

HOSPITAL REGIONAL "MARIO MUÑOZ". COLON, MATANZAS. CUBA.

Ciproheptadina: Su acción sobre el apetito y el peso corporal. Un estudio doble ciego

Por los Dres.:

HÉCTOR VEKA ACOSTA.⁸ Y RICARDO CALDERÓN PÍREZ.⁹

Vera Acosta, H. y R. Calderín Pírez. *Ciproheptadina: Su acción sobre el apetito y el peso corporal. Un estudio doble ciego*. Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972

Se presenta un estudio realizado con conocimiento de la influencia que ejerce la ciproheptadina en el apetito y el peso corporal; se le prescribe a un grupo de pacientes de consulta externa, sin que sean muy significativos sus resultados, en razón de no haberse podido sistematizar bien su uso. Con el ánimo de comprobar sus efectos, se realiza un estudio doble ciego en el que intervienen 20 casos (tres de los pacientes voluntarios abandonaron el experimento) y en el que se utiliza como sustancia placebo la benadrilina. Se emplea la ciproheptadina a la dosis de 4 mg tres veces al día per-os y la benadrilina a razón de 12.5 mg por igual vía, lográndose un mejor efecto con la primera, en lo que respecta al peso corporal y al apetito.

Se señala que la somnolencia desaparece a los pocos días de iniciado el tratamiento sin mermar en lo absoluto la capacidad para realizar las actividades diarias y por último se destaca la manifestación de sed en 11 casos del grupo de estudio doble ciego. Se hace una revisión de la literatura y se destacan los posibles mecanismos de acción de este fármaco.

INTRODUCCION

Dentro del amplio campo de la farmacología, en lo que se refiere al uso específico de determinados productos, en la práctica cotidiana y por la experiencia que se va adquiriendo con el ejercicio de la medicina, es posible que sean apreciadas en algunos fármacos otras propiedades, que surgen a veces inesperadamente, permitiendo estas circunstancias, mediante acuciosa observación y por las pruebas realizadas al efecto, variar el criterio limitado de su empleo y que su nueva acción beneficiosa sea aprovechada en otros fines.

Zelcer,¹ en 1960, empleando la ciproheptadina —un derivado de heptaciclo-dibenzo-piperidina—² pudo comprobar, como efecto colateral, un exagerado apetito en 4 de sus 38 pacientes. Un año más tarde, *Levcnstein* y col,³ informan un elevado incremento de apetencia y peso corporal con el uso de esta droga en niños asmáticos.

Haciendo uso de estos antecedentes empezamos a emplear el fármaco en algunos de nuestros pacientes de consulta externa, con la presunción de comprobar personalmente esta nueva propiedad. El éxito alcanzado en la mayoría de los casos nos indujo a transmitirlo a otros colegas, a los que también les fue posible apreciar sus efectos en diferentes ocasiones.^{4,1*}

Interesados en profundizar aún más en esta experiencia, nos planteamos la tarea de efectuar un estudio doble ciego de carácter ambulatorio.

⁸ Especialista de Primer Grado en Medicina Interna, Jefe del Departamento de Medicina. Hospital Regional "Mario Muñoz". Colón. Matanzas. Cuba.

⁹ Médico general. Jefe del Laboratorio Clínico. Hospital Regional "Mario Muñoz". Colón. Matanzas. Cuba.

El propósito, pues, del presente trabajo es el de mostrar los resultados obtenidos tanto en uno como en el otro aspecto.

MATERIAL Y METODO

De los pacientes tratados en consulta externa de abril a julio de 1971, en quienes se asociaba una notable anorexia, con ligeras manifestaciones depresivas, se escogieron aquellos en que se sospechaba la ausencia de lesiones orgánicas "primuni movense" de dicha sintomatología.

