



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Klomipraminbehandling vid separationsrelaterade problem hos hund

Emma Jiborn

*Uppsala
2018*

Clomipraminbehandling vid separationsrelaterade problem hos hund

Clomipramine treatment of separation-related difficulties in dogs

Emma Jiborn

Handledare: Carl Ekstrand, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:44

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: klomipramin, separationsångest, serotonin, SNRI, återupptagshämmare, beteendeterapi, tricykliska antidepressiva

Keywords: clomipramine, separation anxiety, serotonin, SNRI, reuptake inhibitor, behavioral therapy, tricyclic antidepressant

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	4
Litteraturoversikt.....	4
Indikationer	4
Farmakokinetik	4
Farmakodynamik och verkningsmekanism.....	4
Beteendeterapiplan	5
Klomipramin i kombination med beteendeterapi.....	6
Önskad effekt och kontraindikationer	7
<i>Överdoser</i>	7
<i>Läkemedelsinteraktioner</i>	7
<i>Effekter av TCA på kardiovaskulära systemet</i>	8
<i>Effekter på centrala nervsystemet</i>	8
<i>Effekter på nivåer av sköldkörtelhormoner</i>	9
<i>Effekter på sexuellt beteende</i>	9
<i>Sömnstörningar</i>	10
Diskussion	10
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Att behandla hundar mot separationsångest är viktigt både ur ett djurskydds- och djurägarperspektiv. Hundar är i naturen mycket sociala djur som har ett behov av en anknytningsperson (*attachment figure*). Dock kan vissa individer uppvisa onormala svårigheter att skiljas från sin ägare, och det finns olika spekulationer i huruvida detta tillstånd av destruktivt beteende och oro beror på själva bandet med ägaren, eller om det kan ha andra etiologier såsom tex arv, miljö eller tidigare erfarenheter. Att behandla hundar med klomipramin – en serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare, klassad som tricykliskt antidepressivt läkemedel – i kombination med beteendeterapi, har i en del studier visat sig vara en effektiv behandlingsmetod mot separationsångest hos hundar. Vissa studier konstaterar att inga större biverkningar uppvisats på hund, och menar därför att klomipramin är ett bra alternativ för att påskynda förbättringsprocessen under beteendeterapin. Andra studier på hundar visar på alterneringar såsom förändrad elektrokardiografi och nedsatt sköldkörtelfunktion, och studier på råttor har visat att långtidsbehandling kan ge oönskade effekter på minne och inlärning. Klomipramin har på andra djurslag visat sig kunna ge upphov till hypotyroidism, vilket på människa är associerat med depression och andra psykiska rubbningar. Dessutom har studier på råttor visat att behandling med klomipramin i postnatal ålder kan få konsekvenser såsom förändrat sexuellt beteende och sömnstörningar i vuxen ålder. Detta tros bero på att de serotonerga nervbanorna inte är fullständigt utvecklade vid födseln, och är därför känsliga för manipulation under hjärnans utmognadsfas. Neurotransmittorer och hormonliga hormoner som östrogen och progesteron har visat sig samspela och förklarar varför modulation med serotonin kan påverka sexuellt beteende och reproduktionen. Klomipramin anses av många författare vara ett effektivt och säkert läkemedel hos friska individer, men det råder enligt andra författare fortfarande osäkerhet i huruvida behandlingen är säker ur ett långtidsperspektiv, och huruvida dess effektivitet är signifikant större än den som ses vid beteendeterapi. Vissa författare menar att beteendeterapi ensamt ger lika bra eller till och med bättre resultat, och det kan således övervägas ifall denna metod skulle ersätta farmakologisk behandling helt och hållet. Andra studier har även framhållit feromoner som ett alternativ till klomipraminbehandling, då dessa visat sig ge positiva resultat och dessutom exkluderar negativa effekter som klomipramin eventuellt kan medföra.

SUMMARY

Treatment of separation related disorders in dogs is important both concerning animal welfare and concerning the perspective of the owner. The dog in its nature is a social animal that is in need of an attachment figure. Nevertheless, there are some individuals that suffer abnormal difficulties in separating from their owners, and there are different speculations upon whether this state of destruction and anxiety could depend on the animals' relationship with its owner, or if the etiology lies in factors such as heritage, environment or earlier experiences. To treat dogs with clomipramine – a serotonin- and norepinephrine reuptake inhibitor, classified as a tricyclic antidepressant drug – in combination with behavioural therapy, has in some studies appeared to be an efficient method for treating separation anxiety in dogs. Some studies demonstrate that no significant adverse effects emerge in dogs, thus they point out that clomipramine is a good alternative to accelerate the time of recover during behavioural therapy. Other studies in dogs show adverse effects such as alternations in electrocardiography and levels of thyroid hormones, and studies in rats show that longer treatment may affect learning and memory. Clomipramine has in other species induced hypothyroidism, which is associated with depression and other psychiatric disorders in humans. Furthermore, studies in postnatal rats has shown that clomipramine may affect sexual behavior and sleeping patterns in the adult rat. This is suggested to be due to the fact that the serotonergic system is not fully developed at birth, and for that reason it is sensitive to manipulation during the development of the brain. Neurotransmitters and female hormones, such as estrogen and progesterone, has appeared to interact, which explains why manipulation of the serotonergic system may suppress sexual behavior and reproduction. According to some authors, clomipramine is considered to be an efficient and safe treatment to healthy individuals. According to other authors, there lies uncertainties in whether chronic administration could be riskful, and if the efficiency of the drug is significantly greater than behavioural therapy on its own. Some studies demonstrate that behavioral therapy on its own gives equivalent or even better results, and it has therefore the potential to replace pharmacological treatment completely. Other studies have suggested pheromone treatment as an alternative to clomipramine, as it has shown good results. In addition, this treatment excludes the potentially adverse effects that clomipramine may implicate.

