

مقایسه اثر و عوارض مقادیر مختلف پروپرانولول به همراه متیل فنیدیت در کودکان ۶-۱۲ ساله مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی

اشرف تشکری^{۱*}، فروغ ریاحی^۲، حجت بسطامی^۳

چکیده

زمینه و هدف: اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی کودکان می‌باشد. مقدار کم پروپرانولول در کاهش علائم این اختلال تا حدی مؤثر است. این مطالعه، اثر و عوارض مقادیر مختلف پروپرانولول به همراه متیل فنیدیت را در کودکان مبتلا به این اختلال مقایسه می‌کند.

روش بررسی: ۳۰ کودک مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی مراجعه‌کننده به درمانگاه روان‌پزشکی کودکان به‌طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. همه افراد گروه اول متیل فنیدیت و میزان کم (۱۰-۲۰ میلی‌گرم در روز) پروپرانولول، و همه افراد گروه دوم متیل فنیدیت و میزان بیشتر (۲۰-۴۰ میلی‌گرم در روز) پروپرانولول دریافت کردند. در ابتدای مطالعه و پایان هفته دوم و چهارم بر اساس مقیاس کانرز، علائم بیماری پیگیری شد و اثرات درمانی و عوارض جانبی دو گروه بررسی شد.

یافته‌ها: در هر دو گروه، نمره مقیاس کانرز به‌صورت معنادار در پایان هفته دوم و چهارم کاهش یافت ($P=0/001$). در گروه دوم در پایان هفته دوم و چهارم کاهش بیشتر نمرات کانرز نسبت به گروه اول دیده شد. در پایان هفته دوم و چهارم، در گروه دوم به ترتیب ۳۲ درصد و ۵۰ درصد کاهش نمره و در گروه اول به ترتیب ۲۰ درصد و ۳۷ درصد میانگین نمرات مقیاس کانرز نسبت به ابتدای مطالعه کاهش یافت ($P=0/001$). بین فشار خون و نبض و شیوع عوارض جانبی در دو گروه تفاوت معنادار نبود ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً میزان بالاتر پروپرانولول در مقایسه با میزان کمتر آن در کاهش علائم اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی مؤثرتر است و با عوارض بیشتری همراه نیست.

کلید واژگان: اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی، مقیاس کانرز، پروپرانولول، متیل فنیدیت.

۱- دانشیار گروه روان‌پزشکی.
۲- استادیار گروه روان‌پزشکی.
۳- دستیار گروه روان‌پزشکی.

۱ و ۲ و ۳- گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی-شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسؤول:

اشرف تشکری؛ گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۳۱۳۵۰۰۲

Email: tashkori doctor@yahoo.com

مقدمه

اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی الگوی پایدار کاهش توجه و/یا بیش‌فعالی و رفتارهای تکانشی است که شدیدتر و شایع‌تر از آن است که معمولاً در کودکان و نوجوانان با سطح رشد مشابه دیده می‌شود (۱) و یکی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی در کودکان است (۲). با توجه به شیوع نسبتاً بالای این اختلال (۳-۵) و عوارض فراوانی که این اختلال در پی دارد (۱، ۲) اهمیت درمان مناسب این اختلال روشن می‌گردد.

هرچند علت اصلی اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی معلوم نیست (۱، ۲، ۶، ۷)، ولی مطالعات نشان داده‌اند که اختلال زیربنای زیستی-عصبی دارد و در این اختلال سیستم‌های عصبی-شیمیایی و عصبی-تشریحی مختلفی درگیر هستند (۱، ۲، ۶-۹). با توجه به نقش سیستم نورآدرنژیک مرکزی و سیستم سمپاتیک محیطی در تنظیم حالت برانگیختگی و نیز با توجه به اثرات داروهای محرک، این فرضیه شکل گرفت که دستگاه نورآدرنژیک در این اختلال نقش دارد (۱۰، ۱۱). به‌جز محرک‌ها، داروهای دیگری نیز در درمان کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی مناسب بوده است. به‌عنوان نمونه، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب نوراپی‌نفرین نیز در درمان اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی نقش داشته‌اند (۱۲). داروی دیگر مهارکننده‌های گیرنده بتا از جمله پروپرانولول است (۱۳) که در مطالعات یا به تنهایی یا با داروهای محرک مقایسه شده است یا در موارد پاسخ نامطلوب به محرک‌ها یا وجود عوارض، به آنها اضافه شده است (۱۳).

