetti ansiolitici e sedativi; la clomipramina è utile nel trattamento di disordini ripetitivi e ansia da separazione
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	Fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina	Depressione, disordini ossessivo-compulsivi, crisi di panico	Disordini compulsivi, auto-mutilazioni, aggressività legata a dominanza nel cane
Inibitori della monoamino-ossidasi B	Selegina cloridrato (L-deprenyl)	Morbo di Parkinson, depressione, malattia di Alzheimer	"Disfunzioni conoscitive" nel cane; iperadrenocorticismismo ipofisi-dipendente nel cane
Altri antidepressivi	Trazodone, nefazodone, remetone	Depressione	Stati ansiosi e calmante sul comportamento

Tabella 2
Farmaci maggiormente impiegati in psichiatria umana^a

Denominazione generica

Antipsicotici

A bassa potenza

Clorpromazina

Tioridazina cloridrato

A potenza elevata

Aloperidolo

Flufenazina

Trifluoperazina cloridrato

Proclorperazina

Thiotixene

Risperidone

Antidepressivi

Triciclici

Amitriptilina cloridrato

Imipramina cloridrato

Doxepina cloridrato

Desipramina cloridrato

Clomipramina cloridrato

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Fluoxetina cloridrato

Sertralina cloridrato

Fluvoxamina maleato

Antidepressivi atipici

Trazodone cloridrato

Nefazodone cloridrato

Mirtazapina

Inibitori della amino-ossidasi B

Selegina cloridrato

^a La maggior parte di questi farmaci è approvata per l'uso unicamente in medicina umana; pertanto l'impiego di questi prodotti negli animali non è registrato.

Fra questi farmaci, diversi sono disponibili nelle formulazioni generiche.

portamentali, a tutt'oggi non ancora perfettamente caratterizzati.

PSICOFARMACI

Gli psicofarmaci maggiormente utilizzati in medicina umana vengono classificati in quattro gruppi principali sulla base degli effetti comportamentali esercitati sull'uomo che li contraddistinguono. Si tratta dei farmaci antipsicotici, antidepressivi, ansiolitici e stabilizzanti dell'umore.⁵

Nel presente lavoro vengono presi in considerazione i primi due gruppi (Tabb. 1 e 2), mentre nella seconda parte verranno trattati i due rimanenti. Occorre tenere presente che questi agenti inducono effetti comportamentali complessi e che le quattro classi in cui sono suddivisi rappresentano una estrema semplificazione delle azioni prodotte.

ANTIPIPSICOTICI

Gli antipsicotici, definiti anche neurolettici o tranquillanti maggiori, sono stati impiegati per quasi 30 anni nel trattamento dei disordini psicotici umani.² Questo gruppo di disordini implica un grave disturbo della funzione cerebrale caratterizzato da alterazioni del pensiero e del linguaggio e da stati allucinatori o deliri, a cui seguono comportamenti iperreattivi o di completa apatia. Benché non esistano disturbi analoghi in ambito veterinario (vedi "Alcune differenze fra psichiatria umana e medicina comportamentale veterinaria"), i farmaci antipsicotici vengono utilizzati comunemente per ottenere effetto calmante e per il trattamento rapido di comportamenti eccitativi. Tutti i farmaci compresi in questa classe sono dotati di pari efficacia terapeutica nel trattamento delle psicosi umane e differiscono fra loro principalmente per il tipo di effetti collaterali.

Generalmente, gli antipsicotici vengono divisi in due gruppi principali per distinguerne l'insieme di effetti collaterali che li caratterizza (Tab. 2). Questi due gruppi vengono definiti rispettivamente farmaci a potenza bassa e a potenza elevata, poiché la variazione di potenza sembra essere proporzionale a variazioni negli effetti collaterali. Inoltre, gli antipsicotici possono essere classificati in base ad analogie strutturali. La classe strutturale più ampia è quella delle fenotiazine, che deriva dalla clorpromazina, ovvero il primo prototipo di antipsicotici. Poiché le fenotiazine comprendono antipsicotici a potenza sia bassa che elevata, questo tipo di classificazione strutturale fornisce scarse informazioni circa le caratteristiche di uno specifico farmaco.

Gli antipsicotici a bassa potenza, rispetto agli analoghi a potenza maggiore, devono essere somministrati in dosi più elevate (solitamente da 1 a 3 mg/kg) e inducono sedazione più pronunciata, effetti collaterali anticolinergici ed effetti cardiovascolari. Inoltre, determinano un minor numero di manifestazioni collaterali extrapiramidali che verranno trattate in seguito.

Quelli impiegati in medicina veterinaria sono rappresentati da fenotiazine, acepromazina maleato, clorpromazina e tioridazina. Gli antipsicotici a potenza elevata sono efficaci in dosi più basse (solitamente da 0,5 a 1 mg/kg), inducono effetti sedativi e anticolinergici meno marcati, ma comportano maggiore incidenza di effetti collaterali extrapiramidali. I prodotti maggiormente impiegati sono aloperidolo, flufenazina, trifluoperazina cloridrato, proclorperazina e tiotixene. Il risperidone è un nuovo agente antipsicotico a potenza elevata di cui è stata dimostrata l'efficacia nell'uomo e la bassa incidenza di effetti collaterali extrapiramidali.

Farmacologia e modalità d'azione

Tutti i farmaci antipsicotici agiscono quali antagonisti della dopamina; infatti bloccano i recettori dopaminici nei nuclei basali e nel sistema limbico e inducono effetti tranquillizzanti senza necessariamente provocare sedazione, benché questa rappresenti uno degli effetti collaterali di prodotti a bassa potenza. Gli antipsicotici provocano atarassia, ovvero uno stato di iporeattività emozionale e di relativa indifferenza alle situazioni stressanti. Inoltre, questi farmaci tendono a reprimere la motilità spontanea e altri comportamenti complessi, mentre risparmiano i riflessi spinali e quelli antalgici non condizionati.