El tratamiento se inició con 25 pacientes, a quienes se les prescribió ciproheptadina a la dosis de 4 mg, per-os tres veces al día, pero solamente fue observado por 15, ya que los 10 restantes no volvieron a la consulta, sin que se conozcan los motivos.

En todos se anotó el peso corporal y la edad. Los pesos oscilaban entre 37.7 kg y 55 kg con promedio de 44.8 kg, siendo la edad inferior de 20 años y la mayor de 49, con un promedio de 28.9 años.

A la siguiente visita concurren pacientes que llevaban entre uno y tres meses de prueba, ya que no a todos les fue posible realizarlo con la misma puntualidad, procediéndose a la comprobación del peso, a indagarse sobre el apetito, su condición anímica y el estado de somnolencia durante la ingestión del medicamento.

En el mes de agosto del propio año, se dio comienzo al estudio doble ciego, utilizándose como placebo la benadrilina (clordidrato de defenhidramina).

Se procedió a la selección de 15 alumnas de la escuela de salud de nuestro regional, completándose el grupo de 20 con cinco compañeras que tenían otras actividades. Todas se encontraban en su

peso por debajo de lo debido según su talla. Se les explicó el propósito de la experiencia y la necesidad de su cooperación en tal sentido.

A cada una se le asignó un número que sirviera de guía en la aplicación de los medicamentos. A las que les correspondió los impares se les administraba ciproheptadina a la dosis de 4 mg per-os cada ocho horas, y a las que figuraban con los números pares, se les señaló la benadrilina a la dosis de 12.5 mg per-os tres veces al día, pero sin que ninguno de ambos grupos conociera el medicamento indicado.

A la primera semana del tratamiento, 3 de las pacientes voluntarias abandonaron el programa. Una de las que utilizaba la ciproheptadina y dos de la benadrilina o grupo de control.

La computación de la edad entre las integrantes de uno y otro grupo, fluctuaba entre los 16 y 45 años, respectivamente, con un promedio de 20.95 años. El peso era de 38 y 54.2 kg, llegando en su término medio a 44.9 kg.

Se obtuvieron muestras de sangre en los primeros momentos para determinar glicemia y conteo de eosinófilos, así como a los 7 y 28 días de la aplicación del tratamiento. De igual manera se mantuvo control sobre el peso, haciéndose las correspondientes anotaciones, tanto al inicio como a los 14 y 28 días de la prueba, sin descuidar la investigación relativa al apetito, al estado anímico, somnolencia y sus variaciones en cada semana, que era cuando se les hacía entrega de los medicamentos.

La variación del apetito se realizaba en tres grados: 1) pobre, 2) bueno y 3) excelente.

El estado anímico se consideró como igual o mejorado.

La variación en el sueño se producía en función y tiempo de uso del medicamento.

RESULTADOS

Los resultados en el primer estudio pueden ser apreciados en el cuadro 1 y los del segundo en los cuadros II y III.

En el primer ensayo, como la utilización del medicamento no fue por algunos continuada ni tampoco pudo normarse las visitas, en razón de variaciones registradas entre las de unos y de otros, los datos obtenidos muestran diferentes aspectos, aunque 110 obstante es posible el señalamiento de algunos hechos de interés.

El tiempo empleado en la experiencia fue de tres meses y como ya se ha consignado no todos los pacientes pudieron circunscribirse al mismo; además, dos de ellos interrumpieron la prueba por

presentar trastornos siquiátricos y crisis de ansiedad de gran intensidad; se pudo apreciar, sin embargo, la tolerancia del fármaco en todos los restantes.

La ganancia de peso varió entre 0.6 kg, y 3.5 kg con un promedio de 1.85 kg, aunque es de señalarse que en uno disminuyó en 1.5 kg. El apetito se vio en todos estimulado, pasando de bueno a excelente.

Con la sola excepción de uno, el estado anímico mejoró notablemente y el sueño no impidió la realización de sus labores habituales, siendo, por tanto, soportable el estado de somnolencia que se manifestaba en los primeros días del tratamiento.

