

بنام خدا

بررسی اثر درمانی پروپرانولول در روانپزشکی

دکتر شکراله طریقتی - نیسان قولیان

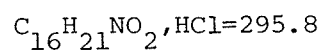
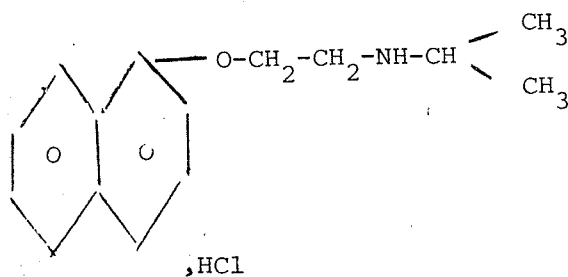
مقدمه

لانست منعکس نمود. ناگفته نماند که تحقیقات و پژوهشهای فراوانی نیز در خصوص نقش درمانی این دارو در بیماریهای قلبی و تاکی کاردیا و تیروتوکسیکوز و سایر بیماریهایی که ناشی از پرکاری سیستم سمپاتیک هستند صورت گرفته است که به سبب فشردهگی مطالب و هدف خاص مقاله حاضر درباره اثر پروپرانولول در بیماریهای عصبی و روانی از بررسی تفصیلی آنها خودداری میشود.

سالیان درازی است که راجع به اثر درمانی "مواد مسدود کننده گیرنده های بتا" در پزشکی مطالعات عمیقی انجام میگردد. اخیراً این تحقیقات بیشتر و مخصوصاً "متوجهی اثر درمانی پروپرانولول در بیماران روانی شده است. در سال ۱۹۷۰ آقای اتزمون^۲ برای اولین بار این دارو را در معالجه پورفیریای حاد بکار برد و گزارش پژوهش خود را در مجله

معرفی دارو

پروپرانولول هیدروکلراید با فرمول گسترده:



نقش درمانی این دارو در روانپزشکی - نظیر هر داروی مسدودکننده‌ی بتا آدرانژیک دیگر، به دودسته تقسیم میشود. الف در بیماریهای نوروتیک یا عصبی (در راس آنها بیماری اضطراب).

ب - در بیماریهای پسیکوتیک یا روانی.

الف. اثر ضد اضطرابی: طی تحقیقات ترنر^{۱۲}، ۱۹۶۵، ویتلی^{۱۵}،

۱۹۶۹ و نیز ترنر به همراه لدر^{۱۳}، ۱۹۷۴، اثر درمانی پروپرانولول در مواردی بیشتر مشاهده میشود که دستگاه سمپاتیک خودکار دچار پرکاری شده باشد ویتلی طی مقاله‌یی با عنوان "اثر درمان مقایسه‌ی پروپرانولول با لیریوم در حالت اضطرابی" به این نتیجه رسید که بیشتر بیماران افسرده‌ی بی‌علائم اضطراب مخصوصاً "پیش‌قلب در آنان شدید است، به این دارو پاسخ میدهند، ترنر و لدر طی مقاله‌یی با عنوان "اثر درمانی پروپرانولول و دیازپام در بیماران مبتلی به اضطراب با تظاهرات جسمانی و اضطراب با تظاهرات روانی" گزارش میدهند که در مراکز تحقیقاتی مختلف، این دو دارو در بیماران مبتلی به اضطراب با تظاهر بدنی (بخصوص با علائم قلبی) و هم چنین در بیماران مبتلی به اضطراب روانی نیز بیماران و سواسی به مقادیر گوناگون مورد استفاده قرار گرفته و در هر دو گروه اثر درمانی مطلوبی حاصل شده است.

ب - اثر درمانی پروپرانولول در بیماران روانی، در این باره سه گروه بررسی و تحقیق شده است:

- ۱- درمان بیماران روانی حاد با پروپرانولول بتنهائی.
- ۲- درمان بیماران روانی مزمن با پروپرانولول بتنهائی.
- ۳- درمان بیماران روانی حاد یا مزمن با پروپرانولول همراه با داروهای نورولپتیک.

۱- در گروه اول، ون زرسن^{۱۴} در سال (۱۹۷۶) اثرات مسدود کننده‌ی بتا آدرانژیک را در بیماران روانی حاد گزارش کرده است. همچنین آتزمون و همکاران^۳ در سال ۱۹۷۱ تحت عنوان "اثر کوتاه مدت عوامل مسدود کننده‌ی بتا آدرانژیک در بیماران روانی حاد" نتیجه تحقیقات خود را گزارش نموده‌اند.

۲- در گروه دوم، گاردس و همکاران در سال ۱۹۷۳ تأثیر پروپرانولول را در اسکیزوفرنیهای مزمن گزارش کردند^۶. همچنین شپارد در سال ۱۹۷۹ گزارشی زیر عنوان "تجویز مقادیر زیاد پروپرانولول در اسکیزوفرنیهای مزمن" بچاپ

یک ایزوپروپیل آمینو، سه نفتیل اکسی پروپان و دو ال هیدروکلراید پودری است سفید رنگ و بی بو با مزه‌ی تلخ در حرارت ۱۶۳ سانتیگراد ذوب میشود به نسبت یک به بیست در آب یا الکل حل میشود. در کلروفورم بسیار کم حل میشود و در اثر نامحلول است.

موارد استعمال

پروپرانولول از طریق کاهش اثرات یا حذف تحرکات گیرنده‌های بتا آدرانژیک، موجب کاهش فعالیت قلب میگردد و نیروی انقباض و ضربان قلب را کم میکند، اثر اصلی آن بصورت کاهش پاسخ قلب به استرس و فعالیت است. در مبتلایان به فشار خون باعث کاهش فشار خون میشود و علاوه بر این، پاسخهای بدن رانست به آدرنالین و ایزوپرنالین تخفیف میبخشد. بی حسی موضعی خفیف ایجاد میکند.

در درمان آریتمی قلب مصرف میشود در تاکیکاردی گهگیر فوق بطنی و آریتمی گهگیر بطنی که بر اثر فعالیت ویا هیجان ایجاد شده اند موثر است.

این دارو همراه با دیژیتال در لرزش دهلیزی و فلوترهایی که با دیژیتال به تنهائی کنترل نمیشود به منظور کاهش ضربان بطنی مصرف میشود و معمولاً در کنترل آریتمی توام با سمیت دیژیتال موثر است در کنترل آریتمی هایی که در ضمن بیهوشی اتفاق میافتند بصورت تزریق وریدی بکار میرود در لرزش بطنی زمانی که شوک الکتریکی نمیتوان بکار برد نیز از این دارو استفاده میشود.

پروپرانولول در افرادی که دچار "قلب درد" ناشی از فعالیت شدید جسمانی میشوند، بمنظور افزایش تحمل شخص در برابر فعالیت جسمانی مصرف شده است. در درمان فشار خون، همراه با مدرهای تیازی مورد استفاده است این دارو کاهش فشار خون وضعیتی ایجاد نمیکند اما ممکن است بین شش تا هشت هفته وقت لازم شود تا نتیجه‌ی کامل درمان ظاهر شود. در پرکاری تیروئید، بمنظور کاهش ضربان قلب و کنترل سایر علائمی که در نتیجه‌ی افزایش فعالیت‌های عصبی سمپاتیک ایجاد میشوند تجویز شده است.