INLEDNING

Separationsångest hos hund kan bero på flera faktorer, såsom arv, miljö eller tidigare erfarenheter hos djuret (Elliot & Scott 1961). Dessutom är hunden ett väldigt socialt djur av sin natur, och skapar därför lätt starka band med sin ägare. Att hjälpa hundar som lider av ovanligt stark separationsångest är viktigt både ur ett djurvälståndsperspektiv, såväl som för att mildra besväret för ägare och människor i omgivningen då situationen annars kan sluta i att ägaren gör sig av med djuret eller avlivar det på grund av dess störande beteende (Haupt *et al.*, 1996). Hundar som lider av detta tillstånd uppvisar symptom såsom destruktivt beteende, okontrollerad uriner och defekation, samt vokalisering, då den skiljs från sin ägare och lämnas ensam (McCrave 1991). När ägaren kommer hem brukar hunden ofta bli mycket exalterad, hypersalivera, slicka sig överdrivet mycket, skaka och ibland få diarré. Andra typiska tecken är att hunden går i cirklar eller vankar fram och tillbaka. Det råder fortfarande osäkerhet i etiologin till separationsångest hos hundar, men det har föreslagits att arvet och tidigare erfarenheter hos djuret kan vara en möjlig orsak (Serpell & Jagoe 1995). Klomipramin är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel som används i kombination med beteendeterapi, mot separationsrelaterade problem hos hund (Stahl 2013, FASSvet 2018). Läkemedlet verkar genom att hämma återupptaget av serotonin och noradrenalin, vilket ökar dess nivåer i hjärnan (Stahl 2013). Serotonin har som funktion att skydda individen mot psykiatriska dysfunktioner (Tauscher *et al.*, 2001). Hos individer med orosstörningar sker bindning av 5-HT-receptorn i lägre utsträckning än hos friska individer (Drevets *et al.*, 1999).

Klomipramin säljs som clomicalm, och är i Sverige det enda registrerade läkemedlet för veterinärmedicinskt bruk med indikationen separationsrelaterade problem (FASSvet, 2018). Klomipramin skall användas som ett hjälpmedel och kombineras med beteendeterapi, då det har visat sig kunna påverka minne och inlärning (Burgos *et al.*, 2005). En del studier föreslår att farmakologiska lösningar i kombination med beteendeterapi skulle kunna vara det mest effektiva sättet att behandla med, i synnerhet separationsångest (King *et al.*, 2000a). Andra studier har demonstrerat att hundar med hjälp av enbart terapi kan bli av med fobier och rädslor (Tuber *et al.*, 1982). Klomipramin medför en del risker för subkliniska förändringar, och studier har visat på bland annat elektrokardiografiska rubbningar, samt en alternering av sköldkörtelhormon i association med behandlingen (Burrows *et al.*, 1976, Gulikers & Panciera 2003).

Syftet med denna artikel är att sammanställa olika studier och därigenom evaluera effektiviteten och säkerheten i relation till riskerna vid användning av klomipramin, samt bedöma om skonsammare behandlingsalternativ finns. Om så är fallet – hur effektiva är de alternativa behandlingarna, och i vilken grad kan de ersätta farmakologisk behandling? Frågan ställs också ifall läkemedlet är säkert under längre tid än den period på 2-3 månader som produktresumén anger oftast är tillräcklig för att kontrollera symptomen.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökning i ScienceDirect, Google Scholar, PubMed och American Journal of Veterinary Research. Läkemedelsinformationssökning i FASSvet 2018 och på läkemedelsverkets.se. Försäljningsstatistiksökning på jordbruksverket.se.

LITTERATURÖVERSIKT

Indikationer

Klomipramin är en mycket potent serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) inom gruppen tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) (Stahl 2013). Inom denna grupp har den den mest potenta serotoninåterupptagshämmande effekten, och används både inom humanmedicin såväl som inom veterinärmedicin. Inom humanmedicin används det mot depression, ångest och tvångsneuroser, medans det inom veterinärmedicin används mot ett antal psykiatriska dysfunktioner såsom separationsrelaterade problem hos hundar, ångest och tvångstillstånd, stereotypier, skotträdsla, samt fobier av olika slag (Papich 2016, Tuber *et al.*, 1982). Läkemedlet skall användas i kombination med beteendeterapi, som ett hjälpmedel till de hundar som visar symptom såsom okontrollerad urinering och defekation, samt destruktivt beteende vid separation från dess ägare (FASSvet, 2018).

Farmakokinetik

Läkemedlet administreras peroralt i tablettform (FASSvet, 2018). Läkemedlet absorberas till mer än 80 % i mag-tarmkanalen hos hund, men då läkemedlet metaboliseras väl i levern under första passage-effekten, blir den systemiska biotillgängligheten endast 22-26 %. Klomipramin biotransformeras delvis till desmetylklomipramin (DCMI), vilken är dess huvudsakliga aktiva metabolit. När läkemedlet uppnått sitt steady state återfinns klomipramin och DCMI i plasma med koncentrationsförhållandet 3:1 (Broadhurst *et al.*, 1977). Inom 1,5-2,5 timmar efter administrering har läkemedlet uppnått dess högsta plasmakoncentration (FASSvet, 2018). Distributionsvolymen är stor (3,7 L/kg), på grund av läkemedlets lipofila egenskaper (King *et al.*, 2000b). Eliminationen sker fort, och läkemedlets halveringstid bedöms till cirka fem timmar för både klomipramin och DCMI. Dock skiljer sig halveringstiden något mellan olika individer. Plasmakoncentrationen hos hund förblir relativt opåverkad vid upprepad dosering, på grund av läkemedlets snabba eliminering (Faigle & Dieterle 1973). Mer än 80 % av läkemedlet elimineras via gallan, medan resterande utsöndras via urinen (FASSvet, 2018).

Farmakodynamik och verkningsmekanism

Klomipramin utövar sin effekt *in vivo* dels i form av klomipramin och dels i form av dess aktiva metabolit DCMI (FASSvet, 2018). Klomipramin verkar genom att hämma återupptaget av serotonin i de delar av hjärnan som styr beteende och oro (Papich 2016). Läkemedlet hämmar