با توجه به نقش آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک در خنثی نمودن آثار محیطی محرک‌ها که بیشتر به‌واسطه آزاد شدن کاتکول‌آمین‌ها اعمال می‌شود (۱۴، ۱۵) و نیز با توجه به نقش افزایش اپی‌نفرین محیطی در پاتولوژی‌بولوژی اختلال، به‌نظر می‌رسد که مهارکننده‌های

گیرنده‌های بتا آدرنژیک از جمله پروپرانولول هم در برطرف کردن علت زمینه‌ای اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی و هم در کاهش عوارض داروهای محرک نقش داشته باشند.

با توجه به نقش دستگاه آدرنژیک محیطی به‌عنوان علت اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی، توجه به گیرنده بتا در مطالعات به‌عنوان جزئی از زمینه‌های درمان اختلالات قشر پره فرونتال مغز (۹)، عدم پاسخ مناسب حدود یک‌سوم افراد به محرک‌ها (۲) و عوارض مقادیر بالای این داروها، مطالعه در مورد آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنژیک در درمان این اختلال ضروری به‌نظر می‌رسد.

باتلر (Buitelaar) و همکارانش اثربخشی و عوارض پیندولول (بتابلوکر) را با متیل‌فنیدیت و با دارونما در کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی به‌مدت چهار هفته مقایسه کردند و مشخص شد که پیندولول اثربخشی متوسط و کمتر از متیل‌فنیدیت دارد و بیشتر بر علائم رفتاری و سلوک در این کودکان مؤثر است (۱۶).

همچنین دیده شده است که طی دوره متوسط ۸ ماهه، پروپرانولول با میزان متوسط ۱۶۰ میلی‌گرم در روز، در کاهش پرخاشگری و حملات خشم کودکان و نوجوانان مبتلا به اختلالات مختلف از جمله بیش‌فعالی-کم‌توجهی مؤثر است (۱۷). همچنین افزودن ۲۰ میلی‌گرم پروپرانولول در روز به محرک‌ها در مواردی که بیماران مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی به محرک‌ها پاسخ خوبی نداده‌اند و یا اینکه به‌علت عوارض جانبی، مانعی در برابر افزایش میزان دارو وجود داشته است با پاسخ بالینی خوبی همراه است (۱۸). کاپرمن (Kuperman) و استوارت (Stewart) نیز اثربخشی پروپرانولول، به میزان ۴۰ میلی‌گرم در روز را در پرخاشگری کودکان مبتلا به اختلالات مختلفی از جمله بیش‌فعالی-کم‌توجهی نشان دادند (۱۹).

- وجود اختلال دیگر روان‌پزشکی در محور یک بر اساس ملاک‌های متن بازنگری‌شده چهارمین راهنمای تشخیص آماری بیماری‌های روانی
- وجود عقب‌ماندگی ذهنی
- داشتن سابقه تشنج
- داشتن هرگونه مشکل طبی از جمله موارد منع مصرف بتابلوکرها و متیل فنیدیت مثل آسم، مشکل قلبی و عروقی، دیابت، سابقه حساسیت به داروها، وجود تیک
- درمان دارویی اخیر اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی
- رضایت نداشتن از ادامه شرکت در مطالعه
- عوارض شدید دارویی

به همه افراد گروه اول، متیل فنیدیت با پروپرانولول به میزان ۱۰-۲۰ میلی‌گرم در روز و به همه افراد گروه دوم متیل فنیدیت با پروپرانولول به میزان ۲۰-۴۰ میلی‌گرم در روز در دو نوبت داده شد. متیل فنیدیت به مقدار تقریباً ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در دو نوبت صبح و ظهر شروع شد و بر اساس نیم‌رخ عوارض جانبی و علائم بالینی تا تقریباً ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز افزایش یافت. قبل از شروع درمان و در پایان هفته دوم و چهارم فشار خون و تعداد ضربان قلب کودکان نیز اندازه‌گیری و ثبت شد. قبل از شروع درمان و در پایان هفته دوم و چهارم نیز بر اساس مقیاس کانرز پاسخ به درمان سنجیده شد و همچنین در این فواصل نیز بر اساس فهرست عوارض دارویی، وجود عوارض دارویی نیز مورد پرسش قرار گرفت.