در جراحی غدد فوق کلیوی - بمنظور درمان بیماری فتوکر موسیتوم، میتواند قبل از عمل و همراه با یک مسدود گیرنده‌ی الفا آدرانژیک مانند فنوکسی بنزامین بکار رود.

رساند ۱۱ .

بروز کرده است .

۳- در گروه سوم تحقیقات ، الیزر و همکاران^۵ تحت عنوان "اثرات ضد بیماریهای روانی و شیوه اثر پروپرانولول همراه یا در برابر نورولپتیک ها ، گزارشی از پژوهشهای خود راجعاً رسانده اندو همچنین لیندستورم و پرسون^۹ (۱۹۸۰) درباره اثر ترکیبی پروپرانولول و داروهای نورولپتیک بر بیماران روانی حاد و مزمن گزارشی منتشر نموده اند .

از آنجاکه درباره اثر درمانی پروپرانولول بتهائای در بیماران عصبی ونیز بیماران روانی حاد نوشتجات فراوان به چاپ رسیده است ، اما درباره درمان بیماران روانی حاد یا مزمن بوسیله این دارو توام با داروهای نورولپتیک کمتر مطلبی منتشر شده است و نیاز فراوانی که به شناخت روش کار با این دارو و مقادیر آن که توام با داروهای نورولپتیک احساس میشود لذا آخرین تحقیق در این زمینه که توسط لیند ستروم و پرسون در سال ۱۹۸۰ انجام گرفته بطورمفصل تری ارائه میگردد تا به شناسائی بهتر نقش درمانی این دارو در روانپزشکی کمک شود لیکن پیش از ارائه پژوهش نامبردگان لازم است در خصوص اثرات سمی این دارو اطلاعات بیشتری ارائه شود زیرا در بیماران روانی مقادیر بسیار زیاد این دارو تجویز میشود و عدم اطلاع از عوارض سمی آن میتواند موجب توقف اقدامات درمانی و تحقیقی با آن گردد .

عوارض جنبی دارو:

معمول ترین عوارض جنبی پروپرانولول : حالت تهوع ، استفراغ ، اسهال ، ضعف وگیجی است . عوارض قلبی عروقی : براریکاردی نارسائی احتقانی قلب ، بلوک قلب ، کاهش فشار خون ، سرد شدن نقاط انتهائی بدن ، پدیده رینود و احساس سوزن سوزن شدن .

اثر برسیستم اعصاب مرکزی : افسردگی توهم ، اختلال بینائی ، اختلال خواب ، در اشخاص حساس ممکن است اسپاسم برفش ایجاد کند .

اختلالات خونی ، راش پوستی ، بیبوست ، احتباس مایعات ، افزایش وزن ، گرفتگی عضلات و خشکی دهان نیز گزارش شده است چنانچه این دارو درابتدا با مقادیر کم شروع شود ، عوارض جنبی آن به حداقل میرسد . با این حال در مواردی نیز عوارض شدیدی در دنبال مقادیر کم این دارو

احتیاط های لازم :

پروپرانولول را نباید برای بیماران مبتلی به آسم برونشیتی ، اسپاسم برونش ، هیپوگلیسمی ، اسیدوز متابولیک ، براریکاردی سینوسی ، انسداد جزئی قلب تجویز کرد . درمورد بیماران که دچار نارسائی احتقانی قلب هستند این دارو بایستی با دقت فراوان و فقط هنگامی تجویز شود که کاملاً "دیژیتالیزه باشند .

این دارو ممکن است علائم هیپرتیروئیدسم را بپوشاند ولی با آزمونهای تیروئیدی تداخلی ندارد . در بیماران مبتلی به دیابت قندی نیز ممکن است بعضی از علائم هیپوگلیسمی را بپوشاند و در عین حال اثرات عوامل هیپوگلیسمی را تشدید کند ، این دارو نباید در زمان حاملگی یا شیردادن تجویز شود اثرات پروپرانولول بوسیله ترکیبات تحریک کننده بتا نظیر ایزوپرونالین کاهش پیدا میکند و اثرات ضد فشار خون آن بوسیله ترکیبات تحریک کننده آلفا نظیر نور آدرنالین و یا ترکیباتی با خاصیت تحریک کنندگی توامان - آلفا و بتا (مثل آدرنالین) ممکن است بطور خطرناکی معکوس شود و اثرات انقباض عروق محیطی آن افزایش یابد . همچنین عوامل مسدود کننده عصبی آدرانژیک نظیر گوانتیدین ، بتانیدین ، زررپین و نیز تاءثیرات ضد فشار خون دیورتیکها ، اثرات آنرا تشدید میکند . گفته شده که آسیائیهها بیش از اروپائیهها به اثرات مسدود کننده ی بتا آدرانژیک حساس هستند . مصرف این دارو بایستی یکباره قطع شود بلکه به آسانی و همراه با استراحت بیمار باید باشد .

"تاثیر پروپرانولول در اسکیر و فرنی مزمن *

گزارشی از بیماران که تحت درمان با داروهای روانگردان (نورولپتیک) قرار داشته اند :

بوسیله ی یک طرح دابل بلایند تاءثیر پروپرانولول به میزان ۱۲۸۰ تا ۱۹۲۰ میلیگرم در روز بر دوازده بیمار مبتلی به اسکیزوفرنی مزمن - که علیرغم تداوی حفاظتی با

* این پژوهش توسط Lindstorm (روانپزشک) و Persson (روانشناس) صورت گرفته است ، (۹) .

دو زن بیمار با موافقت قبلی در این تحقیق شرکت کردند این بیماران از حداقل سه ماه پیش از شروع تحقیق بستری بوده‌اند و مصرف داروهای روانگردان بهبود بسیار مختصری در آنان حاصل کرده بود "سن متوسط آنان ۲۸/۱ سال" و از ۲۰ تا ۳۹ سال بودند. زمان اولین مراجعه‌ی آنان به بیمارستان روانی تا شروع این تحقیق "بطور متوسط ۹/۴ سال" و بین ۵ تا ۱۶ سال بود. همگی آنها به تائید دو روانپزشک مستقل از هم، در طبقه‌ی اسکیزوفرنیا قرار داشتند. شش تن از آنان هیپرنیک، دوتن کاتاتونیک و چهار نفر غیر قابل افتراق تشخیص داده شده بودند. همگی از سلامت بدنی خوبی برخوردار بودند. پیش از شروع به مصرف پروپرانولول از همه‌ی آنان بعمل آمد تا نااهنجاریهای قلبی نداشته باشند.

ب طرح: کلیه‌ی بیماران از پیش از این آزمایش تحت مداوای گوناگون با داروهای روانگردان قرار گرفته بودند. از حداقل دو ماه پیش از شروع این تحقیق، بجای داروهای سابق بیماران، از ۲۰ تا ۶۰ میلیگرم فلوپنتیکسول دی کانبیت استفاده شد که هر دو هفته یکبار بصورت داخل عضله بی آنان تزریق میشد. بجزیک بیمار که هیچ داروی روانگردان مصرف ننمود. در سراسر دوران این آزمایش میزان دارو برای هر بیمار ثابت ماند. در موارد ضروری بمنظور کنترل اثرات جنبی داروها، به بعضی از بیماران "بسی پریدن" داده شد.