En dos pacientes se pudo comprobar que al suspender el fármaco, el apetito persistió y sólo en uno se registró una ligera disminución de peso.

CUADRO I

Caso No.	Edad (Años)	Peso Inicial (kg)	Tiempo (Días)	Apetito'	Sueño	Estado Anímico	Peso Final (Kg)	Aumento (+) o Disminución (—)
1	24	43.5	?	3	No	Mejor	43.9	+ 0.4
2	20	39.7	9	2	Si	Igual	38.2	-1.5
3	20	41	?	2	Si	Mejor	42.7	+ 1.7
4	34	43.7	?	3	Si	Mejor	46.5	+2.8
5	27	42.5	1 mes	3	No	Mejor	46	+3.5
6	23	40.3	1 mes	3	Si	Mejor	43.3	+3
7	49	48.6	1 mes	3	Si	Mejor	49.7	+ 1.1
8	22	40.6	1 mes	3	No	Mejor	41.2	+0.6
9	42	48	1 mes	3	Si	Mejor	49.6	+ 1.6
10	22	46.7	1 mes	3	Si	Mejor	48.5	+ 1.8
11	37	55	1 mes	3	Si	Mejor	56.9	+1.9
12	27	39.8	1 mes	3	Si	Mejor	41.8	+2
13	29	52.3	1 mes	2	Si	Mejor	54.1	+ 1.8

En el segundo estudio, realizado con una sistemática más precisa, pudimos valorar mejor los efectos de este producto.

En ambos grupos, en sentido general, hubo aumento del peso corporal, siendo más significativo en el que utilizaba la ciproheptadina. El mayor efecto se logró en los primeros 14 días, como puede ser apreciado en las figuras 1 y 2.

En el grupo de la ciproheptadina, en 9 casos, al finalizar el experimento, sólo uno dejó de mantener el aumento de peso alcanzado en los primeros 14 días que había sido de 2.4 kg. La elevación del peso se incrementaba entre 0.9 kg y 2.5 kg, respectivamente.

En el grupo de control, en cinco de las que figuraban en el mismo, hubo aumento de

peso, variando entre 0.6 kg y 1.9 kg. En las tres restantes disminuyó en una proporción de 0.3 kg a 0.7 kg.

El aumento en el apetito fue mayor en el grupo de la ciproheptadina que en el de la benadrilina. En el primero, se produjo en todas, no siendo así en el segundo, que no hubo variación alguna en tres durante todo el ensayo.

La condición anímica fue igualmente más evidente en el primero que en el segundo grupo.

Con respecto al sueño no tuvo iguales manifestaciones en tres de las que usaban la ciproheptadina y en una de las del grupo de control; las primeras lo experimentaron más que la otra. En las restantes de ambos grupos sus caracterís-

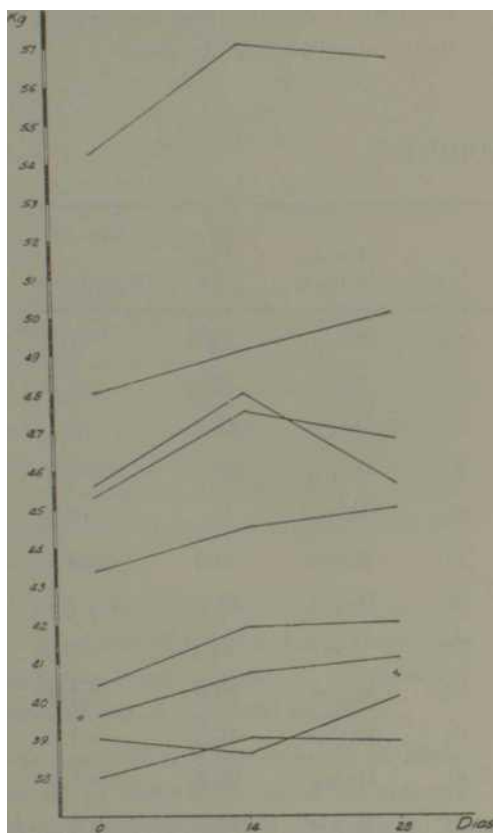


Fig. 1.—Gráfica con las variaciones en el peso corporal con el empleo de la ciproheptadina.