مقیاس کانرز برای کمک به شناسایی نظام‌مند اختلال کم‌توجهی/ بیش‌فعالی در کودکان به‌کار می‌رود و در دو نوع آموزگار و والد طراحی شده است. این مقیاس را کیت کانرز در سال ۱۹۷۳ طراحی نمود و شامل ۱۰ سؤال است که طی آنها وجود علائم بیش‌فعالی و کم‌توجهی ارزیابی می‌شود (۱). این مقیاس حساسیت بیش از ۹۰ درصد و ویژگی ۷۷ درصد تا ۹۸ درصد و میزان طبقه‌بندی درست (correct)

یک مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور که توسط تشکری و همکاران در سال ۲۰۱۱ در اهواز انجام شد، ترکیب متیل فنیدیت و پروپرانولول را با ترکیب متیل فنیدیت و دارونما مقایسه نمود. میزان پروپرانولول در این مطالعه حدود نیم تا یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. پاسخ به درمان در گروه مورد به‌طور معناداری بیشتر از گروه شاهد بود (۲۰). لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر مقادیر بالاتر پروپرانولول در کنار متیل فنیدیت در درمان کودکان با اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی جهت بهبود فرایند درمان انجام شد.

روش بررسی

حجم نمونه بر اساس طرح پایلوت تعیین شد. از بین بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه روان‌پزشکی بیمارستان گلستان اهواز که سنین ۶-۱۲ سال داشتند، تعداد ۳۰ کودک مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی که تشخیص اختلال در آنها توسط روان‌پزشک کودکان با مصاحبه بالینی بر اساس ملاک‌های متن بازنگری‌شده چهارمین راهنمای تشخیص آماری بیماری‌های روانی گذاشته می‌شد، انتخاب و به‌طور تصادفی به دو گروه ۱۵ نفری تقسیم شدند.

معیارهای ورود به مطالعه

- داشتن معیارهای تشخیصی اختلال بیش‌فعالی-کم-توجهی بر اساس ملاک‌های متن بازنگری‌شده چهارمین راهنمای تشخیص آماری بیماری‌های روانی
- اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی متوسط تا شدید (نمره بیشتر و مساوی ۲۰ از آزمون کانرز نوع والد)
- سن ۶-۱۲ سال
- اخذ رضایت‌نامه آگاهانه از والدین
معیارهای خروج و عدم ورود به مطالعه

(classification rate) ۸۴ درصد تا ۹۶ درصد دارد (۲۱).
نمره‌دهی سؤالات با استفاده از مقیاس چهار نمره‌ای لیکرت (اصلاً، تا حدودی، زیاد و بسیار زیاد) انجام می‌گیرد. این ابزار به‌عنوان رایج‌ترین مقیاس اندازه‌گیری شدت علائم اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی نیز به‌کار می‌رود (۲۲) و در ایران نیز هنجاریابی شده است (۲۳).

در نهایت، اطلاعات جمع‌آوری‌شده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در تحلیل یافته‌های حاصل از پژوهش، محاسبه میانگین و انحراف معیار با استفاده از آمار توصیفی انجام شد. همچنین در تحلیل یافته‌های مربوط به سؤالات پژوهشی توسط روش‌های آمار استنباطی از آزمون مربع خن (Chi-Square) جهت مقایسه میزان عوارض در دو گروه و از آزمون من ویتنی (Manwitni Test) جهت مقایسه میانگین نمره کانونز و زمان کاهش علائم استفاده شد.