Gli antipsicotici vengono metabolizzati in misura significativa a livello epatico mediante biotrasformazione al primo passaggio, sono altamente legati alle proteine e non vengono escreti per via renale; inoltre, molti danno origine a metaboliti attivi. Nell'uomo, questi farmaci sono caratterizzati da emivita piuttosto lunga, compresa fra 10 e 30 ore. L'alooperidolo e la flufenazina sono due antipsicotici disponibili in forma deposito long-acting, da somministrare per via parenterale nei pazienti umani a intervalli di 2-4 settimane. Queste formulazioni deposito potrebbero semplificare il trattamento negli animali che rispondono all'assunzione orale dei due farmaci. Tuttavia, una volta inoculati, i prodotti deposito richiedono settimane per essere eliminati completamente; pertanto,

Uso improprio

La maggior parte delle applicazioni di farmaci attivi sul comportamento discusse nel presente lavoro costituisce un uso improprio. Occorre usare estrema cautela nel somministrare questi prodotti in specie quali cani o gatti nelle quali non è stata condotta alcuna sperimentazione formale.

è preferibile definire preventivamente la tollerabilità e la risposta a queste terapie specifiche utilizzando le formulazioni da somministrare per os.

Effetti collaterali

Gli antipsicotici producono numerosi effetti collaterali. Quelli che compaiono con maggiore frequenza, soprattutto impiegando prodotti a bassa potenza, sono rappresentati da sedazione, effetti anticolinergici ed effetti di blocco α -adrenergico (con conseguente ipotensione ortostatica). Poiché la dopamina inibisce la secrezione di prolattina da parte dell'ipofisi anteriore, la maggior parte degli antipsicotici induce un innalzamento della prolattinemia attraverso il blocco di tale azione. Nei pazienti umani che assumono antipsicotici a potenza elevata, è relativamente comune la comparsa di effetti collaterali motori extrapiramidali, fra cui parkinsonismo, reazioni distoniche e acatisia. Il parkinsonismo è caratterizzato da difficoltà nell'iniziare il movimento, rigidità motoria, tremore a riposo, andatura rigida e trascinata e attenuazione dei movimenti facciali (espressione da maschera). Le reazioni distoniche sono caratterizzate da comparsa improvvisa di spasmi, che solitamente coinvolgono la muscolatura di occhi, lingua e schiena. Questi spasmi producono movimenti involontari di rotazione oculare, protrusione della lingua oppure opistotono.

L'acatisia, definita anche "sindrome agitativa delle gambe" è caratterizzata da irrequietezza motoria, in particolare degli arti inferiori, con difficoltà a rimanere fermi. Il disturbo, manifestato con irrequietezza, movimenti compulsivi e agitazione compare a dosaggi terapeutici in taluni animali. Nell'uomo, gli effetti extrapiramidali vengono trattati con agenti antiparkinsoniani quali bengtropina mesilato, trietasfenidile, difenidramina o amantadina cloridrato.

Nell'uomo, per il trattamento di questa condizione risultano efficaci il propranololo e altri β -bloccanti.

La sindrome neurolettica maligna è un effetto collaterale grave, anche se raro e idiosincrasico, della somministrazione di antipsicotici in dosi terapeutiche. Le manifestazioni comprendono grave rigidità muscolare, instabilità del sistema autonomo con ipertermia e tachicardia e modificazioni dei gradi di coscienza.

La discinesia tardiva è un effetto collaterale a sviluppo lento derivante dal trattamento a lungo termine con questo tipo di farmaci. Il disturbo è caratterizzato da distorsione e movimenti anomali del volto, in particolare della bocca e della lingua. La comparsa di discinesia tardiva

Alcune differenze fra psichiatria umana e medicina comportamentale veterinaria

Alcuni ricercatori utilizzano comunemente il termine *disordine compulsivo* in riferimento a una sindrome caratterizzata da disordini ripetitivi o stereotipie negli animali. Questo disturbo presenta analogie importanti con i disordini ossessivo-compulsivi dell'uomo. Tuttavia, poiché gli animali non dispongono del linguaggio, non è dato sapere se provino sensazioni ossessive. Analogamente, è difficile stabilire se siano interessati da allucinazioni e deliri analoghi a quelli provati dai pazienti umani con disordini psicotici.

quale possibile effetto delle terapie antipsicotiche ha notevolmente limitato l'uso a lungo termine di questi prodotti nell'uomo; infatti, l'alterazione può non scomparire con la sospensione del trattamento e nell'individuo colpito residua un'invalidità permanente. Dosi elevate di antipsicotici possono indurre catalessi, una sindrome caratterizzata da immobilità, aumento del tono muscolare e posture anomale.

Applicazioni

In campo veterinario, antipsicotici quali clorpromazina e acepromazina maleato sono stati impiegati a lungo a scopo tranquillante come contenimento farmacologico e per modificare il comportamento.⁶⁻⁸ Generalmente, gli antipsicotici inducono effetto calmante, riducendo in modo aspecifico la reattività e risparmiando i riflessi spinali. Hart ha suggerito l'uso delle fenotiazine per attenuare l'aggressività indipendente da paura⁶ e per ridurre l'eccitabilità e l'iperattività.⁷

La clorpromazina somministrata a meticcii di laboratorio (1,5 mg/kg per via orale), in confronto al placebo riduceva significativamente il grado di eccitabilità.⁶ Alcuni beagle normali utilizzati in laboratorio e abituati a svolgere un determinato compito, mostravano un calo significativo nella percentuale di risposta lavorativa quando assumevano uno qualsiasi fra sei antipsicotici; questa modificazione venne attribuita a perdita di motivazione e non a perdita di capacità motoria.⁹ In ambito veterinario, è noto che cani apparentemente tranquillizzati mediante farmaci antipsicotici possono rispondere in modo aggressivo a stimoli dolorifici.¹⁰

La clorpromazina è stata utilizzata a lungo in medicina veterinaria per modificare il comportamento, ma attualmente non è più registrata per tale uso.⁸ In un caso, la clorpromazina associata a una terapia per modificare il comportamento si è rivelata utile nel trattamento dell'aggressività fra cani.⁷ Nel gatto, il farmaco somministrato in dosaggi elevati provoca effetti extrapiramidali, fra cui tremori, brividi, rigidità e perdita dei riflessi di raddrizzamento.⁸