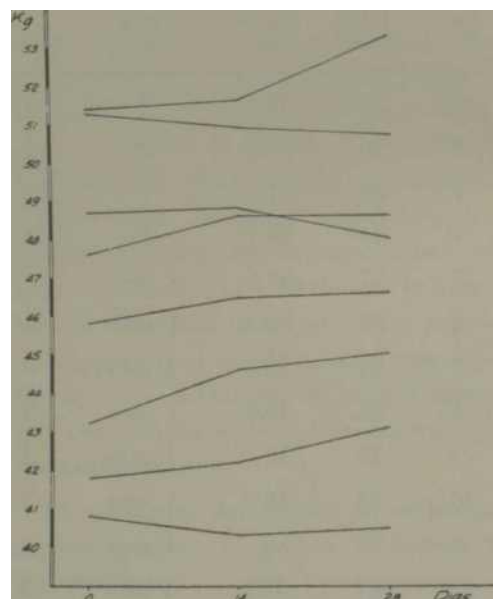


Fig. 2.—Gráfica que muestra las oscilaciones en el peso corporal con el uso de la benadrilina.

licas fueron similares a las observadas en los pacientes del primer estudio.

En los resultados de los conteos de eosinófilos y glicemia no se apreció variación significativa alguna.

Queremos señalar que, en 11 casos, cuatro de los que usaban la ciproheptadina y siete del grupo de control, experimentaron mayor sed que la acostumbrada, sin que en ningún momento presentaran infiltración del tejido celular subcutáneo. No pudimos confirmar relación de causa a efecto entre incremento en la ingestión de líquidos y el aumento del peso corporal.

En los pacientes del primer ensayo, en igual aspecto, no se registró incitación alguna a un mayor consumo de agua, pues todos se mantuvieron dentro de los límites prudencialmente normales.

Es de hacer resaltar que aquellos pacientes dispépticos mejoraron de estas manifestaciones.

En el grupo de estudio doble ciego¹¹ se produjeron reacciones desagradables con el uso de los medicamentos empleados.

DISCUSION

Valorando los datos conseguidos en nuestro estudio, podemos señalar que, efectivamente, la ciproheptadina contribuye al aumento de peso corporal e incita el apetito.

La investigación de mayor espacio^{d#1} duración fue realizada por *Gcrossa* y *Bonet*,⁹ en 450 pacientes, variando el tiempo de observación entre uno y quince meses, lo que les permitió comprobar que el aumento de peso resultaba más evidente en el primer mes y que después iba gradualmente disminuyendo hasta llegar a perderse con el tiempo.

El mayor incremento de peso lo logró *Noble*⁷ en los primeros 14 días y al final de la experiencia se mantuvo estacionario.

Bergen,⁸ en un estudio en niños, señala

que al terminar el tratamiento, hubo disminución en el apetito y también en el peso.

Por otra parte, *Levenstein*,³ empleando clorfeniramina, en su estudio de la ciproheptadina, comprobó que con el primer medicamento el aumento de peso era menor que con el segundo. Al dejar de tomar ciproheptadina 2 de sus casos no aumentaron de peso y en otro se redujo.

En todos los procesos de investigación en que han intervenido seres humanos y que hemos revisado, se concluye que es positivamente estimuladora la acción del expresado medicamento en el apetito, cosa que también hemos confirmado y se puede apreciar en el cuadro II.

