

## MAPROPTILINA (Ludiomil) ÎN TERAPIA STĂRILOR DEPRESIVE

Gh. Grecu

Maproptilina (Ludiomil) este un antidepresiv tetraciclic din grupa dibenzo-biciclo-octadinelor fiind clorhidrat de 1—(3—metilaminopropil)—dibenzo (b, c) biciclo (2.2.2) octadien. Ludiomilul este unul din antidepresivele cele mai amplu studiate, efectuându-se aproximativ 700 de cercetări în care au fost cuprinşi peste 55000 de bolnavi cu variate forme depresive. Kielholz (1972), Libeau, Binz şi Wendt (1982), Pöldinger şi Grueter (1983), Müller şi Wendt (1984) şi alţii, reliefează faptul că Ludiomilul pe lângă un efect antidepresiv valoros acompaniat constant şi de dispariţia anxietăţii, insomniei şi unor tulburări somatice, prezintă şi o bună toleranţă. Cu doze individuale de 50—150 mg pe zi (limite care puteau cobori sau urca între 25—450 mg/zi) s-a confirmat pe deplin efectul antidepresiv şi cea mai optimă tolerabilitate.

### Material şi metodă

Au fost luaţi în studiu un număr de 105 bolnavi depresivi cuprinşi între limitele de vîrstă de 16—72 ani, din care: 60 cu depresii psihogene (reactive, nevrotice şi de epuizare) şi 45 cu depresii endogene (faze depresive din cadrul psihozelor maniacodepresive /p.m.d./, depresii periodice, depresii tardive). Conform recomandării firmei CIBA GEIGY, care a pus la dispoziţia noastră o cantitate de „Ludiomil—75 mg” pentru a efectua un studiu deschis noncomparativ asupra eficacităţii şi toleranţei preparatului, s-au investigat cu precădere depresiile psihogene şi endogene. Admiterea depresivilor în studiu a mai fost condiţionată, pe lângă participarea lor conştientă în procesul terapeutic şi de un scor minim de 18 totalizat pe scala de depresie Hamilton (ziua „0”). Această scală a fost apoi aplicată încă de 4 ori şi anume în ziua a 7-a, a 14-a şi a 28-a de tratament. În acest lot nu au fost admişi: bolnavii cu schizodepresii, depresiile gravide, depresivii cu parkinsonism, glaucom, vasculopatii cerebrale, cardiopatii, adenom periuretral, alcool şi drogdependenţe, alergii medicamentoase, crize epileptice, suferinţe hepatice şi renale. Ludiomilul a fost administrat într-o priză cotidiană unică (vesperal) cu 2—3 ore înainte de culcare, iar durata tratamentului a fost de 28 de zile.

Cu ocazia examinării complexe iniţiale (ziua „0”) pe lângă stabilirea intensităţii, fenomenologiei, profunzimii şi încadrării nosologice a stării depresive, am trecut în fişă şi: vîrsta, sexul, data începerii tratamentului, înălţimea, greutatea, tensiunea arterială şi pulsul. În afara celor 4 evaluări cu ajutorul scalei Hamilton (aplicată din 7 în 7 zile), pe lângă cele 21 de iteme, tensiunea arterială, puls şi greutate, am urmărit şi eficacitatea, toleranţa, apariţia unor fenomene secundare (ziua, durata şi intensitatea lor), precum şi depistarea zilei în care depresivul a început să simtă primele semne de ameliorare. Aprecierea globală a eficacităţii Ludiomilului

s-a-a făcut la finele tratamentului, adică în ziua a 28-a, pe baza unei scale cu 4 trepte, mergând de la 0 la 3 (0 = nulă, 1 = lejeră, 2 = suficientă, și 3 = excelentă). La fel și toleranța a fost apreciată tot în raport de o scală în 4 trepte (1 = foarte rea, 2 = rea, 3 = bună, și 4 = foarte bună). Pe parcursul tratamentului cu Ludiomil am ținut cont de maladiile asociate, bolile intercurrente, tratamentele concomitente (începutul și sfârșitul lor), doza per priză și schema posologică, precum și instalarea efectelor secundare, durata și intensitatea lor, apreciate în funcție de o scală cu 3 trepte (1 = lejere, 2 = moderate, și 3 = grave). Menționăm că la asocierea globală a preparatului în cele din urmă participa și bolnavul manifestându-și opinia pozitivă sau negativă față de tratament.