یافته‌ها

سه نفر از گروه اول و دو نفر از گروه دوم به‌دلیل عدم تمایل به همکاری از طرح خارج شدند که با نمونه‌های

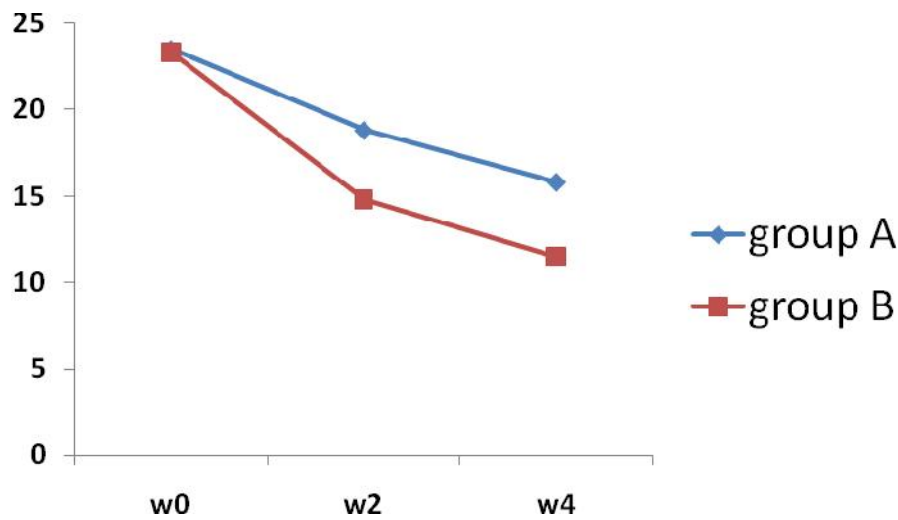
دیگر جایگزینی صورت گرفت و در نهایت، ۳۰ نفر مطالعه را تا پایان ادامه دادند. میانگین سنی بیماران ۸/۳ سال بود. نوزده نفر (۶۳/۳ درصد) از افراد مورد مطالعه پسر و ۱۱ نفر (۳۶/۶ درصد) دختر بودند. گروه اول، شامل ۱۰ پسر و ۵ دختر و گروه دوم نیز شامل ۹ پسر و ۶ دختر بود. در دو گروه بین نمرات مقیاس کانونز در انتهای هفته دوم نسبت به ابتدای مطالعه، انتهای هفته چهارم نسبت به انتهای هفته دوم و انتهای هفته چهارم نسبت به ابتدای مطالعه کاهش آماری معناداری وجود داشت ($P=0/001$)، یعنی درمان در دو گروه مؤثر بوده است. در مقایسه این دو گروه، میانگین نمرات مقیاس کانونز در ابتدای مطالعه از لحاظ آماری معنادار نبود؛ ولی در هفته‌های بعد نمره گروه دوم نسبت به گروه اول به‌طور معناداری کمتر بود (نمودار ۱) (جدول ۱). میانگین فشار خون سیستولی و تعداد نبض در هفته‌های مختلف در دو گروه تفاوت معناداری نداشت ($P>0/05$) (جدول ۲). تعداد و شیوع عوارض جانبی مختلف در انتهای هفته دوم و انتهای هفته چهارم در جدول ۳ نشان داده شده است. از لحاظ عوارض جانبی، گروه‌ها تفاوت آماری معناداری نداشتند ($P>0/05$).

جدول ۱: مقایسه میانگین نمرات آزمون کانونز در دو گروه

P	گروه دوم**	گروه اول*	گروه‌ها
			زمان
0/719	23/3	23/5	ابتدای مطالعه
0/001	15/8	18/8	انتهای هفته دوم
	0/001	0/001	P
0/001	11/5	14/8	انتهای هفته چهارم
	0/001	0/001	P

* متیل فنیدیت با پروپرانولول به میزان ۱۰-۲۰ میلی‌گرم در روز

** متیل فنیدیت با پروپرانولول به میزان ۲۰-۴۰ میلی‌گرم در روز



نمودار ۱: میانگین نمرات آزمون کانرز در گروه اول (A) و دوم (B) در ابتدای مطالعه، انتهای هفته دوم و انتهای هفته چهارم

جدول ۲: مقایسه آماری میانگین فشار خون سیستولی و تعداد نبض در هفته‌های مختلف در دو گروه

P	گروه‌ها		سیستول	زمان
	گروه اول میلی‌متر جیوه	گروه دوم میلی‌متر جیوه		
۰/۳۸۶	۹۵/۶	۹۴	سیستول	ابتدای مطالعه
۰/۳۲	۹۱/۵	۹۳/۳	نبض	نبض
۰/۲۳	۹۳/۶	۹۱/۶	سیستول	انتهای هفته دوم
۰/۳۱۷	۹۰/۴	۹۲	نبض	نبض
۰/۱۰۵	۹۴	۹۱/۳	سیستول	انتهای هفته چهارم
۰/۷۱۵	۹۰/۴	۹۰/۴	نبض	نبض