återupptaget av serotonin och noradrenalin tillbaka in i neuronerna i hjärnan. Sålunda är den en SNRI (serotonin- and norepinephrine reuptake inhibitor). Dessutom har den en antagonistisk effekt på kolinerga muskarinreceptorer, histamin-1-receptorn, alfa-1-adrenerga receptorer, samt natriumkanaler i hjärnan och hjärtat (Ressler *et al.*, 2015). Återupptaget av serotonin och noradrenalin som sker i nervändarna motverkar att överstimulering av receptoreorna i synapsen sker. Precis som många andra antidepressiva läkemedel, hämmar klomipramin de transportörer som är ansvariga för återupptaget i presynapsen. Detta ger en ökad koncentration i den synaptiska klyftan och neurotransmissionen ökar som en följd av detta (Tatsumi *et al.*, 1997). Dessa neuroner har membranproteiner i form av monoamidtransportörer som är ansvariga för återupptaget av monoaminerna in i neuronet igen. Det som karakteriserar antidepressiva läkemedel är att de har affinitet till dessa transportörer. Klomipramin har affinitet för både serotonintransportören och noradrenalintransportören, och ger en blockerande effekt som förhindrar interaktionen mellan transportören och dess ligand (Dawkins *et al.*, 1994). Som inhibitor av serotoninåterupptaget är klomipramin i jämförelse med andra TCA mycket potent. Den aktiva metaboliten DCMI återfinns i human plasma i minst två gånger så höga koncentrationer som klomipramin, och har även den affinitet för ett visst bindningsställe (H-impramine binding site) på transportören. Klomipramin har mycket högre affinitet för serotonintransportören (SERT) än noradrenalintransportören (NET), men DCMI har däremot mycket hög affinitet även till NET (Brown & Praag 1990). Klomipramin har i *in vivo* studier visat sig hämma återupptaget av både serotonin och noradrenalin, men har i prekliniska studier hos hund visat sig vara någorlunda selektivt för serotonin och inte utövat någon större noradrenalinåterupptagshämmande effekt (King *et al.*, 2000a).

Beteendeterapiplan

Det finns framlagda förslag på hur beteendeterapin ska se ut. P. Pageat France med komplettering av D. Appleby UK and K.L. Overall US har lagt fram följande förslag:

- Ägaren får inte straffa hunden när den visar destruktivt beteende.
- Hunden skall ignoreras om den söker fysisk kontakt, och denna får endast ske om det är på ägarens initiativ. Ägaren får endast leka och röra hunden då det är på ägarens initiativ.
- Hunden får enbart sova i ägarens sovrum om ägaren själv tagit initiativet till detta.
- Från och med 30 minuter innan ägaren lämnar hemmet skall hunden inte riktas någon uppmärksamhet, mer än att ägaren leder hunden till den plats den brukar vara på när ägaren inte är hemma.
- Ägaren ska förbereda för att distrahera hunden när den är ensam i huset, genom att placera ut leksaker och sprida sin doft på olika föremål.
- Rutiner som ägaren gör när denne är på väg att lämna hemmet ska övas utan att ägaren faktiskt lämnar huset.
- Ingen uppmärksamhet ska riktas åt hunden när ägaren kommer hem. Först när hunden är avslappnad kan ägaren sluta ignorera den.

Klomipramin i kombination med beteendeterapi

I en klinisk prövning testades effekten och säkerheten av klomipramin i kombination med konventionell beteendeterapi som behandling till hundar lidande av separationsångest och oroskänslor (King *et al.*, 2000a). För att kunna ställa diagnosen skulle hundarna visa på specifika symptom vid frånvaro av dess ägare, såsom okontrollerad urinering och defekation, vokalisering och destruktivt beteende för att diagnos skulle kunna ställas. Dessutom skulle de visa på ett starkt band med dess ägare såsom att följa efter ägaren i hemmet, bli orolig när ägaren var på väg att lämna hemmet, och bli överdrivet exalterad när ägaren kom hem igen. Nittiofem stycken hundar med någon av symptomen delades in i tre grupper, varav en fick rekommenderad dos klomipramin (1 - <2 mg/kg, PO, q. 12 h), en låg dos (0,5 - <1 mg/kg, PO, q. 12 h) och en placebo (PO, q. 12 h). Samtliga hundar i studien fick samtidig beteendeterapi. Testet var dubbelblindat och randomiserat. Behandlingen pågick i 2-3 månader och beteendena undersöktes vid fyra olika tidpunkter, med dag 0 som referens. Symptomen bedömdes till ”värrre”, ”ingen förändring”, ”förbättrad” eller ”botad”.

Resultaten visade att symptomen upphörde hos merparten av hundarna som fick rekommenderad dos klomipramin, samt bedömdes förbättringshastigheten till minst tre gånger snabbare i jämförelse med placebogruppen. Ingen förändring av vokalisering kunde dock fastställas.

Det bedömdes att ingen statistiskt signifikant skillnad i beteende uppvisades i gruppen som fick låg dos klomipramin, i jämförelse med placebogruppen. Studien föreslog att den rekommenderade dosen av klomipramin i kombination med konventionell beteendeterapi under 2-3 månader kan minska symptomen på separationsångest hos hundar. Resultaten visade också att tiden till förbättring blev kortare – minst tre gånger kortare enligt författarna – om klomipraminbehandling adderades till beteendeterapi, i synnerhet i avseende på symptomen defekation, urinering och destruktivt beteende.

Hundarnas tolerans för klomipramin var bra. Biverkningarna ansågs milda, och de symptom som kunde ses och som eventuellt var relaterade till behandlingen var gastrit/kräkningar och sömnhet.

Resultat från ett frågeformulär som utfördes i efterhand visade att ingen av hundarna i gruppen som hade fått rekommenderad dos fick några bieffekter av abrupt avslut på behandlingen, och väldigt få hundar hade återfått några symptom på separationsångest under en bestämd tid efter.

Motsägande resultat i liknande studier har demonstrerats där klomipramin i kombination med beteendeterapi, i jämförelse med enbart beteendeterapi, inte bevisat någon märkbart större effekt (Mugford 1995). Hundar som enbart behandlats med beteendeterapi utan farmakologiska komplement, har visat mycket bra resultat, trots att somliga djurägare haft problem med att fullfölja direktiv såsom att distansera sin relation till hunden. I en studie på hundar jämfördes tre olika grupper där en fick placebo, en fick klomipramin i dosen 0,5-1 mg/kg två gånger dagligen, och en fick klomipramin i rekommenderad dos 1-2 mg/kg två gånger dagligen (Podberscek *et al.*, 2000). Hundarna var totalt 49 stycken, och samtliga hundar fick samtidig

beteendeterapi. Nitton olika beteenden associerade till separationssvårigheter studerades och jämfördes vid tre olika tillfällen (efter 2 veckor, efter 5 veckor och efter 9 veckor). I gruppen som enbart behandlades med beteendeterapi – dvs placebogrupper – uppvisades förbättring i samtliga beteenden förutom två; extensivt drickande, och att hunden uppvisade vidfästning till en person i hemmet. Det enda beteende som ökade var tecken på aptit. Studien framhöll att bevis saknas för att klomipraminbehandling skulle ge en signifikant större effekt än placebo. Den märkbara skillnaden mellan behandlingarna var framförallt den dämpade aktiviteten i klomipramin-gruppen, vilken inte sågs i samma utsträckning i placebogrupper. Det konstaterades att enbart beteendeterapi gav stor förbättring hos hundarna, i avseende på de mest karakteristiska tecknen på separationssvårigheter. Studien poängterade således värdet i beteendeterapi, och understryker att mer evidenta undersökningar med fler djur, fler kontrollgrupper, och mer överensstämmande individer bör göras för att kunna säkerställa klomipramins effekt. Andra författare menar att effekten mellan placebo, klomipramin i lägre dos (0,5-1 mg/kg), och klomipramin i högre dos (1-2 mg/kg) skiljer sig signifikant, och att klomipramin faktiskt ger större effekt än beteendeterapi ensamt (King *et al.*, 2000a).