در مرحله‌ی شروع درمان در این تحقیق، افزایش داروی مورد نظر برحسب یک برنامه استاندارد و بترتیب زیر صورت گرفت: روز اول درد و نوبت هر نوبت ۴۰ میلیگرم، روز دوم در سه نوبت، هر نوبت ۴۰ میلیگرم، روز سوم چهار نوبت ۴۰ میلیگرمی، روزهای چهارم و پنجم هر روز ۸۰ میلیگرم افزایش، در روزهای ششم و هفتم ۱۶۰ میلیگرم و در هریک از روز بعد ۳۶۰ میلیگرم به میزان روز قبل از آن اضافه شد تا در روز یازدهم به میزان ۱۹۲۰ میلیگرم رسید.

هر روز فشار خون و نبض بیماران در دو وضعیت ایستاده و خوابیده اندازه گیری میشد. هرگاه فشار خون یک بیمار سرعت پایین می‌آمد یا خود بیمار اظهار ناراحتی

یک داروی روانگردان هنوز علائم روانی را داشتند. مورد مطالعه قرار گرفت. با کاربرد یک مقیاس جامع رتبه بندی پسیکوپاتولوژیک * مشاهده گردیده که مصرف دو هفته بی داروی مورد نظر، در بهبود بیماران پیشرفتهایی حاصل کرد (در مقایسه با شش بیمار که دارو نما (پلاسیبو) مصرف کرده بودند)، در عین حال وضع سه بیمار تغییری نکرد و وضع سه بیمار بدتر شد. تحت تأثیر این دارو، نمره کلی علامت بیماری برای مجموع آزمودنیها بطرز معنی داری پایین آمد. داده‌های حاضر حاکی از آن است که در بعضی اسکیزوفرنیا که داروهای روانگردان مصرف میکنند مقادیر زیاد پروپرانولول دارای اثرات ضد پسیکوتیک است. پسیکوتیک است.

سالهاستکه عوامل مسدود کننده‌ی بنا آدرنرژیک در اختلالات روانپزشکی گوناگون بکار برده میشود. ابتدا اثر ضد اضطرابی عوامل مزبور مشاهده گردید، این اثر ضد اضطرابی مخصوصاً "در مواردی مشاهده شد که دستگاہ سمپاتیک خودکار دچار پرکاری شده بود (۱۲)، (۱۳)، (۱۵). اما تأثیر مثبت سدکننده‌های مزبور، مخصوصاً "پروپرانولول، در پسیکوزها در صورتی که مقادیر فراوان از آنها مصرف شوند نیز مشاهده شده است و اول بار توسط آتزمون و بلوم (۱۹۷۰) (۲) در مورد یک بیمار که هم پسیکوز و هم پورفیریای حاد داشت تجربه شد. گزارشهایی چند بفع تأثیر مطلوب این دارو بر پسیکوزهای مختلف منجمله اسکیزوفرنی داده شده است، لیکن شمار پژوهشهای کنترل شده در این باره هنوز بسیار ناچیز است، (۱۷).

در پژوهش حاضر دوازده بیمار مبتلی به اسکیزوفرنی مزمن شرکت داده شدند که در هیچیک از آنان علیرغم استفاده از داروهای روانگردان - علائم بیماری حذف نشده بود. هدف از این تحقیق جستجوی احتمال تقویت کنندگی پروپرانولول برای اثرات ضد پسیکوزی تداویهای حفاظتی با داروهای روانگردان بود.

روش تحقیق

الف - بیماران: تحقیق حاضر در واحد پژوهشهای روانپزشکی و با همکاری افراد کارآموده انجام شد. ده مرد و

۱۱. بیربط‌گویی
۱۲. پرش افکار
۱۳. تکرر رفتار حرکتی
۱۴. گیجی
۱۵. توجه افراطی بخود
۱۶. بی‌تناسبی عاطفی
۱۷. سد فکری
۱۸. تحجر حرکتی کلامی
۱۹. برانگیختگی حرکتی

درجه بندی متغیرها دوبار در هفته و بوسیله مصاحبه یکی از مولفان (که از جریان درمان و نبض و فشار خون بیمار بی اطلاع بود) انجام میشد. پایایی درجه بندیها، پیش از شروع تحقیق صورت گرفت و با روش لوبید و وایت هد معادل $90/2\%$ بود.

نتایج

درجه بندی خصوصیات روانی در خلال درمان، در چهار نوبت و برترتیب در دوره‌های درمان با پروپرانولول و دارو نما صورت گرفت. بمنظور ارزیابی احتمال برتری هریک از دو مداوا، تفاوت درجه بندی کلی پلاسیبو منهای پروپرانولول نیز در مورد هر خصیصه و علامت محاسبه شد. اگر خصیصه‌ها بصورت جداگانه مورد بررسی قرار گیرد، هیچیک از دو مداوا تاثیر معنی داری نداشته است - بجز در "اغتشاش فکری". لیکن پروپرانولول نسبت به دارو نما تاثیر مطلوب تری داشته است ($P = 0/05$ در T-Test)، اما وقتی همه‌ی خصیصه‌ها بر روی هم ملحوظ شود، تاثیر پروپرانولول به وضوح بیشتر است ($P = 0/01$).

تفاوت کلی نمرات مقیاس CPRS درد و شیوه‌ی مداوا برای هر بیمار در شکل ۱ آمده است. داده‌ها نشان میدهد که شش بیمار در خلال درمان با پروپرانولول علائم پسیکوتیک کمتری نشان داده‌اند. درحالی‌که سه بیمار علائم بیشتری نشان دادند و سه بیمار تغییری نکردند.

تاثیر دارو بر نبض و فشار خون: چنانکه انتظار میرفت در خلال درمان با پروپرانولول، کاهش معنی داری در هر دو متغیر مزبور حاصل شد ($P = 0/01$). در خلال درمان با پروپرانولول تغییر غیر معنی داری در فشار خون

میکرد میزان دارو تغییر داده میشد. این امر در مورد سه بیمار پیش‌آمد که برای آنان حداکثر میزان دارو به ۱۲۸۰ میلی‌گرم در روز تقلیل یافت.

حداکثر میزان دارو بمدت دو هفته ادامه پیدا میکرد تا اینکه بمرحله تحقیق دابل بلایند میرسد و سپس متد دابل بلایند بمدت دو هفته با پروپرانولول و دو هفته با دارونما (پلاسیبو) اجرا شد. وقتی بیمار هریک از دو هفته را تمام میکرد، بمدت ده روز پروپرانولول را با کاهش و افزایش متناسب، مصرف مینمود. البته این دوره‌ی ده روزه در محاسبه‌ی تفاوت‌های حاصله از دو دوره درمانی منظور نشد. هم داروی مورد نظر و هم پلاسیبو بصورت قرصهای یکسان و متشابه هر هفته از داروخانه بیمارستان تحویل میشد. ترتیب شرکت بیماران در طرح دابل بلایند بصورت تصادفی انتخاب شد. نبض و فشار خون (ایستاده و خوابیده) بیماران هر روز در ساعت ده صبح، پس از ده دقیقه استراحت در تحت گرفته میشد. اولین نوبت مصرف دارو ساعت ۸ صبح هرروز بود.