Si bien no deja de ser cierto, por las pruebas que al efecto se han realizado, que la ciproheptadina provoca el apetito y mejora el peso corporal humano, como lo hemos apreciado en nuestras dos experiencias, no acontece igual en algunos animales de experimentación, en las ratas, por ejemplo, como lo han probado y refieren en su estudio *Haefeli* y *Leters*,¹⁰ que durante treinta días estuvieron suministrándoles este producto a la dosis de 3 a 9 mg/kg, sin que variara el apetito ni influyera tampoco en el crecimiento de las mismas.

Debemos de referir que no en todos los casos del grupo de control se pudo apreciar los mismos efectos beneficiosos de estimulación del apetito y del peso, como puede ser observado en el cuadro III.

En nuestros experimentos hemos podido valorar, como efecto independiente y estimulador, que la ciproheptadina no sólo contribuye a mejorar el apetito y el peso, sino que a la vez favorece las condiciones anímicas, aunque en los primeros días de su uso —ya sea con uno u otro fin, el de su específico señalamiento

CUADRO II

Caso No.	Edad (Años)	Peso Inicial (Kg)	Tiempo (Días)	Apetito	Sueño	Sed	Estado Anímico	Peso Final (kg)	Aumento (+) o Disminución (-)
1	16	43.4	28	3	Si	Si	Mejor	45	+ 1.6
3	17	45.3	28	3	No	Si	Mejor	46.8	+ 1.5
5	17	48	28	2	Si	No	Mejor	50.1	+2.1
7	17	38	28	3	Si	No	Mejor	38.9	+0.9
9	16	45.6	28	3	No	Si	Mejor	45.6	0
11	16	40.4	28	3	Si	Si	Mejor	42	+ 1.6
13	18	44.3		ABANDONO LA			EXPERIENCIA		
15	24	39	28	2	No	No	Mejor	40.1	+ 1.1
17	19	39.6	28	2	Si	No	Mejor	41.1	+ 1.5
19	36	54.2	28	3	Si	No	Igual	56.7	+2.5

CUADRO III
'X

Caso No.	Edad (Años)	Peso Inicial (Kg)	Tiempo (Días)	Apetito	Sueño	Sed	Estado Anímico	Peso Final (kg)	Aumento (+) o Disminución (-)
2	18	40.8	28	3	Si	Si	Igual	40.5	-0.3
4	17	51.3	28	2	Si	No	Mejor	50.7	-0.6
6	17	43.2	28	3	Si	Si	Igual	45	+ 1.8
8	17	46.1		ABANDONO LA			EXPERIENCIA		
10	23	51.4	28	3	Si	Si	Igual	53.3	+ 1.9
12	19	49.9		ABANDONO LA			EXPERIENCIA		
14	18	41.8	28	3	Si	Si	Igual	43.1	+ 1.0
16	28	47.6	28	3*	Si	Si	Igual	48.6	+1
J 8	21	48.7	28	3	Si	Si	Igual	48	+0.7
20	45	45.8	28	2	No	Si	Mejor	46.6	+0.8

o como reactivador ahora de la inapetencia— crea un estado de somnolencia soportable, de corta duración que en nada interfiere la actividad diaria, como lo hemos anteriormente señalado.

Diferentes autores en trabajos similares efectuados, coinciden en apuntar buena respuesta al estarlo anímico e iguales efectos en lo que se refiere a la somnolencia, a lo que agregamos nosotros que es más evidente el mejoramiento de ánimo con este fármaco que con la benadrilina.

Como efecto igualmente colateral, a los ya apuntados, la ciproheptadina origina en algunos casos una mayor necesidad en el consumo de líquidos, pues incita la sed, extremo éste al que se ha hecho alusión en otra parte de este trabajo y al que consideramos congruente adicionar, por lo que de importancia pudiera tener su señalamiento, que no se ha consignado en lo que hemos leído y se ha publicado con respecto a su uso. Esta acción es posible que se encuentre condicionada en la ciproheptadina, con la del núcleo de la piperidina, que es similar a la atropina y en la benadrilina por el efecto atropínico que se deriva de la misma.