Oönskade effekter och kontraindikationer

Biverkningarna av läkemedlet kommer i huvudsak från dess aktiva metabolit DCMI, vilken bildas i högre grad hos människa än hos djur (Papich 2016). De oönskade effekterna av läkemedlet orsakas av dess antagonistiska egenskaper på kolinerga muskarinreceptorer, histamin-1-receptorn samt på alfa-1-adrenerga receptorer (Stahl 2013). De antikolinerga egenskaperna hos DCMI innefattar biverkningar i form av muntorrhet, tachykardi, urinretention och förstoppning (Papich 2016, Ressler *et al.*, 2015). De antihistamina effekterna ses som sederande och viktökning (Papich 2016). Ortostatisk hypotension kan uppstå som en effekt av läkemedlets antiadrenerga egenskaper i periferin. Den antikolinerga effekten hos hund har inte ansetts signifikant i terapeutiska doser, vilket tros bero på att DCMI bildas i lägre grad hos hundar än till exempel hos människa (King *et al.*, 2000a, Papich 2016). Klomipramin har dessutom även effekt på natriumkanaler i hjärtat och i hjärnan (Ressler *et al.*, 2015). Patienter med hjärtsjukdom bör inte bruka klomipramin (Papich 2016). Hos personer med epilepsi kan TCA påverka anfallströskeln och framkallar då lättare anfall (Stahl 2013).

Överdoser

Klomipraminets blockerande effekt på natriumkanalerna i hjärnan kan vid överdosering orsaka koma (Stahl 2013). Överdoser kan också ge upphov till livshotande toxiska tillstånd på hjärtat (Papich 2016). Dess effekt på hjärtats natriumkanaler kan leda till hjärtarytmier, hjärtstopp och eventuellt död i allvarliga fall (Stahl 2013).

Läkemedelsinteraktioner

Läkemedlet skall inte användas i kombination med andra monoaminåterupptagshämmare såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRIs) eller monoaminoxidashämmare (MAOIs), då det kan leda till serotoninintoxicitet eller så kallat *serotonine syndrome* (Papich

2016, Stahl 2013). Vid inhibering av både MAO och SERT kommer serotoninnivåerna stiga till toxiska nivåer och ge extensiv stimulering av de postsynaptiska serotoninreceptorerna, vilket kan ge fatala konsekvenser (Stahl 2013).

Effekter av TCA på kardiovaskulära systemet

TCA ansamlas i myokardiet, där det har inverkan på spänning känsliga natriumkanaler (Stahl 2013). Detta ger direkt påverkan på hjärtat såsom förändring av hjärtfrekvensen, minskad myokardkontraktilitet och rytmrubbningar i form av antirytmska effekter. Dess antagonistiska effekt på α_1 -adrenerga receptorer i periferin ger upphov till hypotension och yrsel. I terapeutiska doser har dessa biverkningar hos människor uppvisats främst hos äldre personer, barn och personer med hjärtproblem.

Rytmrubbningarna innefattar störningar i fortledningen och repolarisationen, och uppkommer distalt om atrioventrikulärknutan (AV-knutan) (Burrows *et al.*, 1976). EKG-studier har visat att PR, QRS och QT-intervallen blir förlängda och T-vågen blir planare eller inverterad. HV-intervallet förlängs - det vill säga tiden från aktivering av Hisbunten till kontraktion av kammaren blir längre - vilket liknar den egenskap antirytmska läkemedel av klass 1 innehar (Cohen *et al.*, 2000). Detta kan resultera i AV-block. Som ett resultat av detta uppvisas symptom såsom ventrikulär tachykardi, extra hjärtslag och förmaksflimmer. Medicinering med TCA anses dessutom öka risken för hjärtinfarkt.

Studier på hund har gjorts för att undersöka klomipraminets inverkan på hjärtfrekvensen och hjärtrytmen. I en av studierna demonstrerades att hundar som fick en dos på 20 mg/kg kroppsvikt (fem gånger terapeutisk dos) en gång dagligen i sju dagar uppvisade signifikant sänkning av hjärtfrekvensen, i jämförelse med placebogrupper (Pouchelon 2000). Tre av åtta hundar uppvisade antingen atrioventrikulär block av andra graden, eller uteblivna ventrikulära kontraktioner. Det undersöktes också hur hjärtats rytm och frekvens påverkades av en engångsdos på 4 mg/kg, dvs terapeutisk dos. Mätningar gjordes under 24 timmar. Ett större antal av dessa klomipraminbehandlade hundar uppvisade sinoatrialblock, samt uteblivna ventrikulära kontraktioner, i jämförelse med placebogrupper (4 av totalt 8 hundar i klomipramingruppen, versus 1 till 2 hundar av totalt 8 hundar i placebogrupper). Författarna anser dock att denna skillnad inte var signifikant, och understryker att de kardiovaskulära effekterna av korttidsbehandling med klomipramin i terapeutiska doser hos friska hundar är milda, i jämförelse med de humana effekterna som demonstrerats (Burrows *et al.*, 1976).