تغییرات وضع پسیکوتیک بیماران بوسیله مقیاس مدرج CPRS (آزبرگ و دیگران، سال ۱۹۷۸) اندازه‌گیری میشد. مجموعه‌ی نوزده خصوصیت مربوط به علائم اسکیزوفرنی در این تحقیق ملاک قرار گرفت هریک از خصوصیات بین صفر (فقدان علامت) تا ۳ (شدیدترین وضع علامت) به هفت درجه تقسیم شد، باین شکل صفر، $\frac{1}{4}$ ، ۱، $\frac{1}{2}$ ، ۱، $\frac{3}{4}$ ، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷، ۱۸، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸، ۲۹، ۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴، ۳۵، ۳۶، ۳۷، ۳۸، ۳۹، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۴۵، ۴۶، ۴۷، ۴۸، ۴۹، ۵۰، ۵۱، ۵۲، ۵۳، ۵۴، ۵۵، ۵۶، ۵۷، ۵۸، ۵۹، ۶۰، ۶۱، ۶۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵، ۶۶، ۶۷، ۶۸، ۶۹، ۷۰، ۷۱، ۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۵، ۷۶، ۷۷، ۷۸، ۷۹، ۸۰، ۸۱، ۸۲، ۸۳، ۸۴، ۸۵، ۸۶، ۸۷، ۸۸، ۸۹، ۹۰، ۹۱، ۹۲، ۹۳، ۹۴، ۹۵، ۹۶، ۹۷، ۹۸، ۹۹، ۱۰۰، ۱۰۱، ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۰۴، ۱۰۵، ۱۰۶، ۱۰۷، ۱۰۸، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۱، ۱۱۲، ۱۱۳، ۱۱۴، ۱۱۵، ۱۱۶، ۱۱۷، ۱۱۸، ۱۱۹، ۱۲۰، ۱۲۱، ۱۲۲، ۱۲۳، ۱۲۴، ۱۲۵، ۱۲۶، ۱۲۷، ۱۲۸، ۱۲۹، ۱۳۰، ۱۳۱، ۱۳۲، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۳۵، ۱۳۶، ۱۳۷، ۱۳۸، ۱۳۹، ۱۴۰، ۱۴۱، ۱۴۲، ۱۴۳، ۱۴۴، ۱۴۵، ۱۴۶، ۱۴۷، ۱۴۸، ۱۴۹، ۱۵۰، ۱۵۱، ۱۵۲، ۱۵۳، ۱۵۴، ۱۵۵، ۱۵۶، ۱۵۷، ۱۵۸، ۱۵۹، ۱۶۰، ۱۶۱، ۱۶۲، ۱۶۳، ۱۶۴، ۱۶۵، ۱۶۶، ۱۶۷، ۱۶۸، ۱۶۹، ۱۷۰، ۱۷۱، ۱۷۲، ۱۷۳، ۱۷۴، ۱۷۵، ۱۷۶، ۱۷۷، ۱۷۸، ۱۷۹، ۱۸۰، ۱۸۱، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۸۴، ۱۸۵، ۱۸۶، ۱۸۷، ۱۸۸، ۱۸۹، ۱۹۰، ۱۹۱، ۱۹۲، ۱۹۳، ۱۹۴، ۱۹۵، ۱۹۶، ۱۹۷، ۱۹۸، ۱۹۹، ۲۰۰، ۲۰۱، ۲۰۲، ۲۰۳، ۲۰۴، ۲۰۵، ۲۰۶، ۲۰۷، ۲۰۸، ۲۰۹، ۲۱۰، ۲۱۱، ۲۱۲، ۲۱۳، ۲۱۴، ۲۱۵، ۲۱۶، ۲۱۷، ۲۱۸، ۲۱۹، ۲۲۰، ۲۲۱، ۲۲۲، ۲۲۳، ۲۲۴، ۲۲۵، ۲۲۶، ۲۲۷، ۲۲۸، ۲۲۹، ۲۳۰، ۲۳۱، ۲۳۲، ۲۳۳، ۲۳۴، ۲۳۵، ۲۳۶، ۲۳۷، ۲۳۸، ۲۳۹، ۲۴۰، ۲۴۱، ۲۴۲، ۲۴۳، ۲۴۴، ۲۴۵، ۲۴۶، ۲۴۷، ۲۴۸، ۲۴۹، ۲۵۰، ۲۵۱، ۲۵۲، ۲۵۳، ۲۵۴، ۲۵۵، ۲۵۶، ۲۵۷، ۲۵۸، ۲۵۹، ۲۶۰، ۲۶۱