En cuanto a los mecanismos que intervienen en la acción de incrementar el apetito y el peso, ¹¹ se ha podido determinar de manera convincente¹ por lo que en tal sentido se abre una interrogante que no dudamos que en un breve lapso pueda ser cerrada, con la explicación que sólo puede surgir del esfuerzo y de la investigación que se continúen haciendo con vista a su positiva determinación.

La ciproheptadina, aparte de sus propiedades antihistamínicas, posee cualidades antiserotonínicas, en las que se basan *Gerosa* y *Bonet*,^a para explicar su efecto, fundamentándolo en una experiencia clínica pura, en la que asocian la delgadez

con un incremento moderado y permanente de la serótina endógena, pero solamente en sentido de hipótesis, ya que de ello no existe confirmación alguna de laboratorio.

Añaden asimismo estos autores que la ciproheptadina puede muy bien influir y liberar al organismo del exceso de serótina, sedando al paciente, lo que habría de favorecer su estado hepatogastroentérico, al estimular el apetito y contribuir beneficiosamente a un mejor estado general: se considera, finalmente, en esta simple exposición de ideas, que tal cosa pudiera constituir el punto inicial en la realización de investigaciones más acuciosas y profundas.

Constituye una realidad la existencia de otro producto' que se encuentra en fase de ensayo terapéutico, el "BC-105", del que se reportó¹¹ con su uso un aumento en el peso corporal en 3 de los 15 pacientes en que fue empleado. Este fármaco, que es un derivado del benzocycloheptathiofeno, está emparentado con la ciproheptadina, pero difiere de ella por la sustitución del núcleo bencénico por un tiofeno. Al igual que la ciproheptadina contiene propiedades antiserotonínicas, antihistamínicas y anticolinérgicas en proporción variable.

Con posterioridad al ensayo citado, se realizó otro con el "BC-105" en 30 pacientes, reportándose incremento de apetito en 7 de ellos, pero sin señalarse acción alguna sobre el peso corporal.¹²

Existe, sin embargo, de manera plausible por cierto, una gran Corriente que se traduce en el incesante afán de llegar a la aglutinación de los engranajes que se mueven en el doble aspecto de incitación del apetito e influencia en el peso corporal, sobre lo cual se han efectuado infinidad de investigaciones,^{3,8,9} sin que hasta ahora se hayan podido confirmar cambios en las cifras de glicemias, altcra-

ciones en la función hepática ni tampoco en las hemáticas, señalándose solamente la ausencia de manifestaciones cushm-soides o de retención hídrica.

En lo que respecta al estudio doble ciego, que en sentido investigativo pusimos en función, no observamos variaciones en las cifras de glicemia o de eosinófilos. En cambio, *Drash* y col.,¹³ reportan una disminución ligera en la glicemia, relacionando este hecho con un probable déficit en la liberación de la glucosa hepática, sin que a su vez esté vinculado con un aumento en la producción de insulina. Sugieren un efecto primario de la ciproheptadina sobre la permeabilidad celular a la glucosa, pero sin llegar desde luego a probarlo. En fin, exponen que el mejoramiento de peso está condicionado en este caso al apetito.

*Bergen*⁸ señala la posibilidad de un aumento en el shunt de la hexosamono-fosfato, así como un estímulo de la lipogénesis por incremento en la generación del tripiridín nucleótido reducido (T.P.N.H.). No obstante, valora una acción estimuladora sobre la hormona del crecimiento.

CONCLUSIONES

Hemos podido precisar que el uso de la ciproheptadina en forma regular propicia un aumento en el peso

corporal,

el que se ve estimulado por un mejor apetito e influye en la reanimación de las condiciones anímicas, siendo más notable que con la benadrilina, que, aunque también actúa sobre el peso, lo hace con una acción más lenta y menos progresiva.