### Rezultate și discuții

Din lotul nostru de 105 bolnavi depresivi cuprinși în studiu, 66,6% sînt bărbați și 33,4% femei aflați între limitele de vîrstă de 16 și 72 ani, cu o vîrstă medie de 42 ani și 2 luni, înălțime medie de 168 cm și o greutate medie (la testarea preliminară) de 68 kg, în timp ce la finele tratamentului această greutate atingea 70 kg, ceea ce înseamnă nu numai o creștere în greutate a bolnavilor (în medie 2 kg) ci și un indice indirect al valorii antidepressivă a Ludiomilului. Ca boli intercurrente: bronșitele, al laringofaringitele și pulpitele dentare au fost prezente la 9 bolnavi, iar al dintre bolile asociate întâlnite la 8 bolnavi amintim: gastroduodenite, și hepatocolecistopatii, H.T.A. moderată. Din grupa medicamentelor asociate, al la 60% din bolnavi, predominau vitaminele și apoi în ordine descrescătoare: Calciu efervescent, Glubifer, Dipiridamol, Mecopar, Aspatofort și așa antibiotice. Menționăm că asocierea în medie a 2 preparate cu Ludiomil, nu a determinat nici un fel de reacțiuni adverse și ca atare nu a fost necesară în nici un caz întreruperea prematură a tratamentului.

Ameliorarea a fost semnalată la bolnavi încă din primele 5—6 zile de tratament, continuîndu-se apoi într-un ritm puțin mai accentuat pînă la cea de a 3-a săptămîină, după care ritmul ameliorării a devenit mai lent, oprindu-se la un stadiu de normotimizare apropiat de cel prezentat de bolnavi anterior îmbolnăvirii, iar în cazuri rare (3) trecînd chiar spre o hipertimie de tip hipomaniacal. Cele relatate sînt redată în tabelul nr. 1. La 53,3%, primele semne de ameliorare au fost evidențiate atât de bolnav și de medic cu ajutorul scalei Hamilton, iar gradul de ameliorare și procentajul a continuat să crească pînă la 81% în ziua a 14-a de tratament, continuînd apoi într-un ritm mai lent, dar mai eficient la bolnavii al care ameliorările au fost mai slabe în primele 14 zile. În cea de-a 28-a zi ameliorările au fost evidente la 96% din bolnavii tratați. Ameliorarea dispoziției în primele zile de tratament și mai ales înaintea dezinhibiției psihomotorii, fac din Ludiomil un antidepressiv de elecție în terapia stărilor depresive, în special a celor endogene. Făcînd o evaluare comparativă a ameliorării obținute în depresiile endogene și cele psihogene am constatat prezența unor diferențe destul de semnificative. Astfel, după cum se poate vedea și în tabelul nr. 1. în depresiile endogene, scorul inițial obținut prin scara Hamilton este mai mare decît cel din depresiile psihogene, iar ameliorarea depresivilor psihogeni este mai accentuată în primele 7 zile comparativ cu cea a depresivilor endogeni, după care sco-

rurile medii se apropie semnificativ unele de altele, și abia în final apare un scor mediu mai mic la bolnavii cu depresii reactive decât la cei cu depresii endogene.

Tabelul nr. 1

Total depresivi endogeni = 45.

	Inițial (ziua 0)	Ziua a 7-a	Ziua a 14-a	Ziua a 21-a	Final ziua a 28-a
Scor %	23,8	20,6	12,6	8,9	6,2
Ameliorare %	—	36	75	17	12

Total depresivi psihogeni = 60.

	Inițial (ziua 0)	Ziua a 7-a	Ziua a 14-a	Ziua a 21-a	Final ziua a 28-a
Scor %	26,1	17,0	11,1	7,3	4,6
Ameliorare %	—	42	27	17	

În cadrul depresiilor endogene raportate pe sex nu se observă diferențe semnificative ale scorurilor medii, în timp ce în depresiile psihogene scorurile medii sînt semnificativ mai mici la femei față de bărbați. În medie, ameliorarea subiectivă a fost sesizată de bolnavi în ziua a 7-a de tratament, dar cu variații cuprinse între ziua a 3-a și a 10-a. De obicei, ameliorările sînt resimțite mai devreme de bărbați decât de femei, fenomen întîlnit și în cadrul depresiilor psihogene comparativ cu cele endogene.

Opinia bolnavilor față de preparat și eficiența lui exprimată prin termenii bipolari: „favorabilă” și „nefavorabilă”, a fost favorabilă la 98% din bolnavi, iar aprecierea noastră asupra efectului antidepressiv a „Ludiomilului-75” se află postată la jumătatea distanței dintre „bună” și „excelentă”. Din grupa efectelor secundare, întîlnite la 40% din bolnavi, amintim următoarele:

— mucoase uscate . . . . .	21 bolnavi
— somnolență . . . . .	18 „
— amețeli, vertij . . . . .	12 „
— astenie . . . . .	8 „
— insomnie . . . . .	4 „
— erupții alergice . . . . .	2 „
— tulburări de acomodare vizuală . . . . .	1 „
— fenomene extrapiramidale . . . . .	1 „

Fenomenele secundare, de intensitate moderată, au apărut mai ales în primele zile de tratament și au cedat (majoritatea din ele) după 2—3 zile de la apariția lor. Menționăm că la 2 din bolnavi am întîlnit cite 4 fenomene secundare, la 2 cite 3, la 20 cite 2, la 18 cite 1.