، ۲۶۲، ۲۶۳، ۲۶۴، ۲۶۵، ۲۶۶، ۲۶۷، ۲۶۸، ۲۶۹، ۲۷۰، ۲۷۱، ۲۷۲، ۲۷۳، ۲۷۴، ۲۷۵، ۲۷۶، ۲۷۷، ۲۷۸، ۲۷۹، ۲۸۰، ۲۸۱، ۲۸۲، ۲۸۳، ۲۸۴، ۲۸۵، ۲۸۶، ۲۸۷، ۲۸۸، ۲۸۹، ۲۹۰، ۲۹۱، ۲۹۲، ۲۹۳، ۲۹۴، ۲۹۵، ۲۹۶، ۲۹۷، ۲۹۸، ۲۹۹، ۳۰۰، ۳۰۱، ۳۰۲، ۳۰۳، ۳۰۴، ۳۰۵، ۳۰۶، ۳۰۷، ۳۰۸، ۳۰۹، ۳۱۰، ۳۱۱، ۳۱۲، ۳۱۳، ۳۱۴، ۳۱۵، ۳۱۶، ۳۱۷، ۳۱۸، ۳۱۹، ۳۲۰، ۳۲۱، ۳۲۲، ۳۲۳، ۳۲۴، ۳۲۵، ۳۲۶، ۳۲۷، ۳۲۸، ۳۲۹، ۳۳۰، ۳۳۱، ۳۳۲، ۳۳۳، ۳۳۴، ۳۳۵، ۳۳۶، ۳۳۷، ۳۳۸، ۳۳۹، ۳۴۰، ۳۴۱، ۳۴۲، ۳۴۳، ۳۴۴، ۳۴۵، ۳۴۶، ۳۴۷، ۳۴۸، ۳۴۹، ۳۵۰، ۳۵۱، ۳۵۲، ۳۵۳، ۳۵۴، ۳۵۵، ۳۵۶، ۳۵۷، ۳۵۸، ۳۵۹، ۳۶۰، ۳۶۱، ۳۶۲، ۳۶۳، ۳۶۴، ۳۶۵، ۳۶۶، ۳۶۷، ۳۶۸، ۳۶۹، ۳۷۰، ۳۷۱، ۳۷۲، ۳۷۳، ۳۷۴، ۳۷۵، ۳۷۶، ۳۷۷، ۳۷۸، ۳۷۹، ۳۸۰، ۳۸۱، ۳۸۲، ۳۸۳، ۳۸۴، ۳۸۵، ۳۸۶، ۳۸۷، ۳۸۸، ۳۸۹، ۳۹۰، ۳۹۱، ۳۹۲، ۳۹۳، ۳۹۴، ۳۹۵، ۳۹۶، ۳۹۷، ۳۹۸، ۳۹۹، ۴۰۰، ۴۰۱، ۴۰۲، ۴۰۳، ۴۰۴، ۴۰۵، ۴۰۶، ۴۰۷، ۴۰۸، ۴۰۹، ۴۱۰، ۴۱۱، ۴۱۲، ۴۱۳، ۴۱۴، ۴۱۵، ۴۱۶، ۴۱۷، ۴۱۸، ۴۱۹، ۴۲۰، ۴۲۱، ۴۲۲، ۴۲۳، ۴۲۴، ۴۲۵، ۴۲۶، ۴۲۷، ۴۲۸، ۴۲۹، ۴۳۰، ۴۳۱، ۴۳۲، ۴۳۳، ۴۳۴، ۴۳۵، ۴۳۶، ۴۳۷، ۴۳۸، ۴۳۹، ۴۴۰، ۴۴۱، ۴۴۲، ۴۴۳، ۴۴۴، ۴۴۵، ۴۴۶، ۴۴۷، ۴۴۸، ۴۴۹، ۴۵۰، ۴۵۱، ۴۵۲، ۴۵۳، ۴۵۴، ۴۵۵، ۴۵۶، ۴۵۷، ۴۵۸، ۴۵۹، ۴۶۰، ۴۶۱، ۴۶۲، ۴۶۳، ۴۶۴، ۴۶۵، ۴۶۶، ۴۶۷، ۴۶۸، ۴۶۹، ۴۷۰، ۴۷۱، ۴۷۲، ۴۷۳، ۴۷۴، ۴۷۵، ۴۷۶، ۴۷۷، ۴۷۸، ۴۷۹، ۴۸۰، ۴۸۱، ۴۸۲، ۴۸۳، ۴۸۴، ۴۸۵، ۴۸۶، ۴۸۷، ۴۸۸، ۴۸۹، ۴۹۰، ۴۹۱، ۴۹۲، ۴۹۳، ۴۹۴، ۴۹۵، ۴۹۶، ۴۹۷، ۴۹۸، ۴۹۹، ۵۰۰، ۵۰۱، ۵۰۲، ۵۰۳، ۵۰۴، ۵۰۵، ۵۰۶، ۵۰۷، ۵۰۸، ۵۰۹، ۵۱۰، ۵۱۱، ۵۱۲، ۵۱۳، ۵۱۴، ۵۱۵، ۵۱۶، ۵۱۷، ۵۱۸، ۵۱۹، ۵۲۰، ۵۲۱، ۵۲۲، ۵۲۳، ۵۲۴، ۵۲۵، ۵۲۶، ۵۲۷، ۵۲۸، ۵۲۹، ۵۳۰، ۵۳۱، ۵۳۲، ۵۳۳، ۵۳۴، ۵۳۵، ۵۳۶، ۵۳۷، ۵۳۸، ۵۳۹، ۵۴۰، ۵۴۱، ۵۴۲، ۵۴۳، ۵۴۴، ۵۴۵، ۵۴۶، ۵۴۷، ۵۴۸، ۵۴۹، ۵۵۰، ۵۵۱، ۵۵۲، ۵۵۳، ۵۵۴، ۵۵۵، ۵۵۶، ۵۵۷، ۵۵۸، ۵۵۹، ۵۶۰، ۵۶۱، ۵۶۲، ۵۶۳، ۵۶۴، ۵۶۵، ۵۶۶، ۵۶۷، ۵۶۸، ۵۶۹، ۵۷۰، ۵۷۱، ۵۷۲، ۵۷۳، ۵۷۴، ۵۷۵، ۵۷۶، ۵۷۷، ۵۷۸، ۵۷۹، ۵۸۰، ۵۸۱، ۵۸۲، ۵۸۳، ۵۸۴، ۵۸۵، ۵۸۶، ۵۸۷، ۵۸۸، ۵۸۹، ۵۹۰، ۵۹۱، ۵۹۲، ۵۹۳، ۵۹۴، ۵۹۵، ۵۹۶، ۵۹۷، ۵۹۸، ۵۹۹، ۶۰۰، ۶۰۱، ۶۰۲، ۶۰۳، ۶۰۴، ۶۰۵، ۶۰۶، ۶۰۷، ۶۰۸، ۶۰۹، ۶۱۰، ۶۱۱، ۶۱۲، ۶۱۳، ۶۱۴، ۶۱۵، ۶۱۶، ۶۱۷، ۶۱۸، ۶۱۹، ۶۲۰، ۶۲۱، ۶۲۲، ۶۲۳، ۶۲۴، ۶۲۵، ۶۲۶، ۶۲۷، ۶۲۸، ۶۲۹، ۶۳۰، ۶۳۱