Effekter på centrala nervsystemet

Kronisk behandling med klomipramin har visat sig vara associerat till funktionsstörningar på neuroners Na^+/K^+ -ATPase-pumpar i hjärnan hos hanråttor (de Souza Balk *et al* 2010). Dessa neuroners funktion styr lokomotoriken, beteende associerat till oro, samt minne och spatialinlärning (Moseley *et al.*, 2007). Klomipramin har rapporterats kunna försämra inlärning och minne, som en effekt av hämningen av serotoninåterupptaget (Burgos *et al.*, 2005). I en studie undersöktes enzymets funktion hos hanråttor, vid kronisk behandling med höga doser klomipramin (30 mg/kg) i association med kronisk stress, samt hur den alternerade funktionen

påverkade beteendet (de Souza Balk *et al.*, 2011). De egenskaper som studerades inkluderade minne, inlärning, oro och utforskande beteende. Resultaten visade på en störning i enzymets funktion, och en signifikant efterföljande förändring av beteendet. Författarna menar således att kronisk klomipraminbehandling i kombination med kronisk stress kan leda till allvarliga konsekvenser.

Effekter på nivåer av sköldkörtelhormoner

Klomipramin har potential att inducera subklinisk hypotyroidism vid långtidsbehandling (112 dagar i den refererade studien) hos hund, genom att sänka nivåerna av både T-3 (3,5,3-trijodtyronin) och T-4 (tyroxin) (Gulikers & Panciera 2003). Det har visats att serotonin minskar koncentrationer av tyroideahormon hos råttor, genom att alternera HPT-axeln (hypothalamic-pituitary-thyroid axis) och därmed inhibera frisättningen av TRH (thyrotropin-releasing hormone) från hypothalamus (Massol *et al.*, 1990). Därmed blockeras även stimuleringen av TSH (thyroidea-stimulating hormone) från hypofysen. Hos människor har klomipraminbehandling visat på sänkta koncentrationer av TSH (Schlienger *et al.*, 1980). TCA har i *in vitro* studier även visats ha förmåga att hämma tyroidperoxidas och modifiera upptaget av jod till sköldkörtlen (Rousseau *et al.*, 1996). Båda dessa effekter resulterar i en minskad syntes av både T4 och T3 hormoner. Klomipramin har förmåga att donera elektroner till jod, vilket gör jodet otillgängligt för sköldkörtlen. Detta resulterar i att mindre T4-hormoner kan bildas. Denna förmåga hos läkemedlet anses vara 40 gånger så stor som den som krävs för att inducera hypotyroidism.

Effekter på sexuellt beteende

HPG-axeln (hypothalamic-pituitary-gonadal axis) i samverkan med det serotonerga systemet är ansvariga för regleringen av sexuellt beteende och ovulation (Blaustein 2008). Hanråttor som behandlats med klomipramin i postnatal ålder har uppvisat förändrat sexuellt beteende i vuxen ålder (Molina-Jiménez *et al.*, 2018). Skador på de serotonerga afferenta nervbanorna i hypothalamus har hos hanråttor visat sig påverka den hormonella responsen i samband med parning (Moreines *et al.*, 1988). Trots deras ökade antal försök att bestiga har de fått färre ejakuleringar och intromissioner (Molina-Jiménez *et al.*, 2018).

I en studie på honråttor som behandlades med klomipramin under den postnatala perioden (8-21 PN), konstaterades att de behandlade råttorna hade färre brunstcyklar som varade färre dagar, samt ett färre antal dagar då vaginala celler förhornades (tecken på östrus), i jämförelse med kontrollgruppen (Molina-Jiménez *et al.*, 2018). Honorna uppvisade en mindre intensiv sexuell drift och en mindre uttalad parningsreflex (*lordosis quotient*), vilket försvårade parningsprocessen. Progesteron och östrogen stimulerar parningsbeteenden, medan det serotonerga systemet medverkar i regleringen, både genom facilitering och inhibering (Angoa-Pérez & Kuhn 2015). Studien föreslog att klomipraminbehandling kan modifiera det

serotonerga systemets förmåga till reglering av sexuellt beteende och sexuell motivation (Molina-Jiménez *et al.*, 2018).

Sömnstörningar

Monoaminerna serotonin och noradrenalin har en viktig roll i REM-sömnens funktion, och kronisk behandling med klomipramin på neonatala råttor har visats påverka det vuxna djurets REM-sömn (Jones 1991, Frank & Heller 1997). I en studie jämfördes effekten på sömnen av tre olika monoaminåterupptagshämmare – klomipramin, zimelidin och desipramin (Frank & Heller 1997). Zimelidin är en selektiv serotoninåterupptagshämmare, medan desipramin är en selektiv noradrenalinåterupptagshämmare (Maj *et al.*, 1984). Studiens resultat visade på att klomipramin och zimelidin förkortade REM-sömn, samt ökade antalet övergångar mellan icke-REM- och REM-sömn. Desipramin visade däremot ingen påverkan på REM-sömn. Studien föreslog därmed att orsaken till störningarna på REM-sömn grundas i de ökade serotoninhalterna i synapserna, med efterföljande störning i dess transmission, som både klomipramin och zimelidin inducerar.

DISKUSSION

Med dessa sammanställda resultat av studier på klomipramin, tycks det råda oklarheter i huruvida klomipramin i rekommenderad dos är det säkraste och mest effektiva alternativet till behandling av separationsrelaterade problem hos hund. Studierna som gjorts på hund uppvisar stor diversitet i resultaten – en del pekar mot att klomipramin i kombination med beteendeterapi är den mest effektiva behandlingen, medan andra understryker att beteendeterapi ensamt ger de bästa resultaten (King *et al.*, 2000a, Podberscek *et al.*, 2000). I den kliniska studien utförd av King *et al.*, 2000a, rapporterades att inga större biverkningar setts hos hundarna. Det framgick dock inte hur lång tid efter studiens avslut frågeformuläret till djurägarna skickades ut, vilket är avgörande för att veta om biverkningar eller återfall faktiskt uppstod eller ej. Dessa kan således ha uppträtt efter uppföljningen om det inte gått tillräckligt med tid efter behandlingens avslut. Bedömningarna av beteendena var subjektiva och utvärderades enligt definitionerna ”värre”, ”ingen förändring”, ”förbättring” och ”botad”. Tillförlitliga resultat förutsätter således att bedömaren gjort en korrekt observation. Det kan också tänkas att olika miljöfaktorer förändrats under tiden och att djurens beteende påverkats av dessa, snarare än behandlingen. Symtom som vokalisering blev dessutom bedömda av omgivande personer utanför hemmet, såsom grannar och liknande, vilket gör det svårare att bedöma resultatets validitet. I Podbersceks studie 2000 observerades att de klomipraminbehandlade hundarna blev mindre aktiva. Denna beteendeförändring har dock troligtvis med läkemedlets sederande effekt att göra, snarare än ett tecken på att hunden förbättrat sitt tillstånd.