L'acepromazina maleato in forma iniettabile oppure orale è presente fra le scorte di farmaci nella maggior

parte delle cliniche veterinarie. Nel cane e nel gatto, il farmaco è approvato quale preanestetico e aiuto nel controllo di animali intrattabili. Spesso, viene impiegato per trattare occasionali stati ansiosi. Quale componente della terapia comportamentale, l'acepromazina maleato è stata consigliata in un caso di aggressività interspecifica nel cane e per calmare un cane dominante aggressivo, consentendo in tale modo ai proprietari di ristabilirne il controllo.⁷ Alcuni animali trattati con acepromazina maleato manifestano segni di iperattività (possibile acatisia).¹⁰ La somministrazione del farmaco in un gatto aggressivo (10 mg per via orale) comportò un aumento di agitazione e irritabilità.¹¹

È stato fatto uso di tioridazina (1,1 mg/kg) per trattare un caso di comportamento motorio aberrante in un cane che, a intervalli irregolari, si morsicava la coda, ringhiava tentando di azzannare e abbaia.¹² Il farmaco consentì di controllare il comportamento anomalo, che tuttavia ricomparve quando le somministrazioni vennero sospese. Adottando dosaggi più elevati (2,2 mg/kg) viene segnalata la comparsa di leggeri effetti collaterali rappresentati da tachicardia ed emissione di feci dure.¹²

In sintesi, gli antipsicotici esercitano effetti evidenti sul comportamento, attenuando in modo aspecifico la reattività e sono caratterizzati da bassa tossicità. Benché non si tratti di agenti ansiolitici selettivi, come alcuni prodotti che verranno descritti in seguito, anche gli antipsicotici possono rivelarsi efficaci in situazioni episodiche di ansia diminuendo la reattività generale.

Oltre a queste indicazioni generiche, l'uso di questi agenti in ambito veterinario non ne rispecchia l'ampio utilizzo nel trattamento delle patologie psichiatriche umane. Negli animali non esistono patologie del comportamento analoghe alle comuni affezioni psicogene presenti nell'uomo. Al momento, sono poche le indicazioni per l'uso a lungo termine di questi prodotti in medicina veterinaria.

ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi, intesi come gruppo, sono caratterizzati da una gamma di effetti comportamentali molto più ampia ed eterogenea rispetto a qualsiasi altra classe di sostanze attive a tale livello. Si tratta di farmaci molto utilizzati in psichiatria umana in numerose patologie del comportamento, estendendone l'applicazione ben oltre il trattamento della depressione. Nel paragrafo che segue, gli antidepressivi maggiormente usati vengono suddivisi in tre classi rappresentate da antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e antidepressivi atipici. Analogamente agli antipsicotici, tutti gli antidepressivi sembrano dotati di pari efficacia nel trattamento della depressione nell'uomo. Chiaramente differiscono gli uni dagli altri per gli effetti indotti sui neurotrasmettitori centrali e gli effetti collaterali provocati. Contrariamente agli antipsicotici, i vari antidepressivi sembrano dotati di efficacia differente nel trattamento dei disturbi comportamentali diversi dalla depressione, un aspetto probabilmente dovuto all'ampia eterogeneità degli effetti neurochimici esercitati da questo gruppo di farmaci.

Antidepressivi triciclici

Gli antidepressivi triciclici rappresentano una classe di composti dotati di affinità strutturali, di cui si fa uso in ambito psichiatrico da oltre 30 anni.¹ Fra questi farmaci, quelli maggiormente impiegati in psichiatria sono le amine terziarie, fra cui imipramina cloridrato, amitriptilina cloridrato e doxepina cloridrato e l'amina secondaria desipramina cloridrato. Quest'ultima è in effetti un metabolita dell'imipramina, dalla cui metabolizzazione epatica viene prodotta in grandi quantità.

Rispetto ad altri antidepressivi triciclici, le amine terziarie esercitano un'azione sedativa più marcata e inducono un maggior numero di effetti collaterali anticolinergici e cardiovascolari. Sono prodotti disponibili in forma generica e sono poco costosi. Alcuni altri antidepressivi triciclici, quali nortriptilina, trimipramina maleato e protriptilina cloridrato sono caratterizzati da effetti collaterali alquanto differenti benché in ambito veterinario non offrano vantaggi evidenti rispetto ai farmaci meno costosi precedentemente citati. Inoltre, ad oggi, non esistono lavori che dimostrino l'applicazione clinica di questi prodotti negli animali.

La clomipramina cloridrato è un antidepressivo efficace caratterizzato da un insieme di effetti collaterali simile a quello dei prodotti triciclici dotati di maggiore potere sedativo. Il farmaco si distingue sul piano neurochimico da altre sostanze tricicliche per le potenti proprietà inibitorie sulla ricaptazione della serotonina, riconducibile a quella degli inibitori selettivi che verranno considerati nella sezione successiva.

Tutti gli antidepressivi triciclici vengono ben assorbiti nel tratto gastrointestinale e subiscono la maggior parte del metabolismo a livello epatico mediante i processi di demetilazione, idrossilazione aromatica e coniugazione glucuronica.¹ La lunga emivita degli antidepressivi triciclici consente di adottare la somministrazione unica giornaliera, che rappresenta un particolare vantaggio negli animali che assumono con difficoltà i farmaci. Si noti che gli antidepressivi triciclici sono caratterizzati da un ristretto indice terapeutico, che comporta un rischio considerevole di intossicazione in caso di sovradosaggio. La dose settimanale può rivelarsi fatale per un essere umano o un animale se assunta in unica somministrazione, soprattutto a causa degli effetti chinidina-simili esercitati sulla conduzione cardiaca e della tossicità sul sistema nervoso centrale.^{13,14} Non esistono antidoti per contrastare l'intossicazione da antidepressivi triciclici.

Farmacologia e meccanismo d'azione

Gli antidepressivi triciclici probabilmente bloccano i recettori presinaptici di noradrenalina e serotonina a livello encefalico, riducendo drasticamente il turnover di entrambi i neurotrasmettitori e quindi intensificandone in vario grado l'azione. Ad esempio, la desipramina cloridrato sembra agire sui recettori della noradrenalina in grado molto maggiore che su quelli serotoninici; invece, la clomipramina cloridrato agisce elettivamente su questi ultimi.