، ۶۳۲، ۶۳۳، ۶۳۴، ۶۳۵، ۶۳۶، ۶۳۷، ۶۳۸، ۶۳۹، ۶۴۰، ۶۴۱، ۶۴۲، ۶۴۳، ۶۴۴، ۶۴۵، ۶۴۶، ۶۴۷، ۶۴۸، ۶۴۹، ۶۵۰، ۶۵۱، ۶۵۲، ۶۵۳، ۶۵۴، ۶۵۵، ۶۵۶، ۶۵۷، ۶۵۸، ۶۵۹، ۶۶۰، ۶۶۱، ۶۶۲، ۶۶۳، ۶۶۴، ۶۶۵، ۶۶۶، ۶۶۷، ۶۶۸، ۶۶۹، ۶۷۰، ۶۷۱، ۶۷۲، ۶۷۳، ۶۷۴، ۶۷۵، ۶۷۶، ۶۷۷، ۶۷۸، ۶۷۹، ۶۸۰، ۶۸۱، ۶۸۲، ۶۸۳، ۶۸۴، ۶۸۵، ۶۸۶، ۶۸۷، ۶۸۸، ۶۸۹، ۶۹۰، ۶۹۱، ۶۹۲، ۶۹۳، ۶۹۴، ۶۹۵، ۶۹۶، ۶۹۷، ۶۹۸، ۶۹۹، ۷۰۰، ۷۰۱، ۷۰۲، ۷۰۳، ۷۰۴، ۷۰۵، ۷۰۶، ۷۰۷، ۷۰۸، ۷۰۹، ۷۱۰، ۷۱۱، ۷۱۲، ۷۱۳، ۷۱۴، ۷۱۵، ۷۱۶، ۷۱۷، ۷۱۸، ۷۱۹، ۷۲۰، ۷۲۱، ۷۲۲، ۷۲۳، ۷۲۴، ۷۲۵، ۷۲۶، ۷۲۷، ۷۲۸، ۷۲۹، ۷۳۰، ۷۳۱، ۷۳۲، ۷۳۳، ۷۳۴، ۷۳۵، ۷۳۶، ۷۳۷، ۷۳۸، ۷۳۹، ۷۴۰، ۷۴۱، ۷۴۲، ۷۴۳، ۷۴۴، ۷۴۵، ۷۴۶، ۷۴۷، ۷۴۸، ۷۴۹، ۷۵۰، ۷۵۱، ۷۵۲، ۷۵۳، ۷۵۴، ۷۵۵، ۷۵۶، ۷۵۷، ۷۵۸، ۷۵۹، ۷۶۰، ۷۶۱، ۷۶۲، ۷۶۳، ۷۶۴، ۷۶۵، ۷۶۶، ۷۶۷، ۷۶۸، ۷۶۹، ۷۷۰، ۷۷۱، ۷۷۲، ۷۷۳، ۷۷۴، ۷۷۵، ۷۷۶، ۷۷۷، ۷۷۸، ۷۷۹، ۷۸۰، ۷۸۱، ۷۸۲، ۷۸۳، ۷۸۴، ۷۸۵، ۷۸۶، ۷۸۷، ۷۸۸، ۷۸۹، ۷۹۰، ۷۹۱، ۷۹۲، ۷۹۳، ۷۹۴، ۷۹۵، ۷۹۶، ۷۹۷، ۷۹۸، ۷۹۹، ۸۰۰، ۸۰۱، ۸۰۲، ۸۰۳، ۸۰۴، ۸۰۵، ۸۰۶، ۸۰۷، ۸۰۸، ۸۰۹، ۸۱۰، ۸۱۱، ۸۱۲، ۸۱۳، ۸۱۴، ۸۱۵، ۸۱۶، ۸۱۷، ۸۱۸، ۸۱۹، ۸۲۰، ۸۲۱، ۸۲۲، ۸۲۳، ۸۲۴، ۸۲۵، ۸۲۶، ۸۲۷، ۸۲۸، ۸۲۹، ۸۳۰، ۸۳۱، ۸۳۲، ۸۳۳، ۸۳۴، ۸۳۵، ۸۳۶، ۸۳۷، ۸۳۸، ۸۳۹، ۸۴۰، ۸۴۱، ۸۴۲، ۸۴۳، ۸۴۴، ۸۴۵، ۸۴۶، ۸۴۷، ۸۴۸، ۸۴۹، ۸۵۰، ۸۵۱، ۸۵۲، ۸۵۳، ۸۵۴، ۸۵۵، ۸۵۶، ۸۵۷، ۸۵۸، ۸۵۹، ۸۶۰، ۸۶۱، ۸۶۲، ۸۶۳، ۸۶۴، ۸۶۵، ۸۶۶، ۸۶۷، ۸۶۸، ۸۶۹، ۸۷۰، ۸۷۱، ۸۷۲، ۸۷۳، ۸۷۴، ۸۷۵، ۸۷۶، ۸۷۷، ۸۷۸، ۸۷۹، ۸۸۰، ۸۸۱، ۸۸۲، ۸۸۳، ۸۸۴، ۸۸۵، ۸۸۶، ۸۸۷، ۸۸۸، ۸۸۹، ۸۹۰، ۸۹۱، ۸۹۲، ۸۹۳، ۸۹۴، ۸۹۵، ۸۹۶، ۸۹۷، ۸۹۸، ۸۹۹، ۹۰۰، ۹۰۱، ۹۰۲، ۹۰۳، ۹۰۴، ۹۰۵، ۹۰۶، ۹۰۷، ۹۰۸، ۹۰۹، ۹۱۰، ۹۱۱، ۹۱۲، ۹۱۳، ۹۱۴، ۹۱۵، ۹۱۶، ۹۱۷، ۹۱۸، ۹۱۹، ۹۲۰، ۹۲۱، ۹۲۲، ۹۲۳، ۹۲۴، ۹۲۵، ۹۲۶، ۹۲۷، ۹۲۸، ۹۲۹، ۹۳۰، ۹۳۱، ۹۳۲، ۹۳۳، ۹۳۴، ۹۳۵، ۹۳۶، ۹۳۷، ۹۳۸، ۹۳۹، ۹۴۰، ۹۴۱، ۹۴۲، ۹۴۳، ۹۴۴، ۹۴۵، ۹۴۶، ۹۴۷، ۹۴۸، ۹۴۹، ۹۵۰، ۹۵۱، ۹۵۲، ۹۵۳، ۹۵۴، ۹۵۵، ۹۵۶، ۹۵۷، ۹۵۸، ۹۵۹، ۹۶۰، ۹۶۱، ۹۶۲، ۹۶۳، ۹۶۴، ۹۶۵، ۹۶۶، ۹۶۷، ۹۶۸، ۹۶۹، ۹۷۰، ۹۷۱، ۹۷۲، ۹۷۳، ۹۷۴، ۹۷۵، ۹۷۶، ۹۷۷، ۹۷۸، ۹۷۹، ۹۸۰، ۹۸۱، ۹۸۲، ۹۸۳، ۹۸۴، ۹۸۵، ۹۸۶، ۹۸۷، ۹۸۸، ۹۸۹، ۹۹۰، ۹۹۱، ۹۹۲، ۹۹۳، ۹۹۴، ۹۹۵، ۹۹۶، ۹۹۷، ۹۹۸، ۹۹۹، ۱۰۰۰.