FASSvet 2018 anger att säkerheten av läkemedlet inte är testat på djur som väger mindre än 1,25 kg eller är yngre än sex månader gamla. Studien på råttor demonstrerade en tydlig påverkan på dess sömn och sexuella beteende i vuxen ålder, som en följd av postnatal behandling med

klomipramin. Dessa upptäckter är viktiga att upplysa för att förstå allvarligheten med att laborera med unga djur, om exempelvis avvänjningssvårigheter hos valpar skulle uppstå. Det serotonerga systemet är inte fullt utvecklat vid födelsen, och dess utmognad kan då störas av serotoninmodifierande läkemedel som klomipramin (Goodfellow *et al.*, 2009). Eftersom det serotonerga systemet medverkar i regleringen av det sexuella beteendet, tycks klomipraminbehandling även i vuxen ålder kunna påverka reproduktionen. Läkemedlet är enligt FASSvet 2018 kontraindicerat för hanhundar i avel, vilket stöds av dessa upptäckter.

Enligt FASSvet 2018 skall klomipramin undvikas hos patienter med hjärtsjukdom. Studier har visat att läkemedlet ger förändringar på EKG, och det kan diskuteras om detta på lång sikt kan utgöra en risk även hos hundar utan predisponerande hjärtproblem. Studier på människa har visat att TCA ger tydliga förändringar på EKG, men effekterna på det kardiovaskulära systemet på hund anses vara mildare (Burrows *et al.*, 1976). Pouchelon *et al.*, 2000 menar i sin studie att ingen försiktighet behöver vidtas vid klomipraminbehandling i terapeutiska doser (4 mg/kg dagligen) för friska hundar i avseende på kardiovaskulära systemet. Hundarna som fick terapeutisk dos (4 mg/kg dagligen) klomipramin var åtta stycken, vilka jämfördes med åtta stycken hundar i en placebogrupp. I klomipramingruppen uppvisade fyra stycken effekter på hjärtat (sinoatrialblock och uteblivna ventrikulära kontraktioner), versus placebogruppen där en till två hundar visade samma effekter. Författarna menade på att skillnaden kan tyckas vara försumbar, och drog således slutsatsen att ingen försiktighet behöver vidtas i terapeutiska doser. Dock var antalet hundar mycket litet, och det är svårt att avgöra om större skillnad skulle ha setts om fler hundar hade involverats i studien. Dessutom fick hundarna enbart en engångsdos som undersöktes under 24 timmar. Detta säger väldigt lite om hur hundarna kan tänkas påverkas under längre behandlingstid. Vidare studier skulle därför behöva lyftas fram där effekten av längre behandling undersöks, då klomipraminbehandling vanligen pågår längre.

Enligt FASSvet 2018 rekommenderas behandling under 2-3 månader, men längre behandlingstid kan tillåtas om symptomen fortfarande inte är kontrollerbara. Tyroideas funktion och syntetisering av tyroideahormon kan påverkas av klomipramin vid långtidsbehandling hos hund (Gulikers & Panciera 2003). TCA kan inducera iatrogen hypotyroidism och efterföljande viktuppgång hos flera arter såsom katt, råtta, och människa (Papich 2016, Massol *et al.*, 1990, Earle 1970). På människa är hypotyroidism associerat med många typer av psykiska rubbningar (Sokolov *et al.*, 1997). Även om hundar inte visat på klinisk hypotyroidism i samband med klomipraminbehandling, bör det inte försummas att en subklinisk suppression av tyroideahormoner förekommer (Papich 2016). Det ligger därmed värde i att undersöka risken för hundar att utveckla klinisk hypotyroidism. Detta sjukdomstillstånd har bland annat visat sig kunna ge aggressivt beteende hos hundar (Beaver & Haug 2003).

Med dessa sammanställda studier på klomipramin, kan det vara värdefullt att väga fördelar och nackdelar med läkemedlet, samt fundera över etiska aspekter. Det kan tyckas oetiskt att alternera djurs beteende på detta vis, och dessutom riskera subkliniska förändringar som kan komma att påverka djuret i framtiden. Enligt en del studier har klomipramin visat sig ge tydlig effekt (King *et al.*, 2000a). Dessa resultat riskerar att andra skonsammare behandlingsmetoder kommer i skuggan av detta. Att tillta farmakologiska metoder bör inte vara första prioritet med

dess eventuella negativa effekter i åtanke, om andra skonsammare metoder finns som alternativ. Klomipramin i kombination med beteendeterapi ger enligt vissa studier en snabbare effekt än enbart beteendeterapi, medan andra studier visar att behandling enbart med beteendeterapi skulle vara den mest effektiva behandlingsmetoden (King *et al.*, 2000a, Podberscek *et al.*, 2000). En intressant aspekt är att klomipramin visat sig påverka förmågan till inlärning och inlagring av minne, vilket kan tyckas motstrida den önskvärda effekten av beteendeterapi (Burgos *et al.*, 2005). Alternativa behandlingar såsom feromonbehandling har diskuterats. Användning av Dog-appeassing hormone (DAP) har visat sig ge lika stor effekt som klomipraminbehandling (Gaultier *et al.*, 2005). DAP är ett syntetiskt framställt feromon, som är gjort för att efterlikna en grupp feromoner – så kallade appesiner - vilka utsöndras av körtlar belägna mellan juren hos tikar, tiden före valparnas födelse (Shepperd and Mills 2003). Appesiner har visat sig vara lugnande för valpar såväl som vuxna hundar, och DAP skulle således kunna vara ett bra alternativ till klomipraminbehandling för att eliminera symptom associerade till separationstillstånd (Pageat and Gaultier 2003). I en studie som jämförde dessa två behandlingar, visades ingen signifikant skillnad mellan de två behandlingsmetoderna – båda hade lika stor önskvärd effekt (Gaultier *et al.*, 2005). Att använda DAP som ett substitut till klomipramin, i kombination med beteendeterapi, skulle enligt författarna vara mer fördelaktigt då djuren inte riskerar att få de oönskade effekter klomipraminbehandling kan ge. DAP visade tydliga resultat på minskning av destruktivt beteende, vokalisering och okontrollerad defekation eller urinering, såväl som en minskning av stressrelaterade beteenden i form av överdrivet slickande och diarré. En ytterligare fördel med DAP menar författarna är att administreringen är avsevärt mycket lättare i jämförelse med klomipramin.