Benché i farmaci antidepressivi esercitino effetti imme-

diati sui recettori dei neurotrasmettitori centrali, tutti richiedono alcune settimane per indurre modificazioni attendibili sui sintomi di depressione nei pazienti umani. Quando vengono somministrati per disturbi comportamentali diversi dalla depressione, l'effetto terapeutico compare molto più rapidamente, suggerendo che le molteplici azioni svolte da questi farmaci sul comportamento dipendono probabilmente da diversi meccanismi. Almeno per alcuni degli effetti comportamentali è stato suggerito l'intervento di meccanismi intermediari, quali variazioni di sensibilità o numero dei recettori.¹

Effetti collaterali

Gli antidepressivi triciclici comportano numerose reazioni avverse, come è possibile intuire data l'azione esercitata su differenti recettori.¹ Gli effetti clinici di maggiore rilievo sono di ordine cardiovascolare, anticolinergico, antistaminico e sedativo. I primi comprendono aumento della frequenza cardiaca e ipotensione ortostatica. Gli effetti diretti sul cuore sono rappresentati da proprietà antiaritmiche e rallentamento della conduzione cardiaca. Quest'ultimo fattore non costituisce un inconveniente nei soggetti sani, mentre in quelli che hanno subito precedenti blocchi cardiaci può essere causa di arresto cardiaco completo.¹⁵ Il rallentamento della conduzione cardiaca provoca l'ampliamento del complesso QRS, parametro utilizzato quale indice di sovradosaggio.

Gli effetti anticolinergici prodotti dal blocco dei recettori muscarinici conseguono comunemente all'uso degli antidepressivi triciclici e comprendono midriasi, secchezza delle fauci, ridotta produzione di lacrime, ritenzione di urina e costipazione. Generalmente, questi disturbi non costituiscono un grave inconveniente in soggetti giovani e sani, mentre possono indurre complicazioni gravi in organismi già compromessi. Persino la secchezza orale, apparentemente innocua, è in grado di provocare patologie dentali gravi in seguito a trattamenti prolungati.¹

Le amine terziarie, quali amitriptilina cloridrato, imipramina cloridrato e doxepina cloridrato inducono effetti sedativi significativi che probabilmente dipendono dalle attività anticolinergica e antiistaminica di queste sostanze. Tali effetti risultano attenuati impiegando desipramina cloridrato e nortriptilina. La doxepina cloridrato, rispetto agli altri, è dotata di effetti antiistaminici più marcati; infatti è fra gli antistaminici più potenti di cui si dispone. Nell'uomo, l'assunzione di antidepressivi triciclici provoca spesso aumento di peso, soprattutto utilizzando amitriptilina cloridrato e doxepina cloridrato.¹

Applicazioni

In psichiatria umana, gli antidepressivi triciclici vengono impiegati per trattare numerose condizioni cliniche, in particolare le forme depressive.¹ Questi prodotti sono tutti registrati come antidepressivi per uso umano, benché in molti casi vengano segnalate anche altre applicazioni. Riveste particolare interesse il loro uso nel trattamento degli attacchi di panico e nell'agorafobia (paura degli spazi aperti). Benché l'imipramina cloridrato e la

nortriptilina non siano registrate per questo impiego, studi controllati confermano l'efficacia di entrambe nel trattamento degli attacchi di panico, generalmente iniziando con dosaggi bassi, da aumentare gradualmente.¹

La desipramina cloridrato è un prodotto tricyclico che blocca la ricaptazione della noradrenalina, mentre svolge attività serotonergica limitata ed è stato utilizzato per trattare l'iperattività nel bambino.¹⁶ Altre applicazioni degli antidepressivi tricyclici nell'uomo comprendono il trattamento di disturbi quali narcolessi, dolore cronico, ulcera peptica e prurito.¹ In psichiatria umana, questi farmaci rappresentano tutt'ora un cardine nel trattamento delle patologie depressive, inducendo miglioramenti clinicamente apprezzabili nei soggetti depressi in percentuale compresa fra 70% e 75%, rispetto al 20-35% degli individui le cui condizioni miglioravano in seguito all'assunzione di un placebo.¹⁷

In ambito veterinario, esistono poche prove cliniche controllate relative all'uso degli antidepressivi tricyclici, ad eccezione di una serie di studi condotti da Rapoport *et al.*, in cui la clomipramina cloridrato, un prodotto tricyclico atipico, viene messa a confronto con altri farmaci.^{18,19}

L'amitriptilina cloridrato è l'antidepressivo tricyclico di uso più comune in medicina veterinaria,¹⁰ benché siano molto scarsi gli studi clinici che riguardano l'uso. Sembra che il prodotto eserciti sia effetti ansiolitici che effetti sedativi. L'amitriptilina cloridrato somministrata in cani normali (da 0,5 a 1,5 mg/kg per via orale) non provoca effetti rilevabili sugli aspetti comportamentali di socievolezza, eccitabilità e paura.⁶ Il farmaco è stato impiegato per trattare l'abitudine a marcare il territorio nel gatto (dose giornaliera orale da 5 a 10 mg) e le crisi di ansia da separazione nel cane (dose giornaliera orale da 2,2 a 4,4 mg/kg).^{20,21}

In un unico caso di ipervocalizzazione nel gatto, l'impiego di amitriptilina cloridrato (5 mg al giorno per os) ha consentito di attenuare la frequenza del disturbo.²² In un cane con diagnosi di aggressività da paura e defecazione inappropriata di origine ansiosa, la somministrazione del farmaco (25 mg per via orale a intervalli di 12 ore per 21 kg di peso) associato a un programma di modificazione del comportamento sembra avere diminuito lo stato di ansia del soggetto.²³ L'imipramina cloridrato viene utilizzata per ridurre l'enuresi notturna nel bambino; invece, nel cane, unitamente a tecniche comportamentali non farmacologiche, sembra essere efficace (in dosi comprese fra 2,2 e 4,4 mg/kg ogni 8-12 ore per os) nel controllo della minzione da sottomissione e da eccitamento.¹⁰

È stato dimostrato che la clomipramina cloridrato, a differenza di altri antidepressivi tricyclici, produce effetti terapeutici significativi nel trattamento dei pazienti umani affetti da disordini ossessivo-compulsivi, probabilmente grazie ai potenti effetti esercitati sulla neurotrasmissione serotonergica.¹ Altre condizioni patologiche di tipo compulsivo (ad es. tricotillomania [strapparsi i capelli] e onicofagia [mangiarsi le unghie]) che possono essere ricondotte a disordini ossessivi-compulsivi, hanno risposto alla somministrazione della sostanza.^{24,25}