جدول ۳: فراوانی و شیوع عوارض جانبی در گروه‌ها

P	انتهای هفته دوم		P	انتهای هفته چهارم		گروه‌ها
	گروه اول	گروه دوم		گروه اول	گروه دوم	
۰/۷۱۳	۸/۵۳	۷/۴۶	۰/۷۱۵	۷/۴۶	۶/۴۰	بی‌اشتهایی
۰/۳۲۶	۴/۲۶	۳/۲۰	۰/۵۰	۳/۲۰	۲/۲۰	درد شکم
۰/۵۰	۵/۳۳	۴/۲۶	۰/۵۰	۴/۲۶	۴/۲۶	کاهش خواب
۱	۵/۳۳	۴/۲۶	۱	۲/۱۳	۲/۱۳	سردرد
۰/۵۰	۳/۲۰	۲/۱۳	۰/۵۰	۲/۱۳	۳/۲۰	تحریک‌پذیری
۰/۵۰	۴/۲۶	۲/۱۳	۰/۵۰	۲/۱۳	۱/۰۶	تهوع

بحث

بیماران دیدند. میزان متوسط پروپرانولول ۱۶۰ میلی گرم بود. مطالعه ما نیز هم‌راستا با این مطالعه می‌باشد؛ یعنی میزان بیشتر پروپرانولول اثر درمانی بیشتری دارد (۱۷). در این مطالعه، میزان بیشتری پروپرانولول نسبت به مطالعه ما به کار رفته است که شاید به دلیل وزن بالاتر افراد یا ورود نوجوانان به مطالعه بوده است. مدت مطالعه نیز نسبت به مطالعه ما بیشتر است.

در مطالعه ماتز (Mattes) که از پروپرانولول در درمان بزرگسالان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی استفاده شده بود، اثر مثبت این درمان بر علائم پرخاشگری و حالت‌های خشم و غضب و بیش‌فعالی مشاهده شد و در حدود ۸۵ درصد بیماران، علائمشان کاهش یافت. در این مطالعه، میزان مصرف پروپرانولول تا ۶۴۰ میلی گرم بوده است (۲۴). اگرچه دامنه سنی نمونه‌های این مطالعه با مطالعه ما متفاوت است، ولی می‌تواند مؤید این باشد که در درمان کودکان بزرگتر و بزرگسالان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی می‌توان از میزان بیشتر پروپرانولول استفاده کرد.

ماتز در مطالعه دیگری، پروپرانولول و کاربامازپین را جهت درمان فوران خشم استفاده کرد و به این نتیجه رسید که هر دو دارو در مهار علائم سودمند هستند، ولی بیمارانی که علائمشان در زمینه اختلال نقص توجه است پاسخ بهتری به پروپرانولول می‌دهند (۲۵).

باتلر و همکارانش اثربخشی و عوارض پیندولول (بتابلوکر) را با متیل فنیدیت و با دارونما، در ۵۲ کودک ۷-۱۳ سال مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌وجهی و به صورت دوسوکور مقایسه کردند. کودکان به مدت چهار هفته حداکثر ۱۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت متیل فنیدیت یا ۲۰ میلی گرم پیندولول هر ۱۲ ساعت و یا دارونما دریافت کردند. در پایان هفته چهارم، طبق مقیاس درجه‌بندی آموزگاران، کودکانی که متیل فنیدیت گرفته بودند بهبود بیشتری از نظر بیش-

همان‌طور که در نتایج ذکر شد، مصرف پروپرانولول به میزان کمتر (۱۰-۲۰ میلی گرم در روز) و پروپرانولول به میزان بیشتر (۲۰-۴۰ میلی گرم در روز) به همراه متیل فنیدیت، نمرات مقیاس کانرز را به صورت معنادار کاهش داد. البته، میزان بیشتر پروپرانولول در مقایسه با میزان کمتر آن توانسته بود نمره آزمون را در پایان هفته‌های دوم و چهارم به میزان بیشتری کاهش دهد که این تفاوت مشاهده شده، از لحاظ آماری معنادار بود ($P=0/001$).