Un alt obiectiv al prezentei lucrări a fost aprecierea toleranței care a fost cuantificată pe baza unei scale în 4 trepte (1 = foarte rea, 2 = rea, 3 = bună, 4 = foarte bună), rezultatul dovedindu-se în mod constant apropiat treptei 4 (foarte bună).

Revenind la administrarea Ludiomilului într-o doză zilnică (vesperală), semnalăm faptul că ea contribuie atît la simplificarea activității

personalului medical, ameliorînd cooperarea bolnavului în actul medical, cît și la înlăturarea riscului ca pacientul sau personalul să omită una sau mai multe doze din preparatul prescris. Dar pentru a ajunge la posibilitatea administrării unui medicament într-o singură doză zilnică, el trebuie să îndeplinească următoarele 4 cerințe:

1. Perioada de înjumătățire a substanței active să fie suficient de îndelungată, astfel încît pe parcursul a 24 de ore să nu scadă concentrația lui din sînge sub limita de eficacitate, și nici să nu urce peste limita superioară a tolerabilității.

2. Concentrația constantă și fixă în sînge. Riess și Col (1972) au demonstrat că Maproptilina administrată în doze orale de 50—150 mg (fracționate sau unice/zi) se absoarbe lent, dar integral, și că valoarea perioadei de înjumătățire este cuprinsă între 27,4 și 57,6 ore, timp în care concentrația ei este constantă și fixă în circulația sangvină.

3. Eficacitatea chimico-terapeutică a dozei zilnice unice comparativ cu dozajul fracționat. Răspunsul la această cerință ni-l dau studiile lui Forrest (1977), Lier (1979), Libeau, Binz și Wendt (1981, 1982).

4. Doza unică să aibă o tolerabilitate bună. Îndeplinirea acestei cerințe rezultă din studiile autorilor amintiți. Cu toate acestea, la aproximativ 40% din bolnavii depresivi tratați cu Ludiomil apar și fenomene secundare tranzitorii, descrise anterior. Dar, administrarea Ludiomilului-75 în doză unică vesperală, pe lângă faptul că are o tolerabilitate foarte bună, reduce parțial fenomenele secundare și înlătură frecvent și insomnia.

### Concluzii

1. Ludiomilul-75, avînd o perioadă de înjumătățire îndelungată de cca 40—50 ore, atîngînd o concentrație sangvină fixă și constantă, se recomandă să fie administrat într-o singură doză zilnică (vesperală).

2. Efectul antidepresiv remarcabil se instalează într-un procentaj de peste 75% chiar în primele 7 zile de la începutul terapiei, urcînd apoi la cca 80% în cea de a 2-a săptămînă.

3. Ameliorarea dispoziției înaintea dezinhibiției psihomotorii face din Ludiomil un antidepresiv de elecție în terapia stărilor depresive, indiferent de forma lor nosologică, realizînd și o cooperare bună a pacientului la actul terapeutic.

4. Administrarea în doză unică vesperală, pe lângă o toleranță foarte bună, contribuie și la reducerea fenomenelor secundare și la ameliorarea tulburărilor de somn atît de frecvent prezente în depresii.

5. Efectele antidepresive remarcabile apărute în primele două săptămîni de tratament (cuantificate cu ajutorul scalei Hamilton și confirmate subiectiv de bolnav), toleranța bună, administrarea lui în doză unică vesperală, fenomene secundare reduse și tranzitorii, conturează proprietățile majore ale Ludiomilului-75 în terapia stărilor depresive atît în condiții de spitalizare cît și ambulatoriu.

### Bibliografie

1. Forrest W. A.: J. int. med. Res. (1977). 3, 42; 2. Forrest W. A.: J. int. med. Res. (1977). 4, 116; 3. Grüter W., Pöldinger W.: Mod. Probl. Pharmacopsychiat. (1982). 18, 17; 4. Grüter W., Pöldinger W.: Ludiomil

ein tetrazyklisches Antidepressivum. Ciba-Geigy, Basel, 1983; 5. *Hamilton M.*: J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. (1960), 23, 56; 6. *Kielholz P.*: Etats dépressifs. Ed. Hans Huber, Bern, 1972; 7. *Kielholz P., Terzani S., Gastpar M.*: Int. Pharmacopsychiat. (1979), 14, 94; 8. *Libeau H., Binz U., Wendt G.*: Z. Allg. Med. (1981), 57, 2403; 9. *Lier G.*: Therapiewoche (1979), 29, 7988; 10. *Müller A., Wendt G.*: Treatment of depression with maprotiline hydrochloride. Lucrare prezentată la Consfătuirea de Psihiatrie, București, 7—8 dec. 1984; 11. *Pöldinger W.*: Compendium of Psychopharmacotherapy. Ed. Roche, F. Hoffmann, Basel, 1984; 12. *Riess W., Rajagopalan T. G., Keberle H.*: Metabolismus und Pharmakokinetik von Ludiomil. In *Kielholz P.* (ed.): Depressive Zustände. Huber, Bern, 1972, 140.