In uno studio incrociato a singolo cieco relativo al granuloma da leccamento nel cane, Goldberger e Rapo-

port¹⁸ hanno osservato minore leccamento in sei dei nove soggetti utilizzando clomipramina cloridrato e nessun cambiamento con desipramina cloridrato. Rapoport *et al.*¹⁹ hanno segnalato che il primo farmaco (fino a 3 mg/kg al giorno per os), a differenza del secondo (fino a 3 mg/kg al giorno per os), riduceva del 50% l'abitudine al leccamento in 6 dei 13 cani con granuloma da leccamento delle estremità. In 5 dei 13 soggetti, l'uso di clomipramina cloridrato ha provocato alcuni effetti collaterali a breve termine, fra cui letargia, anoressia, diarrea e comparsa di brontolii. Un controllo eseguito a distanza di 6 mesi nei sei cani che avevano manifestato miglioramenti evidenziò che soltanto due soggetti avevano proseguito la terapia. Per gli altri proprietari, il costo del farmaco era risultato proibitivo.¹⁹

Attualmente, riveste notevole interesse il confronto fra i disordini ossessivo-compulsivi nell'uomo e le forme di stereotipia nel cane, come l'eccessiva tendenza ad acciapparsi la coda, cacciare mosche inesistenti, succhiarsi il fianco e leccarsi in caso di granuloma da leccamento.²⁶ L'ipotesi che questi comportamenti aberranti rappresentino un modello di disordine ossessivo-compulsivo umano è stato motivo di dibattito.²⁷ La tesi trova sostegno nel fatto che i farmaci, fra cui la clomipramina cloridrato, utilizzati nell'uomo per trattare tali disturbi spesso si rivelano efficaci nei cani affetti da disordini di tipo compulsivo.^{18,19}

Overall ha documentato i successi ottenuti in tre cani con stereotipie, fra cui movimenti in circolo, utilizzando clomipramina cloridrato (1 mg/kg ogni 12 ore per via orale fino a 3 mg/kg ogni 12 ore), ma non con amitriptilina cloridrato, associata a tecniche per modificare il comportamento.²⁸ Quando la somministrazione del farmaco veniva sospesa, i comportamenti anomali tendevano a ripresentarsi.²⁸ In un altro caso, un cane con lesioni da autotraumatismo conseguenti a movimenti di maneggio e tendenza ad acciapparsi la coda venne trattato con successo con clomipramina cloridrato (0,5 mg/kg ogni 12 ore per os fino a raggiungere 3 mg/kg al giorno per os), mentre non si ottennero risultati con diazepam, naloxone cloridrato o fenobarbital.²⁹ Dopo 14 mesi, la somministrazione del farmaco venne sospesa gradualmente e soltanto occasionalmente il cane manifestò il comportamento aberrante.

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono stati considerati un'evoluzione importante nella farmacoterapia della depressione e di altre patologie comportamentali nell'uomo.³ In psichiatria umana, questa classe di farmaci gode di grande popolarità data l'efficacia in un'ampia gamma di condizioni cliniche e l'incidenza relativamente bassa di effetti indesiderati. Oltre che nel trattamento della depressione, gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina vengono impiegati in caso di disordini ossessivo-compulsivi, disordini dell'alimentazione, disturbi da attacchi di panico e varie altre condizioni.

Attualmente, i quattro farmaci appartenenti a questo

gruppo disponibili per uso clinico sono rappresentati da fluoxetina cloridrato, paroxetina cloridrato, sertralina cloridrato e fluvoxamina maleato. I quattro composti differiscono fra loro strutturalmente e dal punto di vista farmacocinetico e, in minore grado, per gli effetti collaterali che producono. Nessuno di questi farmaci è disponibile come farmaco generico e tutti sono relativamente costosi.

Nel trattamento della depressione, una dose singola giornaliera rappresenta il regime standard, benché spesso si ricorra a dosaggi più elevati che sembrano essere ben tollerati. Molte fra queste sostanze provocano un certo grado di inibizione degli enzimi epatici, con conseguente innalzamento dei livelli sierici di altri farmaci; pertanto, quando vengano somministrate in associazione ad altri prodotti è consigliabile consultare materiale informativo.^{30,31}

Farmacologia e meccanismo d'azione

Come indicato dalla denominazione, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina favoriscono l'azione centrale della sostanza bloccandone il riassorbimento da parte dei neuroni presinaptici a livello di recettori. Questi prodotti agiscono anche aumentando la produzione di serotonina oppure accrescendo la sensibilità recettoriale post-sinaptica alla sostanza.³ Diversi altri antidepressivi interagiscono con la trasmissione nervosa serotonergica, in particolare la clomipramina cloridrato, ma anche l'amitriptilina cloridrato e altri antidepressivi triciclici. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina agiscono in modo più mirato e inducono scarsi effetti sugli altri sistemi di neurotrasmissione.³

Effetti collaterali

Dal punto di vista clinico, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono caratterizzati da un complesso di reazioni avverse nettamente differente rispetto agli antidepressivi triciclici. I primi raramente inducono livelli significativi di sedazione, benché la fluvoxamina sembri dotata del maggiore effetto sedativo, seguita, nell'ordine, da paroxetina cloridrato, sertralina cloridrato e fluoxetina cloridrato.

Dal momento che possiedono una scarsa affinità per i recettori colinergici, adrenergici o istaminici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina provocano un minore numero di effetti collaterali rispetto agli antidepressivi triciclici.³

Nei pazienti umani e negli animali da compagnia che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, le reazioni avverse più comuni sono rappresentate da segni gastrointestinali, fra cui anoressia, nausea e diarrea. Nell'uomo, questi disturbi colpiscono fino al 25% degli individui trattati. Le manifestazioni gastrointestinali possono essere attenuate iniziando il trattamento con dosaggi bassi, da aumentare gradualmente fino alla dose terapeutica per consentire lo sviluppo di una tolleranza al farmaco, che in genere si sviluppa rapidamente.³ Altre reazioni avverse frequenti nell'uomo e possibili negli altri animali sono rappresentate da ansia, agitazione e insonnia.