Enligt FASSvet 2018 ska klomipraminbehandling avbrytas om inga förbättringar ses efter 2 månader. Följaktligen får längre behandling pågå om förbättring ses, vilket kan tänkas vara svårt att avgöra i vissa situationer, då djurets beteendeförändringar skulle kunna ha påverkats av faktorer i omgivningen. Om inga förbättringar ses kan det övervägas ifall djuret snarare är i behov av annorlunda hantering. Flertalet veterinärer rekommenderar miljöförändringar och träning framför farmakologiska lösningar (Karlsson 2011). Dessutom menar Läkemedelsverket att endast en begränsad effekt av klomipramin kan uppnås vid separationsrelaterade problem. Detta stöds av Kings studie 2000a, där det konstaterades att en total botning av symptomen var svår att uppnå efter 2-3 månaders behandling. En del författare menar att etiologin kan vara arv, såväl som miljön i hemmet eller tidigare upplevda erfarenheter hos djuret (Serpell and Jagoe, 1995). Flertalet veterinärer anser sig vara duktiga på att avgöra ifall djuret är i behov av farmakologisk behandling eller ej (Karlsson 2011), men samtidigt understryker Läkemedelsverket liksom somliga författare poängterar, att etiologin till problemen kan vara högst svårdefinierad. Således kan det vara svårt att avgöra om djuret faktiskt är i behov av farmakologisk behandling eller ej.

Klomipramin är det enda registrerade läkemedlet inom veterinärmedicin i Sverige med indikation mot separationsrelaterade problem hos hund (FASSvet, 2018). Försäljningsstatistiken år 2009 rapporterade 1964 stycken sålda förpackningar av antidepressiva läkemedel till hund och katt, där 96 % bestod av TCA (Karlsson 2011). TCA

kan användas mot diverse olika beteendestörningar, och det framgår inte hur många av dessa förpackningar som varit just klomipramin mot separationsrelaterade problem. Rapporten är dessutom nio år gammal, men ger en uppfattning om vilka kvantiteter som kan tänkas säljas idag. År 2009 sågs en något minskad försäljning av antidepressiva läkemedel till hund och katt i jämförelse med år 2008, vilket skulle kunna spegla veterinärers och djurpsykologers uppmuntran till beteendeterapi framför läkemedel (Karlsson 2011). En förhoppning skulle vara att ännu färre förpackningar skrevs ut och att djurägare fortsatte uppmuntras att fundera över möjliga förändringar i de faktorer de har möjlighet att påverka - såsom att träna hunden, att förändra en eventuellt ohälsosam husdjursmiljö, att minska ensamtiden för hunden, och att vänja valpen vid korta ensamtider för att förebygga problem - istället för att tillta läkemedel.

Klomipramin tycks vara ett säkert läkemedel för friska hundar som behandlas under 2-3 månader. Dock finns inga studier som visar att djuren skulle bli helt botade efter denna tid, och inte heller studier som bevisar att återfall inte sker efter avslutad behandling. Studier visar ett flertal oönskade effekter som inte bör åsidosättas, med tanke på att längre behandlingstid får ske. Då klomipramin alltid kombineras med beteendeterapi är det svårt att avgöra dess självständiga effekt, och åtskilja den från beteendeterapins effekter. Studierna som pekar mot att klomipramin är den mest effektiva behandlingen, framhåller att beteendeterapi ensamt ger effekt, men tar längre tid. Det enda som således går att konstatera är att beteendeterapi fungerar, och bör kunna ersätta farmakologiska lösningar med en bra terapiplan som hjälp.

LITTERATURFÖRTECKNING

Angoa-Pérez, M., & Kuhn, D. M. (2015). Neuroanatomical dichotomy of sexual behaviors in rodents: a special emphasis on brain serotonin. *Behavioural pharmacology*, 26(6): 595.

Beaver, B. V., & Haug, L. I. (2003). Canine behaviors associated with hypothyroidism. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39(5): 431-434.

Blaustein, J. D. (2008). Neuroendocrine regulation of feminine sexual behavior: lessons from rodent models and thoughts about humans. *Annu. Rev. Psychol.*, 59: 93-118.

Broadhurst, A. D., James, H. D., Corte, L. D., & Heeley, A. F. (1977). Clomipramine plasma level and clinical response. *Postgraduate medical journal*, 53: 139-145.

Brown, S. L., & Praag, H. M. (1990). *The role of serotonin in psychiatric disorders*. 4. uppl. London: Psychology Press.

Burgos, H., Mardones, L., Campos, M., Castillo, A., Fernandez, V., & Hernandez, A. (2005). Chronic treatment with clomipramine and desipramine induces deficit in long-term visuo-spatial memory of rats. *International journal of neuroscience*, 115(1): 47-54.

Burrows, G. D., Vohra, J., Hunt, D., Sloman, J. G., Scoggins, B. A., & Davies, B. (1976). Cardiac effects of different tricyclic antidepressant drugs. *The British Journal of Psychiatry*, 129(4): 335-341.

Cohen, H. W., Gibson, G., & Alderman, M. H. (2000). Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. *The American journal of medicine*, 108(1): 2-8.

Dawkins, K. A. R. O. N., Manji, H. K., & Potter, W. Z. (1994). Pharmacodynamics of antidepressants. *Pharmacodynamics and Drug Development: Perspectives in Clinical Pharmacology*. Hoboken: John Wiley & Sons Ltd.

de Souza Balk, R., Bridi, J. C., de Lima Portella, R., Carvalho, N. R., Dobrachinski, F., Da Silva, M. H., ... & Soares, F. A. A. (2010). Clomipramine treatment and repeated restraint stress alter parameters of oxidative stress in brain regions of male rats. *Neurochemical research*, 35(11): 1761-1770.

de Souza Balk, R., da Silva, M. H., Bridi, J. C., Carvalho, N. R., de Lima Portella, R., Dobrachinski, F., & Barbosa, N. B. V. (2011). Effect of repeated restraint stress and clomipramine on Na⁺/K⁺-ATPase activity and behavior in rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29(8): 909-916.

EARLE, B. V. (1970). Thyroid hormone and tricyclic antidepressants in resistant depressions. *American Journal of Psychiatry*, 126(11): 1667-1669.

Elliot, O., & Scott, J. P. (1961). The development of emotional distress reactions to separation, in puppies. *The Journal of genetic psychology*, 99(1): 3-22.