الف: متغیرهای گزارش شده:

۱. درد خیالی

۲. هذیان

۳. اغتشاش فکر

۴. خستگی شدید

۵. توهم

ب: متغیرهای مشاهده شده:

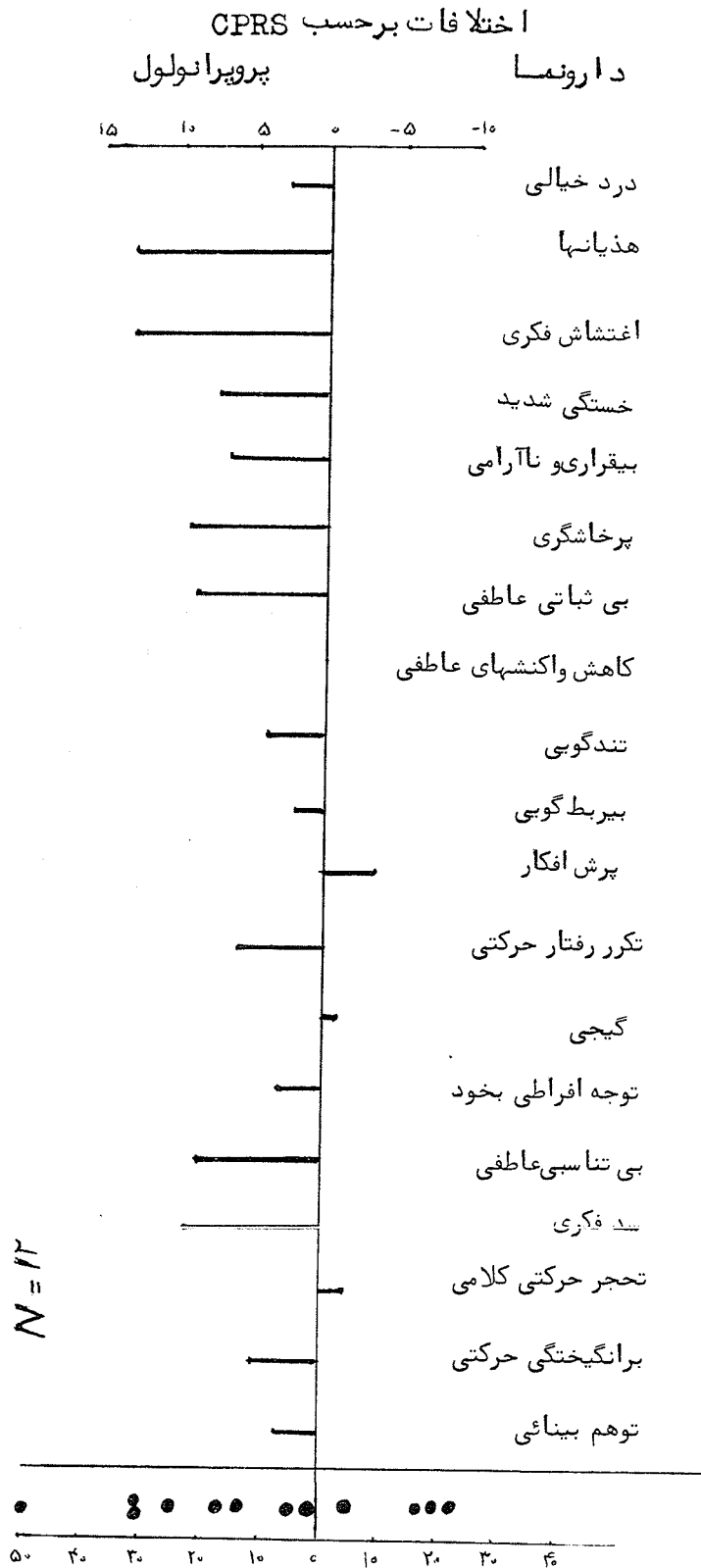
۶. بیقراری و ناآرامی

۷. پرخاشگری

۸. بی‌ثباتی عاطفی

۹. کاهش واکنشهای عاطفی

۱۰. تندگوئی



اختلافات فردی برحسب نمرات کلی CPRS برای همه ی خصیصه ها

شکل ۱- مجموع اختلافات فردی در تداوی با پروپرانولول و تداوی با دارونما بملاحظه نمرات نوزده خصیصه در مقیاس جامع رتبه بندی دردشناسی روانی (CPRS). نمایش اختلافات فردی بلحاظ نمره های کلی برای مجموعه ی خصیصه ها بروی هم در سمت چپ مشاهده می شود. این داده ها مبتنی بر چهار بار رتبه بندی در خلال هر دوره درمان است. در این تحقیق نهایت نظری اختلاف برای هر خصیصه ۱۴۴ بود.

Downloaded from tumj.tums.ac.ir at 17:59 IRDT on Sunday June 16th 2019

هفته ادامه پیدا کرد. با این ملاحظات، کاربرد رژیم دارویی دابل بلایند موجب تخفیف پسروری وضع عده‌ی معدودی از بیماران گردید و تفاوت معنی‌داری حاصل شد. بوسیله‌ی مجموعی داروهای روانگردان مستمرا" مقادیر مکفی از داروی مورد نظر تهیه و مصرف شده بود، از آنجایی که این مداوای مفصل در کنترل علائم اسکیزوفرنی بکلی عاری از کارآیی بود، ناچار جستجو و بررسی احتمال‌تأثیر ضد پسیکوزی داروی افزوده‌شده مطرح میشد. در شش بیمار از دوازده بیمار پیشرفتهایی حاصل شد، بنابراین ممکن است پروپرانولول فقط تأثیر ضد پسیکوزی داروهای روانگردان را تهیه دیده باشد. لیکن این امکان نیز هست که این دارو و داروهای روانگردان دارای مکانیسمهای ضد پسیکوزی متفاوتی باشند، این نظریه توسط هنس (۱۹۷۸) (۷) و شپارد (۱۹۷۹) (۱۱) نیز مطرح شده است. پروپرانولول برخلاف داروهای روانگردان موجب انسدادگیرنده‌های دوپامین

نگشته (تیلور و لورتی ۱۹۶۸) و هیچ تأثیری بر سطح پلاسمای پرولاکتین ندارد، (شپارد، ۱۹۷۹، الیزر و همکاران ۱۹۷۸) این واقعیت‌ها به فرضیه بی‌میدان می‌دهد که برای پروپرانولول اثراتی در انسداد مرکزی کنشهای گیرنده‌های سروتونین مترتب دانست، (هنس و همکاران، ۱۹۷۸).

در بعضی تحقیقاتی که با پروپرانولول بروی پسیکوزها صورت گرفته، پیشرفت و بهبود سریع علائم مشاهده شده است. بعضی بیماران، خود اظهار داشته‌اند که در همان اولین روزهای نخستین مصرف این دارو بهبود پدید آمده و گاه نیز دوازده تا ۲۴ ساعت پس از قطع دارو، پسیکوز مضمحل شده است (اتزمون و همکاران، ۱۹۷۲، یورک استون و دیگران، ۱۹۷۶) فقط دو هفته مصرف این دارو و پلاسیبو کفایت کرد که اختلاف میان این دو (لحاظ مجموعی علائم) نمایان شود، با این حال معلوم نیست که اگر مدت مداوا بیشتر ادامه پیدا کند چه تغییری حاصل میشود. در سال ۱۹۷۷ یورک استون و همکاران متعاقب یک تحقیق کنترل شده، گزارش کردند که داروی مورد بحث یک اثر بطنی و کند بر اسکیزوفرنی مزمین دارد و اختلاف آن با پلاسیبو تا هفته‌ی هیجدهم نمایان نشده است لیکن تأثیرات حاصله تا بعد از دوازده هفته نیز ادامه داشته است. در پژوهش یورک استون مقادیر روزانه‌ی دارو کم بوده (روزانه حدود ۵۰۰ میلی‌گرم) و با

وضعیت خوابیده یا ایستاده حاصل میشد لیکن بجز یک بیمار، کسی از این بابت اظهار ناراحتی و نارضایی نکرد.

اثرات جنبی

با وجود آنکه مقادیر مختلف دارو بخوبی تحمل شد و اثرات جنبی بسیار کم بود همین اثرات نیز در مرحله اصلی تحقیق و بر اثر افزایش سریع دارو بود. در دو بیمار افت فشارخون همراه با زرد رنگی وضع مختصر و در یک بیمار عدم تعادل ایجاد شد. این اثرات جنبی همراه با کاهش مقادیر فزاینده دارو از بین رفت. وضع خواب بیماران مرتباً ثابت میشد و در دو دوره درمان، از لحاظ وضع خواب هیچ اختلافی نبود. هیچ تأثیری بر شمارش گلبولهای سفید یا اعمال کبدی مشاهده نشد.

بحث

در یک تحقیق کنترل نشده توسط اتزمون و همکاران (۱۹۷۱) روزانه بین ۴۰۰ تا ۴۲۸۰ میلی‌گرم پروپرانولول به بیماران مبتلی به واکنشهای حاد مانیک دیرسیو و نیز بیماران اسکیزوفرن حاد و مزمین داده شد و در ۷۰٪ از بیماران علائم پسیکوز کاهش یافت (۳) کمی بعد یعنی در سال (۱۹۷۷) یورک استون و همکاران نیز گزارش کردند که در ۲۸ بیمار از ۵۵ بیمار، بر اثر مصرف مقادیر زیاد پروپرانولول، علائم بارز بیماری اسکیزوفرنی کاهش پیدا کرد (۱۷). در یک تحقیق کنترل شده با چهارده بیمار اسکیزوفرن (که سالها مصرف داروهای مختلف روانگردان تأثیری بحال آنها نبخشیده بود) مصرف روزانه کمتر از ۵۰۰ میلی‌گرم پروپرانولول در کاهش نمره‌های کلی اسکیزوفرنی موثرتر از مصرف پلاسیبو گردید. با این حال، بعضی پژوهشها حاکی از آن است که این دارو هیچ تأثیری بر علائم اسکیزوفرنی ندارد (گاردس، ۱۹۷۳ (۶)، ون زرسن، ۱۹۷۶ (۱۴)).

در نتیجه‌ی تحقیق کنترل شده‌ی حاضر پیشنهاد میشود که پروپرانولول بروی حدود ۵۰٪ از اسکیزوفرنهای مزمین تأثیر مطلوبی دارد، ولی این تحقیق دارای چند محدودیت و نقص است: اول، کوچک بودن گروه آزمایشی دوم اینکه بجز یکی از بیماران همگی آنها از درمان حفاظتی با داروهای روانگردان نیز استفاده میکردند و بالاخره اینکه دوره‌ی آزمایش فقط چهار

قاطعیت و اطمینان درباره خاصیت درمانی این دارو برای بیماریهای عصبی مخصوصاً " اسکیزوفرنی اظهار نظر نمود . لیکن شواهد موجود بسیار امید بخش و قابل تعقیب است . شایسته است که در ایران نیز در این باره تحقیقاتی صورت بگیرد .

کندی افزایش یافته است .
گرچه یافته های مانوید بخش است لیکن بایستی تحقیقات کنترل شده ی دیگری نیز انجام شود تا بتوان در باره اثرات ضد پسیکوزی پروپرانولول و سایر داروهای سد کننده ی بتا بطور قطع اظهار نظر نمود .

خلاصه بررسی

بسیاری از بیماران مبتلی به اسکیزوفرنی مزمن به تداویهای موجود پاسخ کاملاً " مطلوبی نمیدهند و مشکلات فردی - اجتماعی این بیماران همچنان باقی است . بنظر میرسد که دارویی بنام پروپرانولول که تا این اواخر در درمان بیماریهای قلبی موثر بوده است ، در محدوده درمان بیماریهای عصبی و روانی نیز اثرات بسیار قابل توجهی داشته باشد . در طی بررسی حاضر ، مهمترین تحقیقاتی که در خصوص اثرات درمانی این دارو در بیماریهای عصبی و مخصوصاً روانی صورت گرفته است بررسی شد . اگرچه هنوز نمیتوان با

تشکر

نویسندگان مقاله برخورد لازم میدانند که از جناب آقای دکتر شاپوری که در تهیه بخش فارکولوژی این مقاله همکاری نموده اند تشکر بنمایند .

References

- 1- Asberg, M., Montgomery, S.A., Perris, C., Schalling, D. & Sedvall, G. (1978) A Comprehensive Psychopathological rating: Acta Psychiatrica Scandinavia, Supplement 271, 1-62.
- 2- Atsmon, A. & Blum, I. (1970) Treatment of acute porphyria variegata with Propranolol. Lancet, i, 196-97.
- 3- Atsmon, A., Blum, I., Wijsenbeek, H., Maoz, B., Steiner, M. & Ziegelman, G. (1971). The short-term effects of adrenergic-blocking agents in a small group of psychotic patients. Psychiatria Neurologia Neurochirurgia, 79, 251-8.
- 4- Atsmon, A., Blum, I., Steiner, M., Latz, A., Wijsenbeek, H. (1972) Further studies with propranolol in psychotic patients. Psychopharmacologia (Berlin), 27, 249-54.
- 5- Elizure, A., Segal, Z., Yeret, A., Daridson, S. & Ben-David, M. (1978) Antipsychotic activity and mode of action of propranolol vs. neuroleptic drugs. Israel Journal of Medical Science 14(4), 493-4.

- 6- Gardos, G., Cole, J.O., Volicer, L., Orzack, M.H. & Cole Oliff, A. (1973) A dose-response study of propranolol in chronic schizophrenics. *Current Therapeutic Research*, 15, 314-23.
- 7- Hanssen, T., Heyden, T., Sundberg, I., Alfredsson, G., Nyback, H. & Wetterberg, L., (1978) Propranolol-behandling vid Schizofreni. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift*. 32, 393-400.
- 8- Laverty, R. & Taylor, K.M. (1968) Propranolol uptake into the central nervous system and the effect on rat behavior and amine metabolism. *J. of Pharmacy and pharmacology*, 20, 605-9.
- 9- Lindstorm, H.L. & Persson E. (1980) Propranolol in chronic schizophrenia: A controlled study in neuroleptic-treated patients, *Brit. J. Psychiat.*, 137, 126-130.
- 10- Lloyd, M.E. & Whitehead, J.S. (1976) Development and evaluation of behaviorally taught practice. In *Teaching Behavior Modification* (eds. S. Yen and R.W. McIntyre). Kalamazoo: Behaviordelia.
- 11- Sheppard, G.P. (1979) High-dose propranolol in schizophrenia, *Brit. J. Psychiat.*, 134, 470-76.
- 12- Turner, P., Granville-Grossman, K.L. & Smart, J.V. (1965) Effect of adrenergic receptor blockade on the tachycardia of thyrotoxicosis, *Lancet*, ii, 1316-8.
- 13- Turner & Lader, M.H. (1974) Response to propranolol and diazepam in somatic anxiety and psychic anxiety. *British Medical Journal*, ii, 15-16.
- 14- Van Zerssen, D. (1976) Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of psychoses. A report on 17 cases. *Advances in Clinical Pharmacology*, 12, 105-14.
- 15- Wheatly, D. (1969) Comparative effect of Propranolol and chlordiazepoxide in anxiety states. *Brit. J. Psychiat.*, 115, 1411-12.
- 16- Yorkstone, N.J., Zaki, S.A., Theman, J.F.A. & Havard, C.W.H. (1976) Propranolol to control schizophrenic symptoms: 55 Patients. *Advances in clinical pharmacology*, 12, 91-104.
- 17- Yorkstone, Gruzelier, J.H., Zaki, S.A., Hollander, D., Pitcher, D.R., Sergeant, H.G.S. (1977) Propranolol as an adjunct to the treatment of schizophrenia, *Lancet*, ii, 575, 78.