Applicazioni

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina rispetto al placebo nel trattamento della depressione nell'uomo.³ Nell'ambito di prove incrociate, questi prodotti e gli antidepressivi triciclici inducono miglioramenti sovrapponibili nei casi di depressione. Tuttavia, la latenza e la qualità della risposta agli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina è estremamente individuale. Non è stata dimostrata alcuna relazione chiara fra risposta clinica e livelli plasmatici di fluoxetina cloridrato e paroxetina cloridrato.³ Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina vengono impiegati per trattare diversi disordini di varia natura in ambito psichiatrico, fra cui patologie ossessivo-compulsive, disturbi da attacchi di panico, ansia e disordini dell'alimentazione, quali bulimia e anoressia.³

Al momento attuale, la fluoxetina cloridrato è l'antidepressivo maggiormente prescritto al mondo.⁴ Il farmaco è registrato per uso umano per il trattamento di patologie quali depressione, disordini ossessivo-compulsivi³² e bulimia. Dalla fluoxetina cloridrato deriva almeno un metabolita attivo importante, denominato norfluoxetina, dotato di emivita compresa fra 4 e 16 giorni. Questa lunga emivita può ridurre gli effetti derivanti dalla mancata assunzione di una dose del farmaco e consente di utilizzare intervalli fra le somministrazioni superiori a 24 ore, ma, allo stesso tempo, comporta lo svantaggio di una lunga persistenza di livelli sierici significativi della sostanza dopo interruzione della terapia, con conseguenti problemi in caso di reazione avversa o inefficacia del farmaco.

La paroxetina cloridrato differisce dalla fluoxetina cloridrato per l'assenza di metaboliti attivi e per la maggiore brevità dell'emivita, pari a circa 20 ore.³ Livelli sistemici allo stato stazionario del farmaco vengono raggiunti in circa 10 giorni, benché nei pazienti umani affetti da depressione non sia possibile rilevare segni di miglioramento prima che siano trascorse da due a tre settimane. La sertralina cloridrato, analogamente agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina citati in precedenza, è registrata per l'uso quale antidepressivo, ma risulta efficace anche nel trattamento dei disordini di tipo ossessivo-compulsivo.³³ L'emivita del composto di origine è pari a circa 25 ore.³ La desmetilsertralina è un debole metabolita della sertralina, dotato di emivita più lunga (65 ore contro 25 ore).

La fluvoxamina maleato è il più recente fra gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e al momento ne viene approvato l'uso esclusivamente nel trattamento dei disordini di tipo ossessivo-compulsivo. Tuttavia, il farmaco sembra dotato di efficacia pari ad altri prodotti dello stesso gruppo nel trattamento di patologie umane quali depressione, attacchi di panico e ansia generalizzata.³ La fluvoxamina non possiede alcun metabolita attivo ed è caratterizzata da un'emivita di 15 ore, la più breve fra i quattro inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina.

⁴ Murphy V: comunicazione personale, Eli Lilly Corp., Indianapolis, IN, 1995.

Il successo ottenuto con la fluoxetina cloridrato in ambito veterinario è stato segnalato sulla stampa popolare, ovvero in numerosi quotidiani, riviste e trasmissioni televisive, oltre che sulla stampa del settore.^{34,35} In generale, le segnalazioni erano basate su casi aneddotici, trattati da veterinari specialisti in disturbi comportamentali, dermatologia o in altri settori. Sfortunatamente, sono scarsi gli studi su casi controllati in sostegno di tali affermazioni.^{35,36} Costituisce un'eccezione uno studio condotto sull'effetto della fluoxetina cloridrato e di altri farmaci sull'abitudine al leccamento in cani con diagnosi di granuloma acrale conseguente a tale attività.

Rapoport *et al.* hanno confrontato gli effetti esercitati da clomipramina cloridrato, due inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina cloridrato e sertralina cloridrato), desipramina cloridrato, appartenente agli antidepressivi triciclici e un agente di rilascio della serotonina (fenfluramina cloridrato) in tre confronti incrociati a doppio cieco.¹⁹ La fluoxetina cloridrato è risultata più efficace rispetto a placebo, desipramina cloridrato, fenfluramina cloridrato o sertralina cloridrato, nel diminuire l'abitudine al leccamento. Nella prova condotta con fluoxetina cloridrato, due cani hanno presentato la remissione completa dei segni clinici. Quattro dei quattordici cani trattati con fluoxetina cloridrato hanno manifestato effetti indesiderati quali letargia, anoressia e iperattività. Nell'ambito del controllo a lungo termine, in un terzo dei soggetti che avevano risposto al farmaco, l'effetto favorevole persisteva anche interrompendo le somministrazioni.¹⁹

In una prova aperta condotta su 65 cani con diagnosi di prurito di origine psicogena ($n = 31$), granuloma da leccamento delle estremità ($n = 14$), automutilazione della coda ($n = 6$), ansia da separazione ($n = 6$) e vari disturbi del comportamento ($n = 8$), tutti trattati con fluoxetina cloridrato (circa 1 mg/kg al giorno per via orale), Melman ha segnalato l'efficacia del prodotto dopo un intervallo medio compreso fra 5 e 16 giorni.³⁷ In alcuni soggetti sono stati riscontrati effetti indesiderati di lieve entità, fra cui comportamento "troppo allegro", letargia, iperattività, polidipsia, diarrea, diminuzione e aumento dell'appetito. I cani con prurito di origine psicogena manifestarono vari gradi di miglioramento, classificati secondo un ordine dubbio. In dieci dei quattordici cani, la dermatite da leccamento delle estremità venne trattata con successo con fluoxetina cloridrato associata ad altre terapie. Cinque dei sei cani con abitudine all'automutilazione della coda e i sei affetti da ansia da separazione andarono incontro a guarigione completa. In questo studio, vennero messe in atto altre misure terapeutiche, quali somministrazione di antibiotici e di vaccini antiallergici, che confusero l'interpretazione dei risultati. Non venne fornito alcun criterio diagnostico, né una valutazione quantitativa dei successi terapeutici.³⁷