Faigle, J. W., & Dieterle, W. (1973). The metabolism and pharmacokinetics of clomipramine (Anafranil). *Journal of International Medical Research*, 1(5): 281-290.

FASSvet, Läkemedelsindustriföreningens Service AB (2018). *Clomicalm*. Tillgänglig: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19980401000022> [2018-03-01]

Frank, M. G., & Heller, H. C. (1997). Neonatal treatments with the serotonin uptake inhibitors clomipramine and zimelidine, but not the noradrenaline uptake inhibitor desipramine, disrupt sleep patterns in adult rats. *Brain research*, 768(1-2): 287-293.

Gaultier, E., Bonnafous, L., Bougrat, L., Lafont, C., & Pageat, P. (2005). Comparison of the efficacy of a synthetic dog-appeasing pheromone with clomipramine for the treatment of separation-related disorders in dogs. *Veterinary Record-English Edition*, 156(17): 533-537.

Goodfellow, N. M., Benekareddy, M., Vaidya, V. A., & Lambe, E. K. (2009). Layer II/III of the prefrontal cortex: inhibition by the serotonin 5-HT_{1A} receptor in development and stress. *Journal of Neuroscience*, 29(32): 10094-10103.

Gulikers, K. P., & Panciera, D. L. (2003). Evaluation of the effects of clomipramine on canine thyroid function tests. *Journal of veterinary internal medicine*, 17(1): 44-49.

Houpt, K. A., Honig, S. U., & Reisner, I. R. (1996). Breaking the human-companion animal bond. *Journal of the american veterinary medical association*, 208(10): 1653.

Jones, B. E. (1991). Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 40(3): 637-656.

Karlsson, M. (2011). *Beteendemodifierande läkemedel till hund och katt*. Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet (Examensarbete 2011: 21)

Kerry Ressler, Daniel Pine, Barbara Rothbaum (2015). *Anxiety Disorders*. Oxford: Oxford University Press.

King, J. N., Simpson, B. S., Overall, K. L., Appleby, D., Pageat, P., Ross, C., ... & Muller, G. (2000a). Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Applied Animal Behaviour Science*, 67(4): 255-275.

King, J. N., Maurer, M. P., Hotz, R. P., & Fisch, R. D. (2000b). Pharmacokinetics of clomipramine in dogs following single-dose intravenous and oral administration. *American journal of veterinary research*, 61(1): 74-79.

Maj, J., Przegalinski, E., & Mogilnicka, E. (1984). Hypotheses concerning the mechanism of action of antidepressant drugs. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 100: 1-74.

Massol, J., Martin, P., Chatelain, F., & Puech, A. J. (1990). Tricyclic antidepressants, thyroid function, and their relationship with the behavioral responses in rats. *Biological psychiatry*, 28(11): 967-978.

McCrave, E. A. (1991). Diagnostic criteria for separation anxiety in the dog. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 21(2): 247-255.

Molina-Jiménez, T., Limón-Morales, O., & Bonilla-Jaime, H. (2018). Early postnatal treatment with clomipramine induces female sexual behavior and estrous cycle impairment. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 166: 27-34.

Moreines, J., Kelton, M., Luine, V. N., Pfaff, D. W., & McEwen, B. S. (1988). Hypothalamic serotonin lesions unmask hormone responsiveness of lordosis behavior in adult male rats. *Neuroendocrinology*, 47(5): 453-458.

Moseley, A.E., Michael T. Williams, Tori L. Schaefer, Cynthia S. Bohanan, Jon C. Neumann, Michael M. Behbehani, Charles V. Vorhees and Jerry B Lingrel (2007) Deficiency in Na⁺, K⁺ ATPase alpha isoform genes alters spatial learning, motor activity, and anxiety in mice. *Journal of Neuroscience*. 27 (3): 616–626.

Mugford, R. A. (1995). Canine behavioural therapy. *The Domestic Dog: Its Evolution, Behaviour and Interactions with People*. Cambridge: Cambridge University Press

Pageat, P. & Gaultier, E. (2003) Current research in canine and feline pheromone. Update in Clinical Veterinary Behavior. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 33: 1-25

Papich, M. G. (2016) Clomipramine hydrochloride, *Saunders Handbook of veterinary drugs*. Small and large animals. 4. uppl. New York: Elsevier

Podberscek A.L., Hsu Y. & Serpell J. (2000). Evaluation of clomipramine as an adjunct to behavioural therapy in the treatment of separation-related problems in dogs. *Veterinary Record*. 145:365-9

Pouchelon, J. L., Martel, E., Champeroux, P., Richard, S., & King, J. N. (2000). Effects of clomipramine hydrochloride on heart rate and rhythm in healthy dogs. *American journal of veterinary research*, 61(8): 960-964.

Rousseau, A., Comby, F., Buxeraud, J., & Raby, C. (1996). Spectroscopic analysis of charge transfer complex formation and peroxidase inhibition with tricyclic antidepressant drugs: Potential anti-thyroid action. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 19(5): 726-728.

Schlienger, J. L., Kapfer, M. T., Singer, L., & Stephan, F. (1980). The action of clomipramine on thyroid function. *Hormone and Metabolic Research*, 12(09): 481-482.

Serpell, J., & Jagoe, J. A. (1995). Early experience and the development of behaviour. *The Domestic Dog: its evolution, behaviour and interactions with people*. Cambridge: Cambridge University Press

Sokolov, S. T., Levitt, A. J., & Joffe, R. T. (1997). Thyroid hormone levels before unsuccessful antidepressant therapy are associated with later response to T3 augmentation. *Psychiatry research*, 69(2-3): 203-206.

Stahl, S. M. (2013). *Mood disorders and antidepressants*. Cambridge: Cambridge University Press.

Tatsumi, M., Groshan, K., Blakely, R. D., & Richelson, E. (1997). Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *European journal of pharmacology*, 340(2-3): 249-258.

Tauscher, J., Bagby, R. M., Javanmard, M., Christensen, B. K., Kasper, S., & Kapur, S. (2001). Inverse relationship between serotonin 5-HT_{1A} receptor binding and anxiety: a [¹¹C] WAY-100635 PET investigation in healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry*, 158(8): 1326-1328.

Tuber, D. S., Hothersall, D., & Peters, M. F. (1982). Treatment of fears and phobias in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 12(4): 607-623.

