مجلهٔ دانشکدهٔ پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
سال دوازدهم ، شماره‌های ۱ و ۲ ، صفحه ۶۳

مقاله مروری

REVIEW ARTICLE

درمان بی‌تابی دارویی (Akathisia) با پروپرانولول

دکتر شکرالله عبداللهزاده*

خلاصه

بی‌تابی دارویی عارضه‌ای است که به فراوانی در درمان با فنوتیازین‌ها رخ می‌دهد اما بیشتر اوقات نادیده انگاشته می‌شود . روشهای درمانی زیادی به کار رفته است ولی هیچ کدام به طور کامل رضایتبخش نبوده است . از داروهای ضد پارکینسونی و آرامبخشهایی چون دیفن هیدرامین diphenhydramine) (یا benadryl ، دیازپام ، لورازپام استفاده شده است و در مواردی که این داروها موثر نبوده‌اند کاهش یا قطع فنوتیازین و به‌کارگیری زیر گروه دیگری از فنوتیازین‌ها توصیه شده است .

این نوشته درباره تاثیر پروپرانولول (وقفه دهندهٔ بتا) برای مهار بی‌تابی دارویی ناشی از مصرف داروهای آرامبخش قوی (نورولپتیک) در صورت عدم کارآیی داروهای دیگر ــ بحث می‌کند و نگارنده تاٴثیر آن را بر بیماران ایرانی می‌آزماید .

* استادیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مقدمه

تعریف . واژه بی‌تابی دارویی (اکاتیزیا = A-k'ath IZ-A') از ترکیب پیشوند a به معنای بی یا نه و ریشهٔ یونانی کاتیزیس (kathisis) به معنی نشستن ، و پسوند ia به معنای حالت است . حالتی از بی‌قراری حرکتی ، احساس ناآرامی درونی ، ناتوانی در نشستن یا آرمیدن و دراز کشیدن یا خوابیدن است که به آن کاتیسوفوبیا (kathisophobia) نیز گفته می‌شود (۱ و ۲) . واژهٔ بی‌تابی دارویی با تلفظهای انگلیسی acathisia و akithisia نیز آمده است و با نامهای اکاتیزیا پاراستتیکا (acathisia parasthetica) ، اکاتیزیا سیکاستنیکا (akathisia psychasthenica) و اکاتیزیا اسپاستیکا (acathisia spastica) نیز خوانده می‌شود (۳ و ۴) .

تاریخچه . اولین بار هازکووک (Haskovec) واژهٔ بی‌تابی دارویی را به معنای "ناتوانی در جایی نشستن" به کار برد . بینگ (Bing) از این واژه افزون بر معنای فوق برای حالتهای بی‌قراری خفیف ، نشست و برخاستهای اجباری که در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون (Parkinson-ism) که ناشی از انسفالیت همه‌گیر (epidemic encephalitis) در جنگ جهانی اول (۱۹۱۴-۱۹۱۸) رخ داد ، استفاده کرد . اما امروزه این واژه ، بیشتر برای حالت بی‌تابیی که در پی مصرف داروهای آرامبخش قوی به وجود می‌آید ، به کار می‌رود (۵ و ۶) .

هایس (Haase ۱۹۵۵) نخستین کسی بود که از واژه بی‌تابی دارویی برای نشان دادن حالتهای بی‌قراری و پرتکاپویی (hyperkinetic) در بیمارانی که فنو-تیازین یا رزرپین (reserpine) مصرف می‌کردند ، استفاده کرد (۳ و ۴) .

ساز و کار (مکانیسم) یا واکنش زهرشناختی . بی‌تابی دارویی و سایر واکنشهای زهرشناختی مانند بیماری پارکینسون در صورت مصرف دراز مدت و اختلالهای حرکتی دیررس (tardive dyskinesia) و نشانگان برون هرمی (extropyramidal syndrome) از عوارض پی-شناختی (نورولوژیک) داروهای آرامبخش قوی است . اگرچه گمان می‌رود علت آن انسداد گیرنده‌های دوپامینی در عقده‌های قاعده‌ای (basal ganglia) باشد ، ولی ساز و کار ایجاد چنین واکنشهایی هنوز ناشناخته مانده است (جدول ۱) (۷، ۸ و ۹) .

اشکال بالینی . بی‌تابی دارویی یکی از عوارض فراوان و ناراحت کنندهٔ درمان با آرامبخشهای قوی و آرامبخشهای بسیار قوی (high potency neuroleptic) بویژه با فنوتیازین‌های پیپرازین - piperazine pheno) (thiazines و بوتیروفنون‌ها (butyrophenones) است ؛ و گاه در پی مصرف داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (tricyclic anti depressant) نیز دیده می‌شود (۶) . شیوع آن در زنان دو برابر شیوع آن در مردان است و در ۷۲ روز اول درمان دارویی دیده می‌شود . بالاترین میزان شیوع آن بین سنین ۴۰ تا ۵۰ سالگی است . تاکنون سه گونهٔ خفیف ، متوسط و شدید این نشانگان توصیف شده است . در گونهٔ نخست ، نشانه‌ها (symptoms) غالباً" ذهنی و دربرگیرندهٔ ناراحتی و بی‌قراری درونی است که بیشتر در پاها احساس می‌شود ؛ در گونهٔ دوم آن افزون بر این شکوه ، بیمار لرزشهای شدید ، پرش و انقباضهای شدید شوک مانند در ماهیچه‌های کف پا دارد . بیمار پا به پا می‌کند ، در جای خود بی‌هدف قدم می‌زند و یا لنگان لنگان به این سو و آن سو ، یا جلو و عقب می‌رود .

در گونهٔ شدید این بیماری که به نام تاسی کینزیا (tasikinesia) معروف است (۱) ، بیمار در جایی بیش از چند دقیقه نمی‌تواند بنشیند ، احساس می‌کند اجبار به برخاستن و قدم زدن بی‌هدف دارد . بدون اینکه در این راه رفتن شکل حرکتی مشخصی داشته باشد ، از جای خود برمی‌خیزد ، بی‌قرار قدم می‌زند و دوباره سر جایش می‌نشیند . و این چرخه (cycle) حرکتی را مرتب تکرار می‌کند . بیمار در ماهیچه‌های اندامهای پایین (پاها) احساس ناراحتی و لرزش دارد که با قدم زدن تا اندازه‌ای آنها را تسکین می‌دهد . از همین روست که نمی‌تواند یک جا آرام بنشیند یا بایستد . (۱۰ و ۱۱) .

به طور مثال برای بیمار مذکر ۲۱ ساله ، پس از تشخیص نهایی بیماری روان پریشی و صرع ، داروهای کاربامازپین (carbamazepine) ۲۰۰ میلیگرم ، روزی سه قرص ، پرفنازین (perphenazine) ۸ میلیگرم ، روزی ۳ قرص و

جدول ۱. عوارض پی شناختی داروهای آرامبخش قوی (۱۴)

درمان	ساز و کار متصور پیشنهاد شده	زمان بیشترین احتمال خطر	خصوصیات بالینی	واکنش
درمانهای بسیاری می‌تواند موثر باشد. اثر داروهای ضد پارکینسونی تشخیص دهنده و درمانی هستند.*	شناخته نشده	روزهای ۱ تا ۵	سفتی (اسپاسم) ماهیچه‌های زبان ـ چهره که ممکن است شبیه علائم تشنج شود ولی هیستریـ یایی نیست.	اختلال توان ماهیچه‌ای حاد (دیستونی حاد)
داروهای ضد پارکینسونی کمک‌کننده است.	ستیزندگی (آنتاگونیسم) دوپامین	روزهای ۵ تا ۳۰	آهستگی حرکات بدن، سفتی ماهیچه‌ها، لرزشهای خودبخودی گوناگون در اندامها، چهرهٔ ماسک مانند و راه رفتن پارکینسونی	بیماری پارکینسون
کاهش مقدار دارو یا تغییر آن. داروهای ضد پارکینسونی با بنزودیازپین‌ها کمک‌کننده هستند (پروپرانولول ۲۰ تا ۱۲۰ میلیگرم در روز)+	شناخته نشده	روزهای ۵ تا ۶۰	بی‌قراری حرکتی که آشفتگی یا اضطراب نیست.	بی‌تابی دارویی
پیشگیری (مهم و قطعی است)، قطع دارو، درمان رضایتبخش نیست، ولی پروپرانولول گزارش شده در برخی موارد ممکن است موثر باشد.	فرضیه افزایش کارکردی دوپامین	ماهها یا سالها بعد از درمان با قطع ناگهانی دارو ممکن است بدتر شود	اختلالهای حرکتی دهانی ـ چهره‌ای داءالرقص و حرکات بی‌هدف منتشر (chorea athetosis)	اختلالهای حرکتی دیررس++
داروهای ضد پارکینسونی بیشتر درمان‌کننده هستند.	شناخته نشده	ماهها یا سالها بعد از درمان	لرزشهای دور دهان (ممکن است گونه دیررس بیماری پارکینسون باشد.)	**لرزشهای دور دهانی** (perioral tremor) (نشانگان خرگوش+++)

* داروهای بسیاری می‌توانند اختلال توان ماهیچه‌ای حاد (دیستونی حاد) را درمان کنند. در میان آنها دیفن هیدرامین هایدروکلراید ۲۵ تا ۵۰ میلیگرم یا بنزوتروپین مسیلات ۱ تا ۲ میلیگرم عضلانی یا وریدی است و در پی آن همان دارو به صورت خوراکی به مدت چند روز یا چند هفته بعد از تزریق اول شاید لازم باشد.

+ برای اطلاع از جزئیات کاربرد پروپرانولول یا سایر داروها به متن مراجعه شود.

++ گفته می‌شود که دیفن هیدرامین ممکن است در تشخیص افتراقی اختلال حرکتی دهانی ـ چهره‌ای (oral-facial-dyskinesia) ناشی از مصرف داروهای آرامبخش قوی مفید باشد. دشواری تشخیص وقتی پیش می‌آید که بخواهیم تعیین کنیم اختلال حرکتی دهانی ـ چهره‌ای، واکنش زودرس یا دیررس مصرف آرامبخش قوی است و روش ساده در تفکیک آنها تجویز دیفن هیدرامین است. اگر اختلال حرکتی بهبود یافت واکنش زودرس و اگر بهبود نیافت اختلال حرکتی واکنش دیررس باید باشد (۱۵).

+++ حرکات دور دهانی که در خرگوش دیده می‌شود بسیار شبیه حرکات دور دهان در بیماری پارکینسون است؛ چرا که تواتر (فرکانس) لرزش آن ۵ تا ۷ دور (سیکل) در ثانیه است. در این عارضه ماهیچه‌های دهان و زبان دچار لرزش نیست. نشانگان خرگوش با قطع دارو یا داروهای آنتی‌کلینرژیک به خوبی درمان می‌شود، همانند اختلال حرکتی دیررس (دیسکینزی تاردیو) در نشانگان خرگوش هم حرکات با خستگی و اضطراب بیشتر می‌شود ولی برخلاف آن حرکات در هنگام خواب به روال غیررم (NREM) ناپدید نمی‌شود. حرکات هر دو نشانگان در بیداری وجود دارد.

کلروپرومازین (chloropromazine) ۱۰۰ میلیگرم شبها دو عدد و تری هگزی فینیدیل (trihexyphinidyle) ۲ میلیگرم سه بار در روز تجویز شده بود ، که بعد از یک هفته درمان ، همراهان او اظهار داشتند که نامبرده بی‌قرار و بی خواب است و روز و شب قدم می‌زند . بیمار در درمانگاه نمی‌توانست روی صندلی بنشیند و از احساس ویژه‌ای در پاها شکایت داشت . به جلو و عقب حرکت می‌کرد و نمی‌توانست تعادل خود را حفظ کند . با تشخیص بی‌تابی دارویی ناشی از عوارض داروهای آرامبخش قوی، داروی بیمار به پرفنازین ۴ میلیگرم ، سه قرص در روز؛ کاربامازپین ۲۰۰ میلیگرم ، سه قرص در روز کاهش داده شد . کلروپرومازین قطع گردید و پروپرانولول ۱۰ میلیگرم ، سه قرص در روز برای رفع بی‌تابی داده شد . یک هفته پس از آن بیمار احساسهای پیشین خود را نداشت (۱۲) .

این حالتها می‌تواند برای بیمار ترس‌آور باشد . این نشانه چندان شدید است که آرامش را در روز و شب از بیمار می‌گیرد و گاهی بیمار اظهار می‌دارد که تحمل این عارضه از ناراحتی که برای آن درمان می‌شود ، دشوارتر است ، به حدی که می‌تواند از درمان چشمپوشی کند یا آسیب شناسی روانی (psychopathology) را بدتر کند . در زمانی که بیمار از این نشانه‌ها شکایت نکند ، تحمل فعالیت بی‌هدف او برای دیگران دشوار است .

لی‌پینسکی و همکاران (Lipinski et al) پنداشتند که نوعی ارتباط میان نشانگان پاهای بی‌قرار (restless legs syndrome) که توسط ایکبوم (Eikbom) توصیف شده است و بی‌تابی دارویی وجود دارد . در بی‌تابی دارویی تشنجی akathisia) (spastica اندیشهٔ نشستن یا عمل نشستن موجب بر ـ انگیختن تشنجهای هیستریک ـ hystrical-con) (vulsion می‌شود (۳ و ۴) .

میزان شیوع عارضهٔ بی‌تابی دارویی از ۱۲/۵ درصد [فری هان (Frey Han) (۱۹۵۸] تا ۴۵ درصد [وان پوتن (Van Putten) (۱۹۷۵] و در برخی گزارشها تا ۵۰ درصد تخمین زده می‌شود ؛ ولی ، متداولترین تخمین شیوع آن ۲۰ درصد است [برادی و همکاران Braude) (et al (۱۹۸۳)، آید (Ayd) (۱۹۶۱)، مارسدن (Marsden) و جانر (Janner) (۱۹۸۰] ، (۵ و ۱۰) .

تشخیص . آشنایی با این نشانه که گاه حتی پس از قطع دارو تا مدتها پایدار می‌ماند با اهمیت است . چون گاهی این نشانه می‌تواند با افسردگی تهیجی agitated) (depression اشتباه گردد و برای بیمار تشنج درمانی الکتریکی (ECT) تجویز شود . به هنگام درمان بیمار با بی‌قراری توام با نشانگان ویژه پارکینسونی باید بیشتر به نشانهٔ زهر شناختی (toxicological) مشکوک شد تا تهیج روانی (mental agitation) . در بی‌تابی دارویی ، بیمار دچار بی‌قراری حرکتی است و معمولا" از نظر کلامی اشتغال فکری دربارهٔ محتوای روان شناختی آنچه که آشفته اش کرده است ، ندارد . نشانه‌ها معمولا" حرکتی است و بیمار ارادهٔ کنترل حرکاتش را ندارد . تشخیص افتراقی آشفتگی در بیماران روانی و بیماران مبتلا به بی‌تابی دارویی بسیار با اهمیت است ، چرا که ممکن است آشفتگی روانی در بیماران با افزایش میزان دارو به‌گونه مناسب درمان شود ، درحالی که ، در بی‌تابی دارویی ، یا باید آرامبخشها را کاهش داد و یا به نوع دیگری تبدیل کرد . این عارضه به مقدار تجویز دارو نیز بستگی دارد (۱۳) . تزریق داخل وریدی بنزتروپین (benztropine) در برخی موارد می‌تواند در تشخیص میان این دو حالت کمک کند ، زیرا آشفتگی روان پریشی به این دارو پاسخ نمی‌دهد . به هرحال در اکثر موارد پاسخ بالینی هر دو حالت یکسان است .

درمان . درمان بی‌تابی دارویی اغلب مشکل است . تا به حال روشهای درمانی گوناگونی به کار گرفته شده است ولی هیچ کدام به طور کامل رضایتبخش نبوده است (۹ ، ۱۰ و ۱۱) . روشهای درمانی شامل تزریق داروهای ضد پارکینسونی ، بنزتروپین مسیلات (benztropine mesylate) ۲ میلیگرم عضلانی یا وریدی و یا ۱ تا ۴ میلیگرم در روز به صورت خوراکی است . سایر داروهای ضد پارکینسونی نیز می‌توانند به فوریت یا چند ساعت پس از مصرف خوراکی آنها علائم حرکتی را درمان کنند .

در صورت موثر واقع نشدن این درمان می‌توان از داروهای آرامبخش دیفن هیدرامین ۲۵ تا ۵۰ میلیگرم تزریق عضلانی یا آهسته وریدی ، یا ۱۰۰ میلیگرم پنتوباربیتال (pentobarbital) خوراکی ، یا بنزودیازپین‌ها به مانند دیازپام ۱۰ میلیگرم تزریقی ، یا ۵ میلیگرم خوراکی سه بار در روز ، یا ازلورازپام (lorazepam) [گربینو (gerbino)

(۱۹۸۵] استفاده کرد. همچنین از داروی ضد پارکینسونی دیگری به نام آمانتادین* (amantadine) [دیماسیو و همکاران (Dimaseio et al)] استفاده شده است. از نظر بالینی این داروها فقط به طور نسبی موءثرند و بویژه داروهای آنتی کلی نرژیک به علت عوارض آنتی کلی نرژیک، کاربرد آنها را محدودتر می سازد.

به هر حال شواهد تازه بیانگر آن است که داروهای وقفه دهندهٔ بتا آدرنرژیک (Beta adrenergic blockers) را می‌توان در صورت موءثر نبودن داروهای دیگر تجویز کرد. لیپینسکی و همکاران (۱۹۸۳ – ۱۹۸۴)، زوبنکو و همکاران (Zubenko et al) (۱۹۸۴) گزارشی را ارائه دادند که نشان می‌دهد پروپرانولول، وقفه دهندهٔ بتا، با اثر مرکزی و محیطی با میزان تجویز پایین (۳۰ تا ۸۰ میلیگرم در روز) موجب بهبودی چشمگیر بی‌تابی دارویی گردید.

در بررسیی که توسط آدلر و همکاران (Adler et al) (۱۹۸۵) انجام گرفت و پزشک و بیمار هر دو از چگونگی آزمون بی‌اطلاع بودند، روشن شد که ۲۰ تا ۳۰ میلیگرم پروپرانولول در روز بر ۲ میلیگرم لورازپام در روز برتری دارد. رات ای و همکاران (Ratey et al) (۱۹۸۵) بیماران چندی را بررسی کردند که بی‌تابی دارویی آنها با نادولول (nadolol که دارویی است بتاآدرنرژیک با اثر محیطی) به طور موءثری درمان شد (۱۰).

برای بررسی بیشتر اثر وقفه دهندهٔ بتا، در درمان بی‌تابی دارویی به شرح آزمون زیر (جدول ۲) که پزشک و بیمار از انجام آن اطلاع نداشتند و آزمون به طور متقاطع انجام شد، می‌پردازیم.

روش کار

روش کار چنین بود که بیماران بستری و سرپایی که با داروهای آرامبخش قوی درمان می‌شدند و دارای حرکاتی شبیه به شاخصهای تشخیصی بی‌تابی دارویی بودند، شناسایی شدند. بیمارانی که شدت حرکاتشان اندازه‌ای بود که بتوان حرکاتشان را جزو عوارض برون هرمی درجهٔ I** قرار داد (اگر بی‌قراری خفیف گاهگاهی هنگام آزمون مشاهده می‌شد یا بیمار گزارش ذهنی مشخصی از بی‌قراری می‌داد) برای آزمون انتخاب می‌کردند.

معاینهٔ جسمانی و الکتروکاردیوگرافی (ECG) از بیماران به عمل آمد و اگر بیماران بر اثر ناراحتیهایی نمی‌بایست داروهای وقفه دهندهٔ بتا دریافت دارند ــ مانند آسم، مرض قند (دیابت ملیتوس) که باید تحت درمان با انسولین باشند و یا ابتلا به نابهنجاری هدایتی قلب (Cardiac conduction abnormality) یا بیماریهای عروقی قلب که احتیاج به درمان پزشکی داشت، دچار بودند ــ از آزمون کنار گذاشته شدند. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند گروهی که یک دورهٔ درمانی ۶ تا ۱۰ روزه با پروپرانولول در کپسولهای ۱۰ میلیگرمی و گروهی که دارونما placebo دریافت می‌داشتند.

میزان داروی آغازین یک کپسول ۱۰ میلیگرمی دو بار در روز و بالاترین میزان دارو روزانه ۶ کپسول بود. اندازه‌گیری عوارض، ارزیابی فشارخون و سازگاری با مقدار داروی داده شده در مدت چند روز دورهٔ درمان انجام می‌گرفت.

در پایان این دوره ارزیابی عوارض ناشی از مصرف دارو و فشارخون بیماران و اندازه‌گیری بی‌تابی دارویی مجددا" انجام می‌شد. سپس بیماران از یک گروه به گروه دیگر منتقل می‌شدند و درمان جانشین و برآورد نتایج مانند مرحلهٔ اول انجام می‌شد. داروهای آرامبخش قوی و ضد پارکینسونی که بیماران دریافت می‌کردند بدون تغییر در طول دورهٔ آزمایش به بیماران داده می‌شد. لازم به یادآوری است که پزشکان و بیماران هر دو از انجام آزمون آگاهی نداشتند. برآورد بی‌تابی دارویی و اضطراب در شروع آزمون و آخرین روز هر دوره درمان انجام می‌شد و عبارت بود از:

۱. اندازه‌گیری میزان عوارض برون هرمی آنگوس ــ سیمپسون (اندازه‌گیری عینی)؛

---

* آمانتادین اساسا" داروی ضد ویروسی است که تاءثیر آن بر بهبودی بیماران پارکینسونی به طور اتفاقی دیده شده است. در بیماران پارکینسونی می‌توان روزانه ۵۰ تا ۲۰۰ میلیگرم از این دارو را به مدت ۲ هفته تجویز کرد (۲۳،۱۱).

** مقیاس عوارض برون هرمی آنگوس ــ سیمپسون ۱۹۷۰

جدول ۲ . اثر پروپرانولول در درمان بی‌تابی دارویی در ۱۲ بیمار مورد بررسی

بیشترین مقدار تجویز پروپرانولول	داروها : نام دارو و مقدار تجویز	تشخیص	جنس	سن
۲۰ میلیگرم	روزانه ۳۲ میلیگرم پرفنازین ، روزانه ۴ میلیگرم بنزتروپین .	اسکیزوفرنی	مرد	۳۵
۴۰ میلیگرم	روزانه ۵۶ میلیگرم پرفنازین ، روزانه ۴ میلیگرم تری هگزی فنیدیل ، روزانه ۴۰۰ میلیگرم دی فنیل هیدانتوئین (diphenyl hydantoin) روزانه ۱۸۰۰ میلیگرم کربنات لیتیوم .	مرحله افسردگی ، (نابسامانی) عاطفی دوقطبی ، وابستگی به الکل ، صرع بزرگ	مرد	۳۵
۶۰ میلیگرم	هر ۱۰ روز ۶۲/۵ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت ، روزانه ۱۵ میلیگرم فلوفنازین ، روزانه ۶ میلیگرم تری هگزی فنیدیل .	اسکیزوفرنی	زن	۳۲
۶۰ میلیگرم	هر ۷ روز ۲۰۰ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت ، هر ۶ ساعت ۵ میلیگرم فلوفنازین در صورت لزوم روزانه ۸ میلیگرم تری هگزی فنیدیل و ۳۰ میلیگرم تمازپام .	اسکیزوفرنی	مرد	۴۴
۶۰ میلیگرم	هر ۱۰ روز ۱۲۵ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت ، هر ۳ ساعت ۵ میلیگرم هالوپریدول در صورت لزوم ، روزانه ۸ میلیگرم تری هگزی فنیدیل .	اسکیزوفرنی	زن	۴۰
۶۰ میلیگرم	روزانه ۴۰۰ میلیگرم کلرپرومازین ،	اسکیزوفرنی	مرد	۲۳
۴۰ میلیگرم	هر ۷ روز ۳۷/۵ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت ، روزانه ۵ میلیگرم	اسکیزوفرنی	مرد	۳۴