Altri autori hanno suggerito l'uso della fluoxetina cloridrato (da 0,5 a 1 mg/kg al giorno per via orale) per il trattamento dei disordini compulsivi nel cane.^{10,38,39} In un gatto, è stato segnalato il successo del farmaco (da 1 a 1,5 mg al giorno per via orale in un gatto di 4,1 kg di peso) nel trattamento dell'alopecia di origine psicogena.⁴⁰ Dopo 18 mesi, le macchie alopeciche ricomparvero in seguito a sospensione della terapia per alcune settimane oppu-

re riduzione della dose giornaliera ($< 0,5$ mg al giorno). Altri autori suggeriscono di impiegare nel gatto dosaggi più elevati di fluoxetina cloridrato (da 0,5 a 1 mg/kg al giorno per via orale).³⁸

Dodman e Mertens hanno presentato alcuni dati circa l'uso di fluoxetina cloridrato nel trattamento dell'aggressività correlata a dominanza in nove cani.⁴¹ Nell'ambito di una prova crociata incompleta, i cani assumevano placebo per 1 settimana, quindi venivano trattati per 4 settimane con fluoxetina cloridrato (1 mg/kg al giorno per via orale), per un totale di 5 settimane. Non vennero impiegate altre terapie e i proprietari non erano al corrente della settimana di controllo.

Durante le settimane 4 e 5 (rispettivamente dopo 3 e 4 settimane di terapia con fluoxetina cloridrato), i proprietari segnalavano un numero significativamente più basso di risposte aggressive (fra cui ringhio, tentativi di addentare o morsi) che durante la settimana di somministrazione del placebo.

Gli effetti indesiderati descritti dai proprietari comprendevano affaticamento, letargia e diminuzione dell'appetito.⁴¹ In una segnalazione relativa ad un complesso comportamentale riscontrato in un cane che presentava aggressività da dominanza, timore e movimenti di maneggio, Overall ha segnalato l'attenuazione dell'atteggiamento aggressivo in seguito a somministrazione di fluoxetina cloridrato (20 mg al giorno per os, seguiti da 10 mg al giorno).²³

L'uso di altri inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina è stato ampiamente trascurato in letteratura veterinaria, benché alcuni caratteri peculiari di questi prodotti, quali disponibilità in forma di compresse e alcune differenze nella farmacocinetica, dovrebbero stimolare l'esecuzione di prove cliniche controllate per saggiarne l'uso.

Antidepressivi atipici

Questo gruppo comprende svariati farmaci differenti fra loro, che vengono classificati come antidepressivi ma che non sono antidepressivi triciclici classici e nemmeno inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Si tratta di prodotti ampiamente utilizzati in psichiatria umana e soltanto recentemente introdotti in ambito veterinario. I due antidepressivi atipici considerati in questa sede sono rappresentati da trazodone cloridrato e nefazodone cloridrato. Di questo gruppo fanno parte vari altri prodotti, fra cui bupropion cloridrato, venlafaxina cloridrato e mirtazapina, che sembrano dotati di meccanismi d'azione neurochimici e di effetti collaterali insoliti; tuttavia, al momento non riconoscono alcuna applicazione in campo veterinario.

Gli inibitori della monoamino ossidasi costituiscono un ulteriore gruppo di farmaci antidepressivi atipici che tuttavia non verranno considerati in questa sede. Questi prodotti comportano numerosi effetti collaterali e molte interazioni farmacologiche gravi e al momento trovano scarse applicazioni nel trattamento dei disturbi comportamentali sia nell'uomo che negli animali. L'unica eccezione riguarda l'uso dell'inibitore della monoamino ossidasi-B, denominato selegina cloridrato (nota anche

come L-deprenyl), nel trattamento delle disfunzioni cognitive.⁴²

Ulteriori informazioni relative a questi farmaci in un riferimento standard di psicofarmacologia umana.⁵

Trazodone cloridrato e nefazodone cloridrato

Trazodone cloridrato e nefazodone cloridrato sono due composti strutturalmente correlati e unici sotto diversi punti di vista. Entrambi risultano inattivi nei test standard per farmaci antidepressivi eseguiti su animali, mentre inibiscono le risposte algiche e quelle emozionali condizionate.⁴³ Il trazodone cloridrato è un inibitore della ricaptazione della serotonina relativamente debole, ma il suo metabolita attivo, la *m*-clorofenilpiperazina è un potente agonista serotoninico diretto. Il prodotto viene considerato agonista e antagonista serotonergico misto con effetti minimi sulla ricaptazione di noradrenalina o dopamina.

Il nefazodone cloridrato è stato reso disponibile in ambito psichiatrico in tempi recenti ed è stato sviluppato a partire dal trazodone con l'obiettivo di aumentare gli effetti serotonergici e ridurre gli effetti indesiderati.⁴³ Il prodotto blocca la ricaptazione della serotonina con maggiore specificità e agisce quale antagonista dei recettori della serotonina₂. Il metabolita, *m*-clorofenilpiperazina, agisce quale potente agonista della serotonina.

Gli effetti indesiderati più comuni del trazodone cloridrato sono rappresentati da sedazione, vertigini, ipotensione ortostatica ed emicrania. In rari casi (circa 1 su 6000), il farmaco può indurre la comparsa di priapismo (erezione persistente del pene) nei pazienti umani di sesso maschile; questa condizione può comportare la perdita permanente della funzione erettile.⁴² Il nefazodone cloridrato sembra essere sicuro e ben tollerato sul piano clinico, con un minor numero di effetti collaterali rispetto al trazodone cloridrato. Gli effetti indesiderati segnalati, quali secchezza delle fauci, costipazione, sudorazione e tremore, si verificano più spesso che nei soggetti di controllo ma con frequenza minore che assumendo imipramina cloridrato. In diversi casi segnalati di sovradosaggio, la situazione si è risolta senza alcun inconveniente.

In prove aperte e a doppio cieco, l'efficacia di trazodone cloridrato e nefazodone cloridrato è paragonabile a quella degli antidepressivi triciclici nel trattamento della depressione. Inoltre, i due farmaci sembrano svolgere anche effetti antiansiogeni.⁴³ Il trazodone cloridrato, data la relativa innocuità e le proprietà sedative e antiansiogene, è stato impiegato per trattare il comportamento agitato e ostile nei pazienti in età geriatrica affetti da demenza.⁴⁴ Il farmaco viene adoperato anche in dose singola serale associato ad altri antidepressivi, fra cui inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, allo scopo di favorire l'induzione del sonno.