یافته‌های این مطالعه با مطالعه دیگری که توسط تشکری و همکاران در اهواز در سال ۲۰۱۱ انجام شد و ترکیب متیل فنیدیت و پروپرانولول را با ترکیب متیل فنیدیت و دارونما در اختلال کم‌توجهی-بیش‌فعالی کودکان مقایسه کرده بود، همسو است. در مطالعه مذکور نمره مقیاس کانرز با ترکیب متیل فنیدیت و پروپرانولول نسبت به متیل فنیدیت و دارونما کاهش بیشتری یافته بود. میزان پروپرانولول در این مطالعه، حدود نیم تا یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. پاسخ به درمان در گروه مورد به‌طور معناداری بیشتر از گروه شاهد بود ($P<0/009$). این درمان ترکیبی روی علائم بیش‌فعالی و تکانشگری بیشتر از بی‌توجهی تأثیر داشت. نتیجه این بود که احتمالاً ترکیب متیل فنیدیت و پروپرانولول نسبت به متیل فنیدیت و دارونما در درمان اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی مؤثرتر است و عوارض کمتری دارد. در مطالعه ما، مقادیر بیشتر پروپرانولول همراه متیل فنیدیت اثر درمانی بیشتری داشت، ولی عوارض جانبی افزایشی نشان نداد (۲۰).

همچنین در مطالعه ویلیامز (Williams) و همکارانش که اثربخشی پروپرانولول را در پرخاشگری و حملات خشم ۳۰ کودک و نوجوان مبتلا به اختلالات مختلفی (از جمله بیش‌فعالی-کم‌توجهی، اختلال رشد فراگیر، اختلال انفجاری متناوب، عقب‌ماندگی ذهنی) بررسی کرده بودند، بهبودی متوسط تا زیادی را طی دوره هشت ماهه، در ۸۰ درصد

نکته مهمی که در مورد میزان‌های بیشتر پروپرانولول در کودکان وجود دارد، نگرانی در مورد عوارض جانبی این دارو است که در بررسی‌هایی که بر روی عوارض جانبی پروپرانولول در دو گروه مورد مطالعه ما انجام شد، از لحاظ میزان عوارض جانبی تفاوت آماری معناداری نداشتند ($P < 0.005$). باید توجه داشت که شدت عوارض جانبی در مطالعه ما به آن میزان نرسیده بود که منجر به قطع درمان شود و خروج افراد از مطالعه به علت عوارض جانبی نبود؛ بلکه به علت انصراف از شرکت در مطالعه، مصرف پروپرانولول را شروع نکرده بودند.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصله از این مطالعه بیانگر آن است که مصرف ۲۰-۴۰ میلی‌گرم پروپرانولول در کنار متیل فنیدیت می‌تواند مؤثرتر از مصرف ۱۰-۲۰ میلی‌گرم آن باشد و احتمالاً عوارض بیشتری در مدت چهار هفته درمان ندارد. این مطالعه از محدود مطالعاتی است که به بررسی اثرات پروپرانولول و مقایسه مقادیر مختلف آن، به‌عنوان درمان کمکی داروهای محرک، در درمان اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی در رده سنی کودکان می‌پردازد. همچنین از ویژگی‌های مطالعه، استفاده از نمونه کودکان مبتلا به اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی متوسط تا شدید بود. از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به استفاده نکردن از مقیاس کانرز آموزگار اشاره نمود.

قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره دست‌یاری است که در قالب طرح پژوهشی با شماره قرارداد U-90121 با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه جندی‌شاپور اهواز اجرا شده است. بدین وسیله از تمامی افرادی که در این مطالعه شرکت و همکاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