←

	فلوفنازین در صورت نیاز ، روزانه ۸ میلیگرم تری هگزی فنیدیل .			
۲۰ میلیگرم	روزانه ۱۱۲ میلیگرم پرفنازین ، ۳۰ میلیگرم تمازپام در صورت نیاز .	اسکیزوفرنی و وابستگی به الکل	مرد	۳۳
۶۰ میلیگرم	هر ۷ روز ۶۲/۵ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت ، روزانه ۱۵۰ میلیگرم دیفن هیدرامین ، روزانه ۱۵ میلیگرم تری هگزی فنیدیل .	اسکیزوفرنی	مرد	۳۹
۶۰ میلیگرم	روزانه ۳۰ میلیگرم فلوفنازین ، روزانه ۶ میلیگرم بنزتروپین ، یک میلیگرم لورازپام در صورت لزوم .	اسکیزوفرنی	زن	۴۳
۶۰ میلیگرم	هر ۷ روز ۲۵ میلیگرم فلوفنازین دکانوئیت .	اسکیزوفرنی	مرد	۲۹
۵۰ میلیگرم	روزانه ۵۲ میلیگرم پرفنازین ، روزانه ۴۰۰ میلیگرم آمانتادین .	اسکیزوفرنی	مرد	۲۶

۲ . اندازه‌گیری ذهنی ، که از بیمار خواسته می‌شد روی خط ۱۰۰ میلیمتری براساس بی‌قراری‌ای که دارد نشانه بگذارد ؛

۳ . میزان اضطراب با اندازه‌گیری هامیلتون .

بیماران برای انجام آزمون رضایتنامه کتبی داده بودند .

نتایج

دوازده بیمار در آزمون شرکت داشتند . سن وجنس بیماران ، داروهای آرامبخش (نورولپتیک) ، داروهای ضد پارکینسونی ، تشخیص حداکثر مقدار تجویز پروپرانولول در جدول ۲ نشان داده شده است . میانگین کپسول‌های دریافت شدهٔ پروپرانولول در روز ، ۵/۱ و دارونما ۵/۳ بود . اندازه‌گیری میزان اضطراب در هنگام درمان با پروپرانولول تنها در مورد یک بیمار انجام نشد . ۶ نفر از بیماران ابتدا دارونما دریافت می‌داشتند و ۶ نفر دیگر با پروپرانولول درمان می‌شدند . نمره‌های هر دو گروه در شروع درمان یکسان بود . ترتیب درمان اثر مهمی در میزان بی‌تابی دارویی و یا اضطراب نداشت . پروپرانولول رویهمرفته باعث بهبودی قابل توجه عینی (objective) و ذهنی (subjective) بی‌تابی دارویی گردید . کاهش چشمگیر میزان بی‌تابی دارویی بر اثر پروپرانولول در قیاس با میزان بی‌تابی دارویی بر اثر دارونما و میزان آن در شروع درمان موءید این بهبودی است . دارونما تغییر قابل توجهی در میزان بی‌تابی دارویی از همان آغاز درمان نشان نداد . کاهش قابل توجهی در میزان اضطراب (anxiety) با اندازه‌گیری هامیلتون برای پروپرانولول و برای دارونما دیده نشد . مقایسه های آماری در جدول ۳ نشان داده شده است . ۱۰ نفر از ۱۲ بیمار توانستند داروی موءثر را انتخاب کنند و آنرا بر دیگری ترجیح دهند (یک بیمار نتوانست تفاوتی میان دو نوع درمان بگذارد و بیمار دیگر باور داشت که

دارونما دارویی موءثر بوده است) . تفاوت مهمی در میزان نشانگان برون هرمی (EPS) جز در مورد بی‌تابی دارویی در میان ۹ بیمار بعد از درمان با پروپرانولول و درمان با دارونما دیده نشد .

تفاوت مهمی در میانگین فشارخون سرخرگی در درمان با پروپرانولول (۳ ± ۹۷ میلیمتر جیوه) و در درمان با دارونما (۳ ± ۱۰۰) وجود نداشت .

بحث

برآمد این بررسی دوگانهٔ کنترل شده با دارونما که پزشک و بیمار از آن آگاهی نداشتند تاءیید می‌کند که پروپرانولول به میزان ۲۰ تا ۶۰ میلیگرم در روز، درمان موءثری برای بی‌تابی دارویی ناشی از مصرف داروهای آرامبخش قوی (نورولپتیک) است. این حقیقت که بیشتر بیماران قادر بودند روش درمانی با پروپرانولول را انتخاب کنند و اظهار دارند که آن را بر دارونما ترجیح می‌دهند، موءثر بودن این درمان را تاءیید می‌کند. و همچنین ۶ بیمار خواستار ادامهٔ درمان با پروپرانولول بودند که به عنوان درمان نگهدارنده به آنها داده شد و از آن زمان به بعد عود بی‌تابی دارویی نداشتند .

به مانند بررسیهای پیشین که توسط لیپینسکی و همکاران (۱۹۸۳ – ۱۹۸۴)، زوبنکو و همکاران (۱۹۸۴) و آدلر و همکاران صورت گرفت، این بررسی نیز نشان می‌دهد که پروپرانولول به میزان درمانی فوق، اثر قابل توجهی در میانگین فشارخون سرخرگی نمی‌گذارد (۱۰) .

اضطراب، اغلب بخشی از نشانه‌های بی‌تابی دارویی شناخته می‌شود. بهرحال این حقیقت که پروپرانولول سبب بهبودی بی‌تابی دارویی (اکاتیزیا) می‌شود و اثری بر (بهبودی) اضطراب ندارد این احتمال را مطرح می‌کند که بی‌تابی دارویی و اضطراب ممکن است دو چیز جدا از هم باشند .

پژوهشگران فرانسوی برای روشن ساختن اثر درمانی عوامل وقفه دهندهٔ بتا (beta blocker agents) در رفع بی‌تابی دارویی و ساز وکار (مکانیسم) دقیق کنش آنها و حداقل برای تعیین اینکه اثر آنها مرکزی است یا محیطی، و آیا اثر وقفه دهنده های بتا یک (Beta 1) است یا بتا دو (Beta 2)، با مقایسهٔ اثر درمانی سه داروی وقفه ـ دهنده بتا ـ پروپرانولول، بتاکسولول (Betaxolol)، سوتالول (sotalol) بر ۱۶ بیمار که دچار بی‌تابی دارویی بودند، نتایج زیر را به‌دست آوردند :

۱. پروپرانولول (وقفه دهنده بتا که اثر انتخابی برای وقفه دهندهٔ بتا یک و بتا دو ندارد) محلول در چربی است و به سرعت وارد مغز می‌شود. بهبودی کامل و سریع در ۷ نفر از ۱۶ بیمار (و بهبودی نسبی در ۳ بیمار) که با پروپرانولول درمان شدند، دیده شد .

۲. بتاکسولول که محلول در چربی است و به سرعت وارد مغز می‌شود و به میزان کم برای بتا یک اثر انتخابی دارد، در همه بیمارانی که با آن درمان شدند موءثر بود و بی‌تابی دارویی را به‌طور کامل مهار کرد .

۳. سوتالول به علت آنکه فقط محلول در آب است و در مدت کوتاه و با میزان درمانی کم به زحمت و به مقدار کم می‌توانست وارد مغز شود، هیچ‌گونه اثر بهبودی در درمان بیماران مبتلا به بی‌تابی دارویی از خود نشان نداد .

با کارآیی پروپرانولول و بتاکسولول و عدم کارآیی سوتالول در درمان بی‌تابی دارویی ناشی از مصرف داروهای آرامبخش قوی می‌توان گمان برد که اثر درمانی داروهای وقفه دهندهٔ بتا، مرکزی است و بیشتر از وقفه دهنده های گیرنده های بتا یک است، ولی هنوز برای تاءیید چنین فرضیه ای به پژوهشهای بیشتری نیازمندیم (۵، ۱۰، ۲۳) .

جدول ۳. اندازه‌گیریها در اولین و آخرین روز درمان

	میانگین شروع	خطای استاندارد پروپرانولول	دارونما	
× بی‌تابی عینی	۱/۷۵(۰/۱۳)	۰/۷۵(۰/۱۸) +	۱/۵۰(۰/۲۳) + +	
×× بی‌تابی ذهنی	۵۶/۰(۵/۰)	۲۲/۸(۵/۰) ++	۴۵/۳(۷/۱) ++ ++	
××× اضطراب	۱۱/۸(۱/۶)	۹/۶(۲/۰)	۱۱/۷(۲/۰)	

اندازه‌گیریهای بالینی برای نمونه جمع‌آوری شده از $n = ۱۲$ نفر بود.

تجزیه و تحلیل آماری به وسیله تحلیل پراش (ANOVA) برای مقدارهای تکراری با دوره اندازه‌گیری و دارو به‌عنوان عوامل تکرار شونده و مقایسه های طرحی پس از این آزمون به وسیله آزمونهای t زوج انجام شد.

× روی هم رفته $P < ۰/۰۰۱$ $F(۲/۲۲) = ۱۳/۰۰$

+ پروپرانولول در برابر شروع $P < ۰/۰۰۰۱$ $t(۱۱) = ۵/۷۴$

+ پروپرانولول در برابر دارونما $P < ۰/۰۰۶$ $t(۱۱) = ۳/۴۵$

++ دارونما در برابر شروع N.S. $t(۱۱) = ۱/۱۵$

×× روی هم رفته $P < ۰/۰۰۱$ $F(۲/۲۲) = ۱۳/۷۴$

++ پروپرانولول در برابر شروع $P < ۰/۰۰۰۱$ $t(۱۱) = ۵/۸۷$

++ پروپرانولول در برابر دارونما $P < ۰/۰۰۹$ $t(۱۱) = ۳/۱۵$

++ ++ دارونما در برابر شروع N.S $t(۱۱) = ۱/۶۴$

××× روی هم رفته N.S $F(۲/۲۱) = ۱۰۳۱$

توضیح اختصارات آماری:

تحلیل واریانس یا تحلیل پراش (ANOVA=ANALYSIS OF VARIANCE) برای مقایسه میانگین بیش از دو گروه استفاده می‌شود.

N.S.= معنی‌دار نبوده

P = احتمال

t= آزمون n= تعداد

از آزمون F برای یکسان بودن واریانسها و معنی‌دار بودن میانگین حداقل یکی از گروهها با بقیه در تحلیل واریانس استفاده می‌شود (۲۰).

از آزمون t معمولاً برای مقایسهٔ گروهها و یا تفاوت بین دو میانگین استفاده می‌شود (۲۰).