Sia trazodone cloridrato che nefazodone cloridrato sono insoliti agenti attivi sul comportamento che, dati gli effetti ansiolitici e calmanti esercitati e la relativa innocuità degli effetti indesiderati, possono rivestire un ruolo di importanza crescente nel trattamento dei disturbi comportamentali negli animali.

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 e Diplomate of the American Board of Psychiatry and Neurology.

Bibliografia

- Potter WZ, Manji HK, Rudorfer MV: Tricyclics and tetracyclics, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 141-160.
- Marder SR, Van Putten T: Antipsychotic medications, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 247-262.
- Tollefson GD: Selective serotonin reuptake inhibitors, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 161-182.
- Ballenger JC: Benzodiazepines, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 215-230.
- Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995.
- Hart BL: Behavioral indications for phenothiazine and benzodiazepine tranquilizers in dogs. JAVMA 186:1192-1194, 1985.
- Hart BL, Hart LA: Canine and Feline Behavioral Therapy. Philadelphia, Lea & Febiger, 1985.
- Plumb DC: Veterinary Drug Handbook, ed 2. Ames, Iowa State University Press, 1995.
- Bruhwyler J, Chleide E: Comparative study of the behavioral, neurophysiological, and motor effects of psychotropic drugs in the dog. Biol Psychiatry 27:1264-1278, 1990.
- Marder AR: Psychotropic drugs and behavioral therapy. Vet Clin North Am Small Anim Pract 21:329-342, 1991.
- Schwartz S: Carbamazepine in the control of aggressive behavior in cats. JAAHA 30:515-519, 1994.
- Jones RD: Use of thioridazine in the treatment of aberrant motor behavior in a dog. JAVMA 191:89-90, 1987.
- Johnson LR: Tricyclic antidepressant toxicosis. Vet Clin North Am [Small Anim Pract] 20:393-403, 1990.
- Rudorfer MV, Robbins E: Amitriptyline overdose: Clinical effects of tricyclic antidepressant plasma levels. J Clin Psychiatry 43:457-460, 1982.
- Glassman AH, Roose SP, Giardina EGV, et al: Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants, in Meltzer HY (ed): Psychopharmacology: The Third Generation of Progress. New York, Raven Press, 1987, pp 1437-1442.
- Donnelly M, Zametkin AJ, Rapoport JL, et al: Treatment of childhood hyperactivity with desipramine: Plasma drug concentration, cardiovascular effects, plasma and urinary catecholamine levels, and clinical response. Clin Pharmacol Ther 39:72-81, 1986.
- Montgomery SA: Venlafaxine: A new dimension in antidepressant pharmacotherapy. J Clin Psychiatry 54:119-126, 1993.
- Goldberger E, Rapoport JL: Canine acral lick dermatitis: Response to the antiobsessional drug clomipramine. JAAHA 27:179-182, 1991.
- Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M: Drug treatment of canine acral lick: An animal model of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 49:517-521, 1992.
- 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.
- Voith VL: Behavioral disorders, in Ettinger S (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 227-238.
- Houpt KA: Animal behavior case of the month. JAVMA 204:1751-1752, 1994.
- Overall KL: Animal behavior case of the month. JAVMA 206:629-632, 1995.
- Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, et al: A double-blind comparison of clomipramine and desipramine treatment of severe onychophagia (nail biting). Arch Gen Psychiatry 48:821-827, 1991.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport MD, et al: A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). N Engl J Med 321:497-501, 1989.
- Rapoport JL: Animal models of obsessive-compulsive disorder. Clin Neuropharmacol 15(Suppl 1):261A-271A, 1992.
- Hewson CJ, Luescher UA: Compulsive disorder in dogs, in Voith VL, Borchelt PL (eds): Readings in Companion Animal Behavior. Trenton, NJ, Veterinary Learning Systems, 1996.
- Overall KL: Use of clomipramine to treat ritualistic stereotyped motor behavior in three dogs. JAVMA 205:1733-1741, 1994.
- Thornton LA: Animal behavior case of the month. JAVMA 206:1868-1870, 1995.
- American Hospital Formulary Service: Drug Information. Bethesda, MD, American Society of Hospital Pharmacists, 1994.
- Physicians' Desk Reference, ed 48. Montvale, NJ, Medical Economics Data Production Co, 1994.
- Tollefson GD, Rampey AH, Potvin JH: A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 51:559-567, 1994.
- Murdoch D, McTavish D: Sertraline: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. Drugs 44:604-624, 1992.
- Kauffman S: Problem pets may now get Prozac. Raleigh News-Observ: 1B-5B, August 1, 1994.
- Marder A: The promise of Prozac. Vet Product News May/June: 1, 45, 1995.
- Karel R: Fluoxetine use in dogs provides animal model for human mental disorders. Psychiatric News:12, September 16, 1994.
- Melman SA: Use of Prozac in animals for selected dermatological and behavioral conditions. Vet Forum 12(8):19-27, 1995.
- McKeown DB, Luescher UA, Halip J: Stereotypies in companion animals and obsessive-compulsive disorder, in Purina Specialty Review: Behavioral Problems in Small Animals. St. Louis, MO, Ralston Purina Company, 1992, pp 30-35.
- Overall KL: Practical pharmacological approaches to behavior problems, in Punna Specialty Review: Behavioral Problems in Small Animals. St. Louis, MO, Ralston Purina Company, 1992, pp 36-51.
- Hartmann L: Cats as possible obsessive-compulsive disorder and medication models (letter). Am J Psychiatry 152:1236, 1995.
- Dodman NH, Mertens PA: Fluoxetine (Prozac) for the treatment of dominance-related aggression in dogs (abstract). Newsletter Am Vet Soc Anim Behav 17(2):3, 1995.
- Ruehl WW: L-deprenyl for treatment of behavioral and cognitive problems in dogs: Preliminary report of an open label trial (abstract). Appl Anim Behav Sci 39:191, 1994.
- Golden RN, Bechuk JM, Leatherman ME: Trazodone and other antidepressants, in Schatzberg AF, Nemeroff CB (eds): Textbook of Psychopharmacology. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995, pp 195-213.
- Simpson DM, Foster DL: Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. Clin Psychiatry 47:191-193, 1986.