فعالی/تکانشگری و بی‌توجهی و علائم سلوک نسبت به گروه‌هایی که دارونما یا پیندولول گرفته بودند داشتند، ولی طبق مقیاس درجه‌بندی والدین اثر متیل فنیدیت و پیندولول بر علائم ذکر شده شبیه به هم و بیشتر از دارونما بوده است. در این مطالعه مشخص شد که پیندولول به تنهایی اثربخشی متوسطی در درمان اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی دارد، ولی اثر آن نسبت به متیل فنیدیت کمتر است و بیشتر بر علائم رفتاری و سلوک تأثیر دارد (۱۶). در مطالعه ما با توجه به اینکه محرک‌ها، درمان انتخابی اختلال بیش‌فعالی-کم‌توجهی است، از متیل فنیدیت استفاده کردیم و از پروپرانولول در کنار آن برای تأثیر درمانی بیشتر استفاده کردیم. در مطالعه باتلر و همکارانش، در گروه پیندولول، عوارض جانبی بیشتر (پارستزی، کابوس و توهم) دیده شد، ولی در مطالعه ما عوارض جانبی شدید مثل توهم دیده نشد و میزان بیشتر پروپرانولول، حتی از نظر عوارض جانبی شایع نیز افزایشی نشان نداد.

در مطالعه دیگری که توسط کاپرمن و استوارت انجام شده است اثر بخشی پروپرانولول را در پرخاشگری ۱۶ بیمار با سن متوسط ۱۳ سال مورد ارزیابی قرار دادند. پرخاشگری در این کودکان به رفتاردرمانی و داروهای سایکوتروپ پاسخ نداده بود. این کودکان اختلالات مختلفی از جمله کم‌توانی ذهنی، بیش‌فعالی-کم‌توجهی و اختلال سلوک داشتند. در این مطالعه، درمان را با ۲۰ میلی‌گرم پروپرانولول، هر ۱۲ ساعت شروع کردند و سپس بر اساس عوارض و پاسخ به درمان، میزان آن را تنظیم کردند. در این مطالعه مشخص شد که ۶۲ درصد بیماران پاسخ متوسط به بالا به پروپرانولول دادند و میزان پاسخ به متغیرهایی مثل سن، جنس و ضریب هوشی بستگی نداشت (۱۹). نتایج مطالعه ما همراستا با این مطالعه است. البته مطالعه ما با تعداد نمونه‌های بیشتر و از لحاظ تشخیص همگن‌تر انجام شده است.

منابع

- 1-Sadock BG, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, behavioral clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2007: P. 1206-17.
- 2-Greenhill LL, Hechtman LI. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. (eds). Comprehensive Text Book of Psychiatry. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2009: 3560-72.
- 3-Faraone SV, Sergeant J, Gillbery C. 'et al'. The worldwide Prevalence of ADHD: Is it an American condition? World Psychiatry 2003 Jun; 2(2): 104-13.
- 4-Skounti M, Philalithis A, Galanakis E. Variations in prevalence of attention deficit hyperactivity disorder worldwide. Eur J pediatr 2007 Feb; 166(2): 117-23.
- 5-Tashakori A, Afkandeh R. prevalence of ADHD symptoms among male preschoolers based on different informants in Ahvaz city in Iran. ISRN Pediatrics 2011 july. Hindawi Publishing Corporation. Available at; www.hindawi.com/isrn/pediatrics/2011/709653. Accessed Sep 28, 2014.
- 6-Anderson GM, Martin A. Neurochemistry Pharmacodynamic and biological psychiatry Spetie L, Arnold LE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Volkmar FR. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007: 240-3, 430-49.
- 7-Greydaus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention Deficit- Hyperactivity Disorder across lifespan: the child, adolescent, and adult. Dis Mon 2007; 53: 70-131.
- 8-Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Research reviews 2003; 33-84.
- 9-Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacological cognition: Focus on the prefrontal cortex pharmacology & Therapeutics 2007; 113: 523-536.[PMID=17303246]
- 10-Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical & biochemical basis for Attention Deficit Disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. Med hypotheses 1989; 29(1):33-42. [PMID=2546021]
- 11-PLiszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in Attention Deficit- Hyperactivity Disorder: current perspectives. J AM Acad child adolesc psychiatry 1996; 35(3):264-72. [PMID=8714313]
- 12-Riahi F, Tashakori A, Izadi-Mazidi S, Salehi-Veisi M. Effectiveness of reboxetine in treatment of outpatient children and adolescents with attention deficit/ hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorders. Iran J Psychiatry 2013; 8(4): 195-200.
- 13- Gualtieri CT, Golden RN, Fash JJ. New development in pediatric psychopharmacology. J Dev Bhav pediatr 1983: 202-9. [PMID=6355189]
- 14-Ford RE, Greenhill LL, Posner K. stimulants. In: Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman JF. Pediatric psychopharmacology . Newyork, oxford university press; 2003: P. 225-63.
- 15-Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. Translated by Fatullahi AR, Sobhanian Kh. Tehran: Arjmand publication Co 2010: P. 177-204.
- 16-Buitelaar JK, Van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention deficit- hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. J child psycho psychiatry 1996 Jul; 37(5): 587-95. [PMID=8807439]
- 17-Green WH. Child and adolescent clinical psychopharmacology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2007: P. 319-22.
- 18-Spencer TJ, Wilens T, Biederman J, Weisler RH, Read SC, Pratt R. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in management of attention deficit/ hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4 weeks, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2006 Feb; 28(2): 266-79. [PMID=16678648]
- 19-Kuperman K, Stewart MA. Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. Open study reveals potentially favorable outcome. Psychosomatics 1987 Jun; 28(6): 315-9. [PMID=3432546]
- 20-Tashakori A, Ghaderi H, Riahi F, Ghaffari M, Sepandi M. Assessment of methylphenidate and propranolol combination treatment in comparison with methylphenidate and placebo among children with Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. SMJ 2011; 10(1): 45-57.
- 21-Weiss M, Weiss G. Attention Deficit- Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Volkmar FR. Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2002, P: 645-51.
- 22-Brock SE, Clinton A. Diagnosis of attention deficit/ hyperactivity disorder (AD/HD) in childhood: A review of the literature. The california school psychologist. J child Dev 2007; (12): 73-91.