El estado de somnolencia, que en principio se experimenta, es de poca duración y desaparece posteriormente con su uso, y aunque se ha señalado por algunos autores, disminución en la cifra de glicemia, en nuestro estudio no lo hemos observado, corno tampoco en la cifra absoluta de eosinófilos, por lo que descartamos la posibilidad de estimulación en cuanto a la producción de glucocorticoides.

El mecanismo en virtud del cual se produce aumento de peso y de apetito — como ya lo hemos dejado consignado — no se encuentra debidamente aclarado, significando por nuestra parte que el efecto antihistamínico influye en ese aumento y que en la ciproheptadina se une otra cualidad que bien pudiera ser su acción antiserotonínica u otra hasta el momento desconocida, la que en realidad determine un mayor incremento sobre estos parámetros.

El aumento de sed en 11 casos del grupo de estudio doble ciego, lo relacionamos como resultado del efecto atropínico de estos medicamentos.

SUMMARY

Vera Acosta, H and R. Calderín Pire/.. *Ciproheptadine: its action on appetite and body weight. A double-blind study.* Rev. Cul>. Med. 11: 5-6 1972.

A study performed on ciproheptadine, being aware of its influence on appetite and body weight, is presented; this drug is prescribed to a group of external consultant patients. but with not very significant results since it was unable to systematize the drug administration. On purpose to verify more apparently its effects, a double blind study with 20 cases is made; this experiment is abandoned for three voluntary participant women and benadriline is used as a placebo in it. Ciproheptadine is used by oral way in a dosis of 4 mg three times a day and benadriline at the rate of 12.5 mg by the same way; a better effect is obtained with the first one regarding to body weight and appetite. It is pointed out that somnolency disappears a few days following the beginning of treatment without decreasing absolutely the capacity for performing daily activities; finally, it is outlined the manifestation of thirst in 11 cases of the doubleblind study group. A review of literature is made and possible action mechanisms of this drug are stressed.

RESUME

Vera Acosta, H., R. Calderín Pirez. *Cyproheptadine: son action sur l'appetit et le poids corporel. Une étude "double-blind test" (épreuve doublement anonyme)*. Rev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

On constate l'influence qui exerce la cyproheptadine sur l'appetit et sur le poids corporel. On a prescrit ce médicament en consultation externe, ses résultats étant peu significatifs, en raison de n'avoir pu bien synthétiser son emploi. Afin de mettre en évidence ses effets, on fait une "épreuve doublement anonyme" sur 20 cas, dont trois cas ont abandonné l'épreuve. On a utilisé des placebos tels que la bédadriline. On emploie la cyproheptadine à doses de 4 mg trois fois par jour per os et bédadriline 12.5 mg. par la même voie. En ce qui concerne le poids corporel et l'appetit, on constate que la cyproheptadine agit favorablement dans ces cas. On souligne que la somnolence disparaît dans les premiers jours après avoir commencé le traitement sans diminution de la capacité pour accomplir les activités de la journée et dernièrement on tire l'attention sur l'apparition de la soif dans 11 cas de ce groupe. On passe en revue la littérature et on remarque les possibles mécanismes d'action de ce produit.

PE3KME.

Bepa AKOCTa 3. h P. KaraapnH Etape3. OrniporenTajuiH: ero fleScTBue Ha anneTHT o Ha Bec Tejia. ripoHejypa jmasEH Bonenyi. Hev. Cub. Med. 11: 5-6, 1972.