با داشتن خطای استاندارد میانگین نمونه، فاصله یا تفاوت آن را با انحراف استاندارد میانگین جامعه برآورد می‌کنند.

واریانس یا پراش (VARIANCE) در جدا کردن سهم عوامل مختلف در تفاوتهای فردی از لحاظ کارکرد در آزمون شاخص بسیار مفیدی است. با $Q^۲ - S^۲$ یا V نشان داده می‌شود. (علامت Q زیگما یا سیگما تلفظ می‌شود.) (۲۰ و ۲۴).

برای آگاهی بیشتر از اختصارات آماری به کتابهای آمار مراجعه شود.

با تشکر از آقای عیسی کریمی در تهیهٔ توضیحات اختصارات آماری.

مراجع

1. Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 24th edition WB Saunders, Phil , 1965,PP 50,774,1508

۲. اصغر الهی ، "دانشنامهٔ بزرگ روانپزشکی" ، (آماده برای چاپ) .

3. Campbell RJ: Psychiatry dictionary, 5th edition. Oxford University Press , New York, 1981, PP 6,21

4. Hinsie LE, Campbell RJ: Psychiatric Dictionary 4th edition. Oxford University Press, New York, 1971, PP 6,24

5. Dupuis B, Catteau J et al: Comparison of propranolol, Sotalol and Betaxolol in the Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. AM J Psychiatry 144: 802 - 805, 1987

6. Leigh D Pare CMB Mark J: A concise Encyclopedia of psychiatry. MTP Press Ltd, England, 1977,P 18

7. Kolb LC, Brodie HKH: Modern clinical psychiatry. WB Saunders, Phil 1982, PP 822-828

8. Shader RI: Manual of psychiatric Therapeutics. Practical psychopharmacology and Psychiatry. Little Brown, Boston, 1976,PP 91-92,174

9. Kaplan HI, Sadock BJ: Synopsis of Psychiatry, Behavioral Sciences, clinical psychiatry, 5th edition. Williams & Wilkins, Baltimore, 1988, PP 495,507,604

10. Adler L, Angrist B, Peslow et al: A Controlled Assessment of Propranolol in the Treatment of Neuroleptic-Induced Akathisia. Br. J Psychiatry 149:42-45 , 1986

۱۱. دکتر الن بازوک و دکتر استفن اسکون اور ، "درمان دارویی بیماریهای روانی (پسیکوفارماکولوژی بالینی)" ، ترجمه دکتر نصرت‌الله پور افکاری ، (تبریز ، ذوقی ، ۱۳۶۲) ، صفحات ۱۰۲، ۱۰۳، ۱۱۱

۱۲. بایگانی بیماران ، مرکز روانپزشکی شهید سهامی (بزرگسالان) (دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)

13. Kaplan H I, Sadock BJ: Modern Synopsis of Comprehensive Textbook of Psychiatry. Williams & Wilkins, Baltimore, 1985, PP 643-644

14. Gilman AG, Goodman LS, Gilman A et al : The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th edition. MacMillan Publishing Co., New York, 1980, PP 407,412

15. Reynolds James EF: Martindale the Extrapharmacopoeia, 28th edition. Pharmaceutical Press, London, 1982, PP 1311, 1334

16. Freedman AM, Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive Textbook of Psychiatry/II William & Wilkins, Baltimore, 1976, PP 112,220,817,993,1794,2573

۱۷. حسن میردامادی "فرهنگ پزشکی میر" (۱۳۵۸)

۱۸. ریس لینفورد ، "مختصر روانپزشکی" ، ترجمهٔ فارسی به کوشش گروهی از مترجمان (تهران ، مرکز نشر دانشگاهی ، ۱۳۶۴)
۱۹. "اطلاعات و کاربرد داروهای ژنریک ، نظام نوین دارویی ایران" انتشارات شرکت سهامی داروپخش ، ۱۳۶۲) ص ۱۰۲۱
۲۰. فخرالسادات امین : "روشهای مقدماتی آماری در روانشناسی و تعلیم و تربیت" . (تهران ، انتشارات فرانکلین ، ۱۳۵۰) ، صفحات ۸۲، ۱۹۹، ۲۰۳، ۲۲۳
۲۱. توماس اچ ووناکات و دانلد چی ووناکات ، "آمار مقدماتی" ، جلد اول ، ترجمهٔ محمد رضا مشکاتی (تهران مرکز نشر دانشگاهی ، ۱۳۶۴) .
۲۲. مرتضی نصفت ، "اصول و روشهای آمار" (انتشارات دانشگاه تهران ، ۱۳۶۴)
23. Klawans HL, Weiner WJ et al : Textbook of Clinical Neuropharmacology, Raven Press, New York, 1981, PP 10,28,101,105,349
۲۴. "آناستازی ، روان آزمایی" ، ترجمهٔ محمد نقی براهنی ، (انتشارات دانشگاه تهران ، ۱۳۶۱) ص ۷۶.
۲۵. یان اوزوالد "خواب" . ترجمهٔ محمد رضا باطنی ، (انتشارات هاشمی ، ۱۳۶۳) ص ۱۷۰.