- 23-Shhayyan A, Shahim TV, Beaming Laya, Yousefi Farida. Normalization Factor analysis and reliability of the short form of special Conners Parent Rating Scale for children 6 to 11 years in Shiraz city. Journal of Psychological Studies 2007 Fall; 3(3): 97-120.
- 24-Mattes JA. propranolol for adult with temper outburst & residual ADHD. J clin psychopharmacology 1986 Oct; 6(5): 299-302.
- 25-Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. Neuropsychiatry clin neurosci 1990; 2(2): 159-164.[PMID=2136070]

Comparison of the Effects and Side Effects of Different Doses of Propranolol in Combination with Methylphenidate in 6-12 y Children Affected by ADHD

Ashraf Tashakori^{1*}, Fourogh Riahi², Hojat Bastami³

1-Associate Professor of Psychiatry.

2-Assistant Professor of Psychiatry

3-Resident of Psychiatry.

1,2,3-Department of Psychiatry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding author:
Ashraf Tashakori; Department of Psychiatry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +989163135002
Email: tashakori_doctor@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common childhood psychiatric disorders. The low dose of propranolol is relatively effective in reducing ADHD symptoms. This study compares effect of different doses of propranolol in combination with methylphenidate among children with ADHD.

Subjects and Methods: Thirty children with ADHD were randomly categorized in two equal groups. All members of the first group received methylphenidate plus low dose propranolol (10-20mg/day) and all members of the second group received methylphenidate plus high dose propranolol (20-40mg/day). The symptoms were scored based on Conners scale at the beginning and at the end of the second and fourth weeks; and the therapeutic effects and side effects were determined.

Results: Conners scores decreased significantly in both groups at the end of the second and fourth weeks ($P < 0.05$). The high dose propranolol group showed more decline in Conners scores than the first group at the end of the second and fourth weeks. The second group had 32% and 50% decline in average Conners scores, compared to baseline, at the end of the second and fourth weeks, respectively, and these results were 20 and 37% decline in Conners scores at the same time for first group, respectively ($P = 0.001$). The blood pressure, pulse rate and prevalence of adverse effects showed no significant difference between two groups ($P > 0.05$).

Conclusions: The results suggest that higher dose of propranolol are more effective in reducing ADHD symptoms in comparison to the lower doses with no additional adverse effects.

Keywords: ADHD, Conners Scale, Propranolol, Methylphenidate.

Please cite this paper as:
Tashakori A, Riahi F, Bastami H. Comparison of the Effects and Side Effects of Different Doses of Propranolol in Combination with Methylphenidate in 6-12 y Children Affected by ADHD. *Jundishapur Sci Med J.* 2014;13(4):389-398

Received: Oct 2, 2013

Revised: Mar 7, 2014

Accepted: May 10, 2014