лрмоЕHTCH HccjienoBaHHe.npoBefleHHoe npa 3HaHpa o BJIHHrai.KOTopoe oxa- 3HBAeT romporenTaniiH Ha **anneraT** H **Bec** Tejia. 3TO jienapcTBO oHJIO noKa3- aHO rpynne awojiaTopmcc oOJIBHHX.HO He Otuio inocToTHyTO 3Ha^{ff}rejiHHX pe3yJIbTatOB BCJieflCTBHe KeBO3MOXHOCTO npaBHJIBHO CoCTeiaTH3HpOaTB no- Tpetijerae ero. Ilpo3Be jioct,c nejitio JTOOETL aeicTBie jTiaaHHoro jieica— пCTBa.HCCJieftOaHHe itBaxHH BCJienyx),B KOTOPOM npHHHJio yqacToe 20 ^ejio- BeK. Tpn o3 BOOpOBOJefeHHX yHaCTHoKOB HOKoHyJio OIHТ.В KOTOPOM npHMeHfl- JICH oеHaipiuutiH B KanecTBe iuiaieo.UimporenTaiiHH npHMeHHJicH B P03ax 4 mt TpH pa3a b ueHB,^epe3 pot O oеHajnpuiiiH b KOjnraecTBe 12,0 wr.Ta- kum se nyTeM.BHJio floCTHrHyTO jiynee jieftCTBoe npo ocnojH>3OaHoo nepB- oro,OMeHHO b OTHOineHoe amieToTa O Beca Tejia.yKa3HBAeTCfl,HTO cpeMOTa ne^esaeT nccjie HeCojitmoro KOjnreecTba **jme&O1** Habana jie cernia O aocoji- ETHo hs yi.ieHBmaeT cdoco6hocto **пji**си ocymeCTBJeHHH ecejTeBHHX 3aHHTOB. Ome^aioTCH npoHBjieHHH sayo® b I I cjiy^asix O3 rpyxMH HccjieflOaHSH jca- jkjiu BCJienyü.llpoBOjijTCfl **nepecMOTp** jHTeпаTyjH n OTMenaETca B03M0SHHe waxaH03ia jehcTBHH CToro fapMaKOJiorKHeCKopo cpeMcTba.

BIBLIOGRAFIA

1. —Zelcer, L.: La Ciproheptadina en Terapéutica Dermatológica Prems. Méd. Argent. 47: 1753-1757, 1960.
2. —Velázquez, B. L.: Terapéutica coa sus fundamentos en Farmacología Experimental. 9na Ed. pp. 979. Editorial Científicomédica. Barcelona, 1963
3. —Lavenstein, A. F. et al.: The Effect of Ciproheptadine on Appetite and body Weight. A. M. J. Dis Child. 102: 537, 1961.
4. —Mitrani, S.: Comunicación personal.
5. —Bará, C.: Comunicación personal.
6. —Gerosa, H /V., Bonet, J. A.: Síndrome de delgadez y clorhidrato de Ciproheptadina. Pren. Méd. Argent. 55: 850-857, 18, 1968.
7. —Noble, R. Effect of Ciproheptadine on Appetite and Weight Gain in Adults. J.A.M.A. 209: 2054-2055, 13, 1969.
8. —Bergen, S. S.: Appetite Stimulating Properties of Ciproheptadine. A.M.J. Dis Child. 208: 270-273, 1964.
9. —Sanzgiri, K. R. et al.: Appetite Stimulation and Weight Gain with Ciproheptadine a double blind Study in underweight children. J. Post. Grad Med. 16: 12-18, 1970.
10. —Haefeli, L., Peters, G.: Influence de la Reniñe et de la Ciproheptadine sur la Soif. J. Physiol (Paris) 62: Suppl I: 163-164, 1970.
11. —Lanzarot, M. M.: Un nuevo fármaco en el tratamiento de la Jaqueca. Rev. Clin. Esp. 118: 165-170, 2, 1970.
12. —Sillero, J., et al.: BC-105 en el tratamiento de la Migraña. Rev. Clin. Esp. 120: 51-54, 1, 1971.
13. —Drash, A., et al.: The Effect of Ciproheptadine on Carbohydrate Metabolism. Clin. Pharmacol. Ther. 7: 340-346, 1966.