

## بررسی اثر درمان ترکیبی متیل فنیدیت و پروپرانولول در مقایسه با متیل فنیدیت و دارونما در درمان کودکان با اختلال بیش فعالی - کم توجهی

اشرف تشکری<sup>۱\*</sup>، حوری وش قادری<sup>۲</sup>، فروغ ریاحی<sup>۱</sup>، سید محمد غفاری<sup>۱</sup>،  
مجتبی سپندی<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** اختلال بیش فعالی - کم توجهی یکی از شایع ترین اختلالات روانپزشکی کودکان است. نظر به اهمیت درمان این اختلال، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر درمان ترکیبی پروپرانولول و متیل فنیدیت در درمان این اختلال و کاهش عوارض متیل فنیدیت انجام شد.

**روش بررسی:** این یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور است که ترکیب متیل فنیدیت و پروپرانولول را با ترکیب متیل فنیدیت و دارونما مقایسه می کند. سی کودک مبتلا به اختلال بیش فعالی - کم توجهی با استفاده از مقیاس درجه بندی کانر (آزمون والدین) و مصاحبه بالینی براساس متن بازنگری شده چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماری های روانی و فهرست عوارض داروهای محرک و پروپرانولول به مدت چهار هفته مورد ارزیابی قرار گرفتند.

**یافته ها:** پاسخ به درمان در گروه مورد به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. این درمان ترکیبی روی علائم بیش فعالی و تکانشگری بیشتر از بی توجهی تأثیر داشت. بی اشتهایی شایع ترین عارضه بود. در گروه مورد، درد شکم، سردرد، بی خوابی و تهوع شیوع کمتری داشت و متوسط افزایش فشار خون سیستولی و ضربان قلب کمتر بود.

**نتیجه گیری:** احتمالاً ترکیب پروپرانولول و متیل فنیدیت نسبت به متیل فنیدیت به تنهایی در درمان اختلال بیش فعالی - کم توجهی مؤثرتر است و برخی عوارض متیل فنیدیت را نیز کاهش می دهد.

م ع پ ۱۳۹۰؛ ۱۰(۱): ۵۷-۴۵

**کلید واژگان:** اختلال بیش فعالی - کم توجهی، متیل فنیدیت، پروپرانولول، مقیاس درجه بندی کانرز.

۱- استادیار روانپزشکی.

۲- روانپزشک.

۳- مربی گروه اپیدمیولوژی.

گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز، ایران.

\* نویسنده مسول:

اهواز-گلستان- بیمارستان گلستان- گروه روان پزشکی

تلفن: ۰۰۹۸-۶۱۱-۳۷۴۳۰۳۸

Email: tashakori\_doctor@yahoo.com

## مقدمه

اختلال نقص توجه - بیش فعالی (ADHD) (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) در سال‌های اخیر کانون توجه عمومی، علمی و بالینی بوده است (۱). این اختلال الگوی پایدار عدم توجه و/یا بیش‌فعالی و رفتارهای تکانشی است که شدیدتر و شایع‌تر از آن است که معمولاً در کودکان با سطح رشد مشابه دیده می‌شود (۲). اعتقاد بر این است که اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی در کودکان است و در حدود ۳-۵ درصد کودکان سن مدرسه وجود دارد (۱). شیوع آن در مناطق مختلف ایران از ۳/۵ درصد تا ۴/۹ درصد (۴،۳) و در اهواز ۱۴/۲ درصد (۵) گزارش شده است. اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی در پسرها نسبت به دخترها ۲ تا ۹ برابر شایع‌تر است (۲). تشخیص اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی بر اساس ملاک‌های متن‌بازنگری شده چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماری‌های روانی است (۱). برای تشخیص لازم است که حداقل شش مورد از نشانه‌های بی‌توجهی و شش مورد از نشانه‌های بیش‌فعالی - تکانشگری حداقل به مدت شش ماه وجود داشته باشند و برخی از این علائم قبل از هفت سالگی نیز دیده شوند (۶،۲). تقریباً در ۴۰-۵۰ درصد موارد، نشانه‌ها تا دوران بزرگسالی دوام دارند (۷،۲). علت اختلال نقص توجه بیش‌فعالی معلوم نیست و هیچ عامل واحدی به عنوان مسوول بروز این اختلال شناخته نشده است (۷،۶،۲،۱) ولی مطالعات نشان داده‌اند که اختلال زیر بنای زیستی - عصبی دارد و در این اختلال سیستم‌های عصبی - شیمیایی و عصبی - تشریحی مختلفی درگیر هستند (۶-۹،۲،۱). اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی، اختلال در عملکرد قشر پره فرونتال مغز است و توجه به گیرنده بتا در مطالعات به عنوان جزئی از زمینه‌های درمان اختلالات قشر پره فرونتال مغز مطرح شده است (۹).

در توضیح سبب شناسی اختلال نقص توجه بیش‌فعالی، مطرح شده است که دستگاه نورآدرنژیک شامل

دستگاه مرکزی (لوکوس سرلئوس) و دستگاه سمپاتیک محیطی در آن نقش دارند (۶،۲،۱). در کل پاسخ به استرس، حالت برانگیختگی محیطی و مرکزی و یادگیری و حافظه به طور عمده توسط اعصاب نورآدرنژیک تنظیم می‌شوند (۱۲-۱۰). از طرفی مکانیسم‌های برانگیختگی نقش مهمی را در علائم بیش‌فعالی، تکانشگری، حواس پرتی و بی‌توجهی در اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی دارند (۱۳،۱۴). دستگاه سمپاتیک محیطی در بروز علائم اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی نقش بیشتری دارد (۲)؛ به طوری که اختلال در اپی نفرین محیطی بوجود آمده و سبب می‌شود که لوکوس سرلئوس در سطحی پائین‌تر تنظیم شود (۲). اگرچه در بسیاری از مطالعات سطح اپی نفرین و نوراپی نفرین و یا متابولیت‌های آنها در پلاسما و ادرار کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی نسبت به گروه شاهد افزایش داشته است (۸،۶،۲،۱) ولی در مطالعات مروری یافته‌های ثابتی حاکی از افزایش، کاهش یا عدم تغییر سطح محیطی مونوآمین‌ها یا متابولیت‌های آنها وجود ندارد (۱۵،۱۶). با توجه به نقش دستگاه نورآدرنژیک مرکزی و دستگاه خودکار سمپاتیک محیطی در تنظیم حالت برانگیختگی و نیز با توجه به اثرات نورآدرنژیک داروهای محرک، این فرضیه شکل گرفت که دستگاه نور آدرنژیک در اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی نقش دارد (۱۷،۱۸).

از دیگر اختلالات فیزیولوژیک که در این اختلال نقش دارد کاهش پاسخ تعدیل‌کننده آدرنالینی است (۶). این کاهش پاسخ در حین انجام آزمون‌های شناختی و حتی هنگام ایجاد هیپوگلیسمی نیز وجود دارد و نشان‌دهنده حالتی به نام پاسخ کند شده اپی نفرین است (۱۹) و شاید این پاسخ کند شده با افزایش اپی نفرین محیطی به عنوان فرضیه مطرح شده در اتیولوژی اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی که توضیح داده شد قابل توجیه باشد. از جمله رایج‌ترین درمان‌های این اختلال، داروهای محرک از قبیل متیل فنیدیت است (۷،۶،۲،۱). داروهای محرک با

روز نیز در درمان اختلال نقص توجه - بیش فعالی مورد استفاده قرار گرفته است (۶). در مقاله ی ماتز نیز اشاره شده است که پروپرانولول به عنوان یک داروی غیر محرک در درمان اختلال نقص توجه - بیش فعالی بالغین مؤثر بوده است و ذکر شده که داروهای ضد فشارخون بر علائم پرخاشگری و حالت های خشم و غضب و بیش فعالی بالغین مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی مؤثر است (۲۵). اسپنسر و همکاران در مقاله ای مواردی از بیماران مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی را شرح می دهد که به محرک ها پاسخ خوبی ندهداند و یا این که به علت عوارض جانبی مانعی در برابر افزایش مقدار دارو و بهبودی علائم وجود داشته است. در این موارد افزودن داروهای متعددی از جمله پروپرانولول به محرک ها با پاسخ بالینی خوبی همراه بوده است (۲۶، ۲۷). ماتز در مطالعه ی خود، پروپرانولول و کاربامازپین را برای درمان فوران خشم استفاده کرد و به این نتیجه رسید که هر دو دارو در مهار علائم سودمند هستند؛ ولی بیمارانی که علائم آنها در زمینه اختلال نقص توجه است پاسخ بهتری به پروپرانولول می دهند (۲۸).

در مقالات مروری نیز اشاره شده است که مهار کننده های گیرنده بتا آدرنرژیک، بسامد و شدت رفتارهای پرخاشگرانه را در اختلالات متعددی همچون اختلال نقص توجه - بیش فعالی، اوتیسم، اختلال استرس پس از سانحه و اختلالات شخصیت کاهش می دهند (۲۹، ۳۰).

مطالعه تویسکا و همکاران، در مورد حرکات و بی قراری سه گروه از بیماران (بیماران مبتلا به رفتارهای ضد اجتماعی با تشخیص قبلی اختلال نقص توجه - بیش فعالی، گروه شاهد و بیماران مبتلا به آکاتژیا) نشان داد که علائم بیش فعالی حرکتی در بیماران ضد اجتماعی با نمای اختلال نقص توجه - بیش فعالی شباهت زیادی به بیماران مبتلا به آکاتژیا متوسط دارد. او این موضوع را به علت مشترک احتمالی، یعنی کاهش دوپامین نسبت می دهد و اشاره می کند که پروپرانولول به عنوان داروی رایج و مؤثر در درمان آکاتژیا، به نظر می رسد در مهار بیش فعالی،

تسهیل آزاد سازی کاتکول آمین ها در لوکوس سرلئوس و مهار باز جذب آن ها در سیناپس سلولی سبب افزایش سطح این مواد و به دنبال آن کاهش علائم می شوند (۱، ۷، ۸). عوارض دارو در مقادیر درمانی شامل اختلالات دستگاه گوارش، کاهش اشتها، خشکی دهان، افزایش فشار خون، افزایش ضربان قلب، بی نظمی قلبی، بی خوابی، بی قراری، سردرد، تپش قلب، سرآسیمگی و بی تابی، گیجی، دیس فوریا، نگرانی و دلیریوم است (۱، ۲، ۶، ۷).

به جز محرک ها داروهای دیگری نیز در درمان کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی بکار رفته اند. یکی از آنها مهار کننده های گیرنده بتا آدرنرژیک از جمله پروپرانولول است (۲۰). در مطالعه باتلر و همکاران در کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی، اثر بخشی و عوارض متیل فنیدیت با پیندولول (یک بتابلوکر) و با دارونما مقایسه شد. در این مطالعه مشخص شد که پیندولول به تنهایی اثر بخشی متوسطی در درمان اختلال نقص توجه - بیش فعالی دارد و بیشتر بر علائم رفتاری و سلوک در این کودکان تأثیر می گذارد (۲۱). داروهای ضد فشار خون مثل کلونیدین و گوانفکسین و پروپرانولول که در حالت عادی برای درمان فشار خون بالا استفاده می شوند، در کودکان برای اختلالاتی هم چون تیک، اختلال نقص توجه - بیش فعالی و اختلال خواب استفاده می شوند (۲۲). کوپرمن و استوارت اثر بخشی پروپرانولول را در پرخاشگری ۱۶ بیمار با سن متوسط ۱۳ سال مورد ارزیابی قرار دارند. در این مطالعه مشخص شد که ۶۲ درصد این بیماران پاسخ متوسط یا بالاتر به پروپرانولول داده اند (۲۳). در مطالعه دیگری اثر بخشی پروپرانولول را در پرخاشگری و حملات خشم ۳۰ کودک و نوجوان مبتلا به اختلالات مختلف از جمله اختلال نقص توجه - بیش فعالی مورد بررسی قرار داده اند که طی دوره متوسط ۸ ماهه، حدود ۸۰ درصد بیماران بهبودی متوسط تا زیاد داشتند (۲۴).

مهار کننده های گیرنده ی بتا آدرنرژیک، از جمله پروپرانولول، به تنهایی با مقادیر ۱۰ تا ۳۰۰ میلی گرم در

بیش فعالی، توجه به گیرنده بتا در مطالعات به عنوان جزئی از زمینه های درمان اختلالات قشر پره فرونتال مغز(۹)، عدم پاسخ مناسب حدود یک سوم افراد به محرک ها (۱) و عوارض مقادیر زیاد این داروها، این مطالعه برای اولین بار در ایران با هدف بررسی اثر درمان ترکیبی متیل فنیدیت و پروپرانولول در درمان کودکان با اختلال بیش فعالی - کم توجهی جهت بهبود فرایند درمان انجام شد.

### روش بررسی

این مطالعه یک کار آزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با مقایسه دارونما است. از بین کودکان مبتلا به اختلال بیش فعالی - کم توجهی مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی اطفال و نوجوان بیمارستان گلستان اهواز ۳۰ نفر بر اساس معیارهای ورود و عدم ورود، انتخاب شدند. تشخیص اختلال بیش فعالی - کم توجهی توسط روانپزشک با مصاحبه بالینی بر اساس ملاک های متن بازنگری شده چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماری های روانی و آزمون کانر نوع والدین گذاشته می شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل نمره ی بیست و یا بیشتر از آزمون کانر، سن ۶-۱۲ سال و اخذ رضایت نامه آگاهانه از والدین بود. معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز شامل وجود اختلال دیگر روانپزشکی در محور یک بر اساس ملاک های متن بازنگری شده چهارمین راهنمای تشخیصی آماری بیماری های روانی، وجود عقب ماندگی ذهنی، داشتن سابقه تشنج و داشتن هر گونه مشکل طبی همراه از جمله موارد منع مصرف مهارکننده های گیرنده بتا آدرنرژیک و متیل فنیدیت مثل آسم، مشکل قلبی عروقی، دیابت، سابقه حساسیت به داروها و وجود تیک بود(۲،۱). معیار خروج از مطالعه شامل عدم تحمل دارو و عدم رضایت از ادامه مطالعه بود. ابزار مورد استفاده: ۱- آزمون کانر: در این مطالعه از آزمون کانر والدین استفاده شد که کاربرد گسترده ای برای تشخیص و درجه بندی شدت اختلال بیش فعالی - کم توجهی دارد(۳۰). روایی

بی قراری و پرخاشگری مرتبط با اختلال نقص توجه - بیش فعالی نیز مؤثر باشد(۳۱).

کودکان مبتلا به وضعیت های دیگر غیر از اختلال نقص توجه - بیش فعالی که با بیش برانگیختگی و افزایش فعالیت دستگاه نورآدرنرژیک همراه باشند نیز به پروپرانولول پاسخ مطلوبی می دهند. از جمله این اختلالات می توان به اختلال استرس پس از سانحه، به خصوص در مرحله ای که بیمار بیش برانگیختگی، گوش بزدگی و سرآسیمگی دارد اشاره نمود(۳۲). در یک مطالعه نیز ذکر شده که یکی از علائم شایع کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی عصبانیت است و استفاده از مهارکننده های گیرنده بتا آدرنرژیک مثل پروپرانولول و نادولول به تنهایی یا همراه محرک ها برای کاهش این علامت در کودکان می تواند مفید باشد(۳۳). شایع ترین محرک هایی که در درمان اختلال نقص توجه - بیش فعالی مورد استفاده قرار می گیرند متیل فنیدیت، دکسترو آمتامین و ترکیبات دی و ال، آراآمتامین هستند (۱، ۲، ۶، ۷، ۳۴). با توجه به مکانیسم اثر محرک ها، آثار محیطی آن ها عمدتاً به واسطه آزاد شدن کاتکول آمین ها اعمال می شود و در مواقعی که لازم است یک اثر نامطلوب داروهای مقلد سمپاتیک خنثی شود باید از آنتاگونیست های گیرنده های آدرنرژیک استفاده شود (۳۴، ۳۵) و نیز با توجه به پاتوفیزیولوژی زمینه ای که قبلاً ذکر شد (افزایش اپی نفرین محیطی) به نظر می رسد که مهارکننده های گیرنده بتا آدرنرژیک از جمله پروپرانولول هم در برطرف کردن علت زمینه ای اختلال نقص توجه - بیش فعالی و هم در کاهش عوارض داروهای محرک نقش داشته باشند.

داروهای محرک با مقادیر کم ( ۰/۳ میلی گرم بر کیلوگرم) عملکرد شناختی اختلال را بهبود می بخشد و برای بهبود علایم رفتاری به مقادیر مساوی یا بیشتر از ۰/۶ میلی گرم بر کیلوگرم نیاز است(۶). ولی یکی از محدودیت های مهم افزایش متیل فنیدیت در کودکان عوارض جانبی است(۱، ۶، ۷). با توجه به نقش دستگاه آدرنرژیک محیطی به عنوان علت اختلال نقص توجه -

در کل ۲۶ کودک تا پایان در مطالعه باقی ماندند. اطلاعات جمع آوری شده بوسیله نرم افزار SPSS ویرایش پانزدهم تجزیه و تحلیل شد. تفاوت ها در صورتی که  $p < 0/05$  بود معنی دار محسوب شد. جهت تجزیه و تحلیل توصیفی از آمارهای میانگین و انحراف معیار استفاده شد و جهت متغیرهای کیفی نیز درصدگیری انجام شد. در روش تحلیلی برای مقایسه متغیرهای کمی در گروه های شاهد و مورد از آزمون تی و برای مقایسه متغیرهای کیفی تحقیق در بین گروه ها از آزمون مجذور کای استفاده شد. در مواردی که بیش از ۲۰ درصد فراوانی های منتظره کمتر از ۵ محاسبه شد به جای آزمون مجذور کای از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. جهت مقایسه اطلاعات به دست آمده در هر یک از گروه ها در مقاطع زمانی بدو ورود، دو هفته و ۴ هفته بعد، از آزمون زوج تی استفاده شد.

#### یافته ها

شش نفر از شرکت کنندگان در مطالعه دختر و ۲۴ نفر پسر بودند. متوسط سنی آن ها ۸ سال بود. در گروه دارونما بین نمرات آزمون کانر بدو ورود و هفته دوم، هفته دوم و هفته چهارم، بدو ورود و هفته چهارم تفاوت آماری معنی داری وجود داشت (جدول ۱). در گروه مورد نیز بین نمرات آزمون کانر بدو ورود و هفته دوم، هفته دوم و هفته چهارم، بدو ورود و هفته چهارم تفاوت آماری معنی داری وجود داشت (جدول ۱). در مقایسه بین گروه شاهد و مورد نمرات آزمون کانر بدو ورود این گروه ها تفاوت آماری معنی داری با هم نداشت. پس از دو هفته نمرات آزمون کانر هر دو گروه کاهش داشته ولی این کاهش در گروه مورد بیشتر بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ( $p = 0/06$ ). در مقایسه نمرات آزمون کانر در پایان چهار هفته بین دو گروه مشخص شد که تفاوت معنی داری در این نمرات وجود دارد و در گروه مورد به طور بارز نمرات کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۱ و نمودار ۱). نتایج نشان داد که در هر دو گروه، نمرات

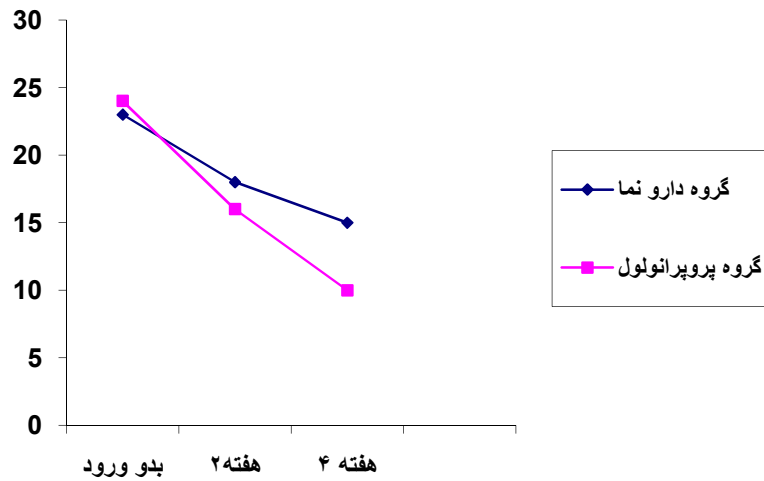
این آزمون در جمعیت ایرانی ۸۵ درصد و پایایی آن ۹۱ درصد است (۳۶). هر مورد از صفر تا ۳ امتیاز بندی شد. کودکان با امتیاز مساوی ۲۰ و یا بیشتر وارد مطالعه شدند. ۲- فهرست سنجش عوارض دارویی متیل فنیدیت و پروپرانولول که براساس عوارض پروپرانولول (۲،۱) توسط محقق ساخته شد.

کودکان مبتلا به اختلال نقص توجه - بیش فعالی مراجعه کننده به درمانگاه روانپزشکی اطفال بیمارستان گلستان اهواز توسط مشاور آماری با استفاده از جدول اعداد تصادفی و بدون اطلاع درمانگر و بیمار در دو گروه مورد (پروپرانولول و متیل فنیدیت) یا شاهد (دارونما و متیل فنیدیت) قرار گرفتند. تشخیص گذاری اختلال توسط روان پزشک کودک انجام می شد. در هر گروه ۱۵ بیمار وجود داشت. درمانگر و بیمار نسبت به نوع داروی تجویز شده آگاهی نداشتند. قبل از شروع درمان و در پایان هفته ۲ و ۴ فشار خون، وزن و تعداد ضربان قلب کودکان نیز اندازه گیری و ثبت می شد. متیل فنیدیت به مقدار تقریباً ۰/۳ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن در روز در دو نوبت صبح و ظهر شروع شد و بر اساس نمایه عوارض جانبی و علائم بالینی تا تقریباً ۱ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن در روز افزایش می یافت. پروپرانولول و دارونما نیز با مقدار تقریباً ۰/۵ میلی گرم برکیلوگرم وزن بدن در روز در دو نوبت صبح و عصر شروع شد و در پایان هفته اول در صورت عدم بروز عارضه جانبی به تقریباً ۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز رسانده شد. تمام آزمودنی ها در پایان هفته ۲ و ۴ از نظر پاسخ به درمان و عوارض جانبی داروها ارزیابی می شدند. همچنین در هفته های ۲ و ۴ آزمون کانر والدین مجدداً انجام می شد. درمان گر در تمام مراحل درمان در مورد این که بیمار در کدام گروه درمانی قرار دارد اطلاعی نداشت. در طول ارزیابی ۴ هفته ای که انجام شد از گروه شاهد ۲ نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان و از گروه مورد نیز یک نفر به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان و یک نفر در هفته سوم به دلیل عوارض جانبی شدید ناشی از متیل فنیدیت از مطالعه خارج شدند.

گروه شاهد نیز ۲ نفر کاهش وزن داشتند ولی میزان کاهش وزن در گروه شاهد بیشتر بود (۳۸۰ گرم در مقابل ۱۲۰ گرم) که این اختلاف در پایان هفته چهارم از نظر آماری معنی دار نبود ( $p=0/052$ ). فراوانی افراد مبتلابه بی اشتهایی در پایان هفته دوم بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت ولی در پایان هفته چهارم تفاوت معنی داری داشت. فراوانی افراد مبتلا به اختلالات خواب (عمدتاً کاهش خواب) بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. فراوانی افراد مبتلابه سر درد نیز در گروه مورد در پایان هفته دوم ( $p=0/012$ ) و هم در پایان هفته چهارم ( $p=0/006$ ) به طور معنی داری کمتر بود. فراوانی افراد مبتلابه درد شکم در گروه مورد در پایان هفته دوم به طور معنی داری کمتر ( $p=0/002$ ) بود ولی در پایان هفته چهارم تفاوت معنی داری وجود نداشت ( $p=0/06$ ). فراوانی افراد مبتلا به تحریک پذیری بین دو گروه در پایان هفته دوم و چهارم تفاوت آماری معنی داری نداشت ( $p>0/05$ ). فراوانی افراد مبتلا به تهوع در پایان هفته دوم در گروه مورد به طور معنی داری کمتر بود ( $p=0/018$ ) ولی در پایان هفته چهارم تفاوت آماری معنی داری با گروه دیگر نداشت. از نظر فراوانی افراد مبتلا به استفراغ نیز در پایان هفته دوم و چهارم تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. در این مطالعه فقط یک مورد پدیده بازگشتی در گروه مورد وجود داشت. در بررسی عوارض پروپرانولول موردی از کاهش ضربان قلب دیده نشد و تنها یک مورد افت فشار خون در گروه مورد دیده شد. در هیچ کدام از کودکان تیک، سایکوز و دیگر عوارض نادر محرک ها دیده نشد.

بی توجهی و بیش فعالی - تکانشگری در پایان هفته دوم و پایان هفته چهارم کاهش داشت. در مقایسه بین دو گروه تفاوت بین نمرات بیش فعالی - تکانشگری نسبت به یکدیگر معنی دار بود. در گروه مورد کاهش نمرات بیشتر بود ( $P=0/009$ ) در حالی که این تفاوت در نمره بی توجهی معنی دار نبود ( $P=0/2$ ). متوسط مقدار متیل فنیدیت در گروه دارونما ۱۹ میلی گرم و در گروه مورد ۱۶ میلی گرم بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بوده است ( $P=0/037$ ) (جدول ۱)

بین فشار خون سیستولی پایان هفته دوم در دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود داشت و این مقدار در گروه مورد به میزان کمتری افزایش داشته است. همچنین بین متوسط فشار خون سیستولی پایان هفته چهارم در دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود داشت و در گروه مورد کمتر بود (جدول ۲). بر خلاف فشار خون سیستولی، بین فشار خون دیاستولی در پایان هفته دوم و چهارم بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. نتایج نشان داد که در پایان هفته دوم تفاوت آماری معنی داری بین تعداد نبض دو گروه وجود نداشت ولی در پایان هفته چهارم تفاوت معنی داری وجود داشت ( $P=0/002$ ). به طور متوسط تعداد نبض در گروه مورد طی هفته دوم افزایش کمتری داشته است و حتی در پایان مطالعه شاهد کاهش آن نسبت به هفته دوم بودیم (جدول ۲). متوسط وزن کودکان در بدو ورود به مطالعه در گروه شاهد ۲۸ کیلوگرم و در گروه مورد ۲۲ کیلوگرم بود. این مقادیر در پایان هفته دوم تفاوتی نکرد ولی در پایان هفته چهارم تنها در گروه مورد میانگین وزن به ۲۱ کیلوگرم رسید. در کل در گروه مورد ۲ نفر و در



نمودار ۱: تغییرات نمرات کائوز در دو گروه دارونما و پروپرانولول

جدول ۱: مشخصات افراد نمونه و مقایسه نمرات کائوز

P	شاهد	مورد	تعداد
	۱۵	۱۵	کل
	۴	۲	دختر
	۱۱	۱۳	پسر
	۲	۲	خروج از طرح
	۸/۴	۷/۸	سن
۰/۰۳۷	۱۹	۱۶	میانگین مقدار متیل فنیدیت مصرف شده (میلی گرم)
			نمره آزمون کائوز
			کل
۰/۰۵	۲۳	۲۴	بدو ورود
۰/۰۶	۱۸	۱۶	هفته دوم
	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	P (بین هفته اول و دوم)
۰/۰۰۱	۱۵	۱۰	هفته چهارم
	<۰/۰۰۱	۰/۰۰۸	P (بین هفته دوم و چهارم)
	۰/۰۰۶	<۰/۰۰۱	P (بین هفته اول و چهارم)
			بیش فعالی - تکانش گری
	۱۰	۱۰	بدو ورود
۰/۰۰۹	۵/۷	۷/۸	هفته دوم
۱/۰۰۱	۲/۳	۶	هفته چهارم
<۰			
			کم توجهی
	۹/۹	۹/۹	بدو ورود
۰/۲۷	۸/۳	۷/۵	هفته دوم
۰/۶	۶/۶	۶	هفته چهارم

جدول ۲: مقایسه عوارض در گروه مورد و شاهد

p	شاهد	مورد	
			فشار خون سیستولی (میلی متر جیوه)
۰/۰۷	۹۸	۹۲	بدو ورود
۰/۰۰۶	۱۰۱	۹۵	هفته دوم
۰/۰۰۱	۱۰۶	۹۸	هفته چهارم
			فشار خون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۱۳	۶۱/۶	۵۸/۲	بدو ورود
۰/۹۹	۶۰/۳	۶۰/۳	هفته دوم
۰/۷۷	۶۲	۶۱	هفته چهارم
			ضربان قلب
۰/۲۸	۸۵	۸۸	بدو ورود
>۰/۰۵	۹۴	۸۹	هفته دوم
۰/۰۰۲	۹۹	۸۷	هفته چهارم
۰/۰۵۲	۳۸۰	۱۲۰	کاهش وزن (گرم)

جدول ۳: توزیع فراوانی عوارض در گروه های مورد و شاهد

شاهد		مورد		
درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۹۲	۷۳	۸۰	۱۲	بی اشتهایی
۰/۰۲۸	۷۳	۶۰	۹	هفته دوم
				هفته چهارم
				درد شکم
۰/۰۰۲	۵۳	۱۳	۲	هفته دوم
۰/۰۶	۴۰	۱۳	۲	هفته چهارم
				تهوع
۰/۰۱۸	۵۳	۱۳	۲	هفته دوم
۰/۰۴۹	۵۳	۲۰	۳	هفته چهارم
				استفراغ
۰/۱۵	۲۶	۷	۱	هفته دوم
۰/۰۹	۲۶	۰	۰	هفته چهارم
				کاهش خواب
۰/۷	۲۶	۲۰	۳	هفته دوم
۱	۲۶	۲۶	۴	هفته چهارم
				تحریک پذیری
>۰/۰۵	۱۳	۱۳	۲	هفته دوم
>۰/۰۵	۳۳	۱۳	۲	هفته چهارم
				سردرد
۰/۰۱۲	۶۶	۲۶	۴	هفته دوم
۰/۰۰۶	۶۶	۲۰	۳	هفته چهارم



## بحث و نتیجه گیری

نوع بی توجه، درمان کمکی مفیدی نیست. از آن جا که مهار گیرنده بتا یک آدرنژیک محیطی با داروهای کمتر چربی دوست مثل نادولول ممکن است برای اثرات رفتاری کافی باشد (۶)، پس به نظر می رسد پروپرانولول که از داروهای چربی دوست بوده و اثرات مرکزی هم دارد از طریق مهار گیرنده بتا یک آدرنژیک محیطی بیشتر علائم رفتاری را کاهش می دهد تا باعث افزایش توجه شود. از آن جا که هیچ یک از داروهای مورد استفاده در اختلال بیش فعالی - کم توجهی به اندازه داروهای محرک بر توجه اثر ندارند (۶) به نظر می رسد داروهایی مانند داروهای محرک که از طریق افزایش ترشح دوپامین و نوراپی نفرین یا مهار باز جذب آن ها عمل می کنند، اثر بهتری روی توجه داشته باشند.

در مطالعه اثرات شناختی گیرنده های بتا آدرنژیک و داروهای مؤثر بر آن دیده شده است که تحریک گیرنده های بتا آدرنژیک در آمیگدال و هیپوکامپ نقش مهمی در تحکیم حافظه طولانی مدت دارد. تزریق آنتاگونیست بتا به آمیگدال باعث تخریب و آگونیست آن باعث بهبود تحکیم حافظه می شود. دیده شده که تزریق آنتاگونیست مخلوط بتا یک و بتا دو یعنی پروپرانولول به قشر پره فرونتال مغز و یا مصرف سیستماتیک آن در میمون ها تغییری در عملکرد قشر پره فرونتال مغز نمی دهد اما وقتی داروهای بتا آدرنژیک اختصاصی داده می شود نتایج متفاوت است. مثلاً آنتاگونیست بتایک، یعنی بتاکسولول، باعث بهبود عملکرد قشر پره فرونتال مغز پس از استرس می شود. تحریک گیرنده بتا دو توسط کلنبتترول، باعث بهبود حافظه کاری در حیوانات می شود و عملکرد کلی شناختی را از طریق دسترسی بهتر به گلوکز بهبود می بخشد. البته بسته به این که دارو در کدام منطقه دستگاه عصبی مرکزی برگیرنده های بتا یک یا بتا دو اثر کند، نتایج شناختی متفاوتی ایجاد می کند. پروپرانولول هم بر بتا یک و هم بر بتا دو اثر می کند؛ پس اثرات شناختی متفاوتی می تواند داشته باشد. در

نتایج مطالعه، حاکی از آن است که استفاده از پروپرانولول همراه با متیل فنیدیت احتمالاً یک درمان کمکی مؤثر در بیماران مبتلا به اختلال بیش فعالی - کم توجهی می باشد. با نگاهی به نتایج می توان چنین استنباط کرد که استفاده از پروپرانولول همراه با متیل فنیدیت نسبت به گروه دارونما سبب کاهش بیشتری در نمرات آزمون کانر و بالطبع کاهش علائم شده است که این اثر به خصوص در پایان هفته چهارم مطالعه بارز و چشم گیر است. مؤثر بودن این داروی مهارکننده گیرنده بتا، تا حدودی با مطالعه بایتلر و همکاران و گرین و ماتز هماهنگی دارد (۲۱، ۲۴، ۲۵). در مطالعه ما، از ابتدا، به طور هم زمان پروپرانولول و متیل فنیدیت داده می شد؛ درحالی که در مطالعه بایتلر و همکاران متیل فنیدیت با پیندولول و با دارونما مقایسه شده بود (۲۱). در مطالعه ماتز نیز پروپرانولول به تنهایی در بزرگسالان مبتلا به اختلال بیش فعالی - کم توجهی بررسی شده بود (۲۵). در مطالعه اسپنسر و همکاران نیز پروپرانولول به افرادی که پاسخ خوبی به متیل فنیدیت نداده بودند یا دچار عوارض دارویی شده بودند، داده شد (۲۷). از طرفی در بررسی اثر درمانی پروپرانولول بر علائم اصلی اختلال بیش فعالی - کم توجهی از جمله بیش فعالی - تکانشگری نتایج نشان داد که پروپرانولول در کنار متیل فنیدیت سبب کنترل بهتر بیش فعالی - تکانشگری و پرخاشگری شده است. اثر پروپرانولول بر علائم رفتاری با نتایج سایر مطالعات انجام شده هماهنگی و مطابقت دارد (۲۱، ۲۲، ۲۶، ۲۸، ۲۹، ۳۱، ۳۲). در مطالعه بایتلر، پیندولول بیشتر بر علائم رفتاری و سلوک مؤثر بوده است (۲۱). در مطالعه کوپرمن و همکاران ۶۲ درصد (۲۳) و در مطالعه ونگ هوگو (۲۴) ۸۰ درصد کاهش پرخاشگری با مصرف پروپرانولول دیده شده است. در این مطالعه مشخص شد که اثر پروپرانولول بر علائم بی توجهی نسبت به گروه دارونما تفاوت آماری معنی داری نداشته است و مؤید این نکته می باشد که پروپرانولول در موارد اختلال بیش فعالی - کم توجهی از

شده و بیمار متحمل عوارض و مشکلات دیگری نمی شود.

میزان متوسط مقدار متیل فنیدیت مصرف شده در گروه دارونما ۱۹ میلی گرم و در گروه پروپرانولول ۱۶ میلی گرم بود که این نکته حاکی از آن است که پروپرانولول با مهار نسبی علائم اختلال، نیاز به افزایش مقدار متیل فنیدیت را تا حدودی برطرف می کند. متیل فنیدیت در مقادیر کمتر، توجه را افزایش می دهد و در مقادیر بیشتر بر رفتار مؤثر است (۵، ۱). در این مطالعه کاهش علائم بیش فعالی در گروهی که پروپرانولول هم دریافت کرده اند با مقادیر کمتر متیل فنیدیت نسبت به گروه دیگر رخ داده است. این مطلب از افزایش عوارض جانبی متیل فنیدیت که بیشتر وابسته به میزان مصرف هستند جلوگیری کرده و شاید به نوعی از قطع کردن متیل فنیدیت به دلیل عوارض جانبی، جلوگیری کند. در مجموع به نظر می رسد که مصرف پروپرانولول همراه با متیل فنیدیت در کودکان مبتلا به بیش فعالی - تکانشگری هم در کنترل علائم اختلال و به خصوص علائم رفتاری و بیش فعالی - تکانشگری مؤثر است و هم برخی عوارض جانبی شایع متیل فنیدیت را کاهش می دهد. همچنین با این روش، کودکان نیاز به مقدار کمتری از متیل فنیدیت دارند. این اثرات منجر به تسریع بهبود کودکان، پذیرش بیشتر داروی متیل فنیدیت و بهبود بیشتر عملکرد کودکان در خانه و مدرسه می شود. با توجه به این که هزینه پروپرانولول زیاد نیست، هزینه اضافی بر خانواده تحمیل نمی شود و همکاری خانواده ها در درمان این کودکان افزایش می یابد.

جنبه جدید این مطالعه درمان ترکیبی متیل فنیدیت و پروپرانولول به منظور افزایش اثربخشی و کاهش عوارض متیل فنیدیت است. از محدودیت های طرح می توان به تعداد کم نمونه و مدت کوتاه مطالعه و نیز استفاده نکردن از آزمون کانرز آموزگار اشاره کرد. محدودیت دیگر استفاده از حداقل مقدار پروپرانولول و به میزان ثابت به منظور به حداقل رساندن عوارض آن است. در

اختلال استرس پس از سانحه، پروپرانولول باعث کاهش عملکرد آمیگدال و بالطبع خاطره حادثه می شود ولی نمی تواند عملکرد مهاری قشر پره فرونتال مغز را تقویت کند. بتاکسولول که فقط برتا یک اثر می کند باعث تقویت بیشتر قشر پره فرونتال مغز و تضعیف آمیگدال می شود (۹). شاید اثر آنتاگونیستی بتا دو باعث دسترسی کمتر به گلوکز شود. پس به نظر می رسد که در اختلال بیش فعالی - کم توجهی از نوع کم توجه، استفاده از داروهایی که به طور اختصاصی برگیرنده بتا یک عمل می کنند، مناسب تر باشد. با توجه به این که در بررسی منابع موجود در این خصوص مطالعه مشابهی یافت نشد، نیاز است که مطالعات اختصاصی تری در زمینه درمان گونه های مختلف این اختلال شامل نوع بی توجه یا نوع بیش فعال/ تکانشگر انجام شود.

میزان بروز عوارض جانبی به تفکیک ذکر گردید و با نگاهی به عوارض چنین استنباط می شود که عوارضی هم چون سردرد، تهوع، درد شکم، افزایش ضربان قلب و افزایش خفیف فشار خون در گروهی که پروپرانولول به همراه متیل فنیدیت دریافت می کردند به طور معنی داری کمتر از گروه دارونما است که این مسأله علاوه بر بهتر شدن روند درمان و کاهش فشار روحی روانی ناشی از بیماری کودک بر خانواده به افزایش پذیرش انطباق داروهای محرک به عنوان درمان اصلی اختلال کمک می کند. پروپرانولول از طریق مهار گیرنده بتا آدرنژیک محیطی باعث کاهش فشار خون و ضربان قلب می شود (۲، ۱) و در سردردهای میگرنی نیز کاربرد دارد (۲، ۱)؛ پس شاید به همین دلیل در کاهش این عوارض نقش داشته است.

عوارضی هم چون تحریک پذیری، اختلال خواب، بی اشتها و کاهش وزن در دو گروه تفاوت معنی داری نداشتند و پروپرانولول بر این عوارض اثر بارزی نداشته است. از طرفی کم عارضه بودن پروپرانولول در این مطالعه نشان دهنده این مطلب است که این دارو با مقادیر استفاده شده در این مطالعه به خوبی همراه با متیل فنیدیت تحمل

قالب طرح پژوهشی با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه جندی شاپور اهواز اجرا شده است. بدین وسیله از تمامی افرادی که در این مطالعه هم کاری نموده اند تشکر و قدردانی به عمل می آید.

مطالعات بعدی می توان مدت را افزایش داده و اثرات آن را در طولانی مدت هم بررسی نمود. هم چنین می توان از مقادیر بیشتر پروپرانولول هم استفاده کرد.

### قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه دستیاری است و در

### منابع

- 1-Greenhill LL, Hechtman LI. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P.(eds). Comprehensive Text Book of Psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. P. 3560-72.
- 2-Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, behavioral clinical psychiatry. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. P.1206-17.
- 3-Taghizad A, Fallahzade M. Prevalence of attention deficit –hyperactivity disorder among elementary school students in Karaj district. Fifth Iranian seminar children and adolescents mental and behavioral health. Zanjan university of medical sciences, Zanjan, Iran. 2003 Oct. (in Persian)
- 4-Gaffarnejad AR. Study in prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder and some related factors among primary school students in Kerman, Iran. Fourth Iranian seminar of children and adolescents mental health. Zanjan university of medical sciences, Zanjan-Iran. 2000 Oct (in Persian)
- 5-Vasiri asfarjani SH, Tashakori A, Farhadi babadi S. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Ahvaz city student and relation with some risk factors. 21<sup>th</sup> international congress of pediatrics, Tehran university of medical sciences, Tehran, Iran: 2009 Nov 8-12.(in Persian)
- 6-Anderson GM, Martin A. Neurochemistry pharmacodynamic and biological psychiatry. Spetie L, Arnold LE. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. In: Martin A, Volkmar FR. (eds). Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2007: 240-3,430-49.
- 7-Greydanus DE, Pratt HD, Patel DR. Attention deficit hyperactivity disorder across the lifespan: the child, adolescent, and adult. Dis Mon. 2007 Feb;53(2):70-131. [PMID=17386306]
- 8-Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. Brain Res Rev. 2003 Apr; 42(1):33-84. [PMID=12668290]
- 9-Ramos BP, Arnsten AF. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. Pharmacol Ther. 2007 Mar; 113(3):523-36. [PMID=17303246]
- 10-Aston-Jones G, Chiang C, Alexinsky T. Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. Prog Brain Res. 1991; 88:501-20. [PMID=1813931]
- 11-Brunello N, Blier P, Judd LL, Mendlewicz J, Nelson CJ, Souery D, et al. Noradrenaline in mood and anxiety disorders: basic and clinical studies. Int clin psychopharmacol. 2003 Jul; 18(4):191-202. [PMID=12817153]
- 12-Arnsten AF. Catecholamine regulation of prefrontal cortex. J psychopharmacol. 1997; 11(2): 151-62. [PMID=9208378]
- 13-Halperin JM, Newcorn JH, Koda VH, Pick L, McKay KE, Knott P. Noradrenergic mechanisms in ADHD children with & without reading disabilities. A replication & extension. J AM Acad Child Adolesc psychiatry 1997 Dec; 36(12): 1688-97. [PMID=9401330]
- 14-Ornitz EM, Gabikian P, Russell AT, Guthrie D, Hirano C, Gehricke JG. Affective valence and arousal in ADHD and normal boys during a startle habituation experiment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997 Dec; 36(12):1698-705. [PMID=9401331]
- 15-Baker GB, Bornstein RA, Douglass AB, Van Muyden JC, Ashton S, Bazylewich TL. Urinary excretion of MHPG and normetanephrine in attention deficit hyperactivity disorder. Mol chem. Mol Chem Neuropathol. 1993 Jan-Feb; 18(1-2):173-8. [PMID=8466590]
- 16-Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1987 Sep; 26(5):676-86. [PMID=2889717]
- 17-Mefford IN, Potter WZ. A neuroanatomical and biochemical basis for attention deficit disorder with hyperactivity in children: a defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. Med Hypotheses. 1989 May; 29(1):33-42. [PMID=2546021]
- 18-Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Mar; 35(3):264-72. [PMID=8714313]

- 19-Anderson GM, Dover MA, Yang BP, Holahan JM, Shaywitz SE, Marchione KE, et al. Adrenomedullary function during cognitive testing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000 May; 39(5):635-43. [PMID=10802982]
- 20-Gualtieri CT, Golden RN, Fahs JJ. New development in pediatric psychopharmacology. *J Dev Behav Pediatr*. 1983 Sep; 4(3):202-9. [PMID=6355189]
- 21-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 Psychol Psychiatry*. 1996 Jul; 37(5):587-95. [PMID=8807439]
- 22-Widens TE. Straight talk about psychiatric medications for kids. New York (NY): Guilford Press; 1999. P. 228.
- 23-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]
- 24-Green WH. Child and adolescent clinical psychopharmacology .4<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2007. P.319-22.
- 25-Mattes JA. Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1986 Oct; 6(5):299-302. [PMID=3771813]
- 26-ADHD: What to do when stimulant treatment fails. Available from: <http://organizedwisdom.com/adhd-what-to-do-when-stimulants-fail/2045758/nxi/med>. Accessed 2008 Apr 17.
- 27-Spencer TJ, Wilens TE, Biederman J, Weisler RH, Read SC, Pratt R. Efficacy and safety of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) in the management of attention-deficit/ hyperactivity disorder in adolescent patients: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2006 Feb; 28(2):266-79. [PMID=16678648]
- 28-Mattes JA. Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts. *Neuropsychiatry clin neurosci*. 1990 spring; 2(2):159-64. [PMID=2136070]
- 29-Haspel T. Beta-blockers and treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry*. 1995 Jan-Feb; 2(5):274-81. [PMID=9384911]
- 30-Haden SC, Scarpa A. The noradrenergic system and its involvement in aggressive behaviors. *Aggression and violent behavior*. 2007 Jan-Feb; 12(1):1-15.
- 31-Tuisku K, Virkkunen M, Holi M, Lauerma H, Naukkarinen H, Rimon R, et al. Antisocial violent offenders with attention deficit hyperactivity disorder demonstrate akathisia-like hyperactivity in three-channel actometry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003 Spring; 15(2):194-9. [PMID=12724461]
- 32-Famularo R, Kinscherff R, Fenton T. Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type. A pilot study. *Am J Dis Child*. 1988 Nov; 142(11):1244-7. [PMID=3177336]
- 33-Anne Brown. The difficulty diagnosing ADHD and Bipolar disorder in children. NASARD Research Newsletter Archive. 2007. Available from: [<http://www.healthyplace.com/parenting/adhd/difficulty-of-diagnosing-adhd-bipolar-disorder-in-children/menu-id-61>] . Accessed 2008 Apr 8.
- 34-Ford RE, Greenhill LL, Posner K. Stimulants. In: Martin A, Scahill L, Charney DS, Leckman JF. (eds). *Pediatric Psychopharmacology: Principles and Practice*. New York (NY): oxford university press; 2003. P.225-63.
- 35-Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 11<sup>th</sup> ed. New York (NY): Mc Graw-Hill Companies; 2009. Translated by Fatollahi AR, Sobhanian Kh. Tehran: Arjmand publication Co; 2010. P.177-204.
- 36-Karahmadi M, Esmacili H. Comparative efficacy of Iranian and foreign methylphenidate in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Armaghane-danesh, Journal of Yasuj university of medical Sciences* 2008 spring; 13(1(49)):37-44. (In Persian)

# Assessment of Methylphenidate and Propranolol Combination Treatment in Comparison with Methylphenidate and Placebo Among Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Tashakori A<sup>1\*</sup>, Ghaderi H<sup>2</sup>, Riahi F<sup>1</sup>, Gaffari M<sup>1</sup>, Sepandi M<sup>3</sup>

1- Assistant professor of Psychiatry.  
2- Psychiatrist  
3- Lecturer of Epidemiology

Department of Psychiatry, School of Medicine, Ahvaz Jundishapour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\* Corresponding author: Department of Psychiatry, Golestan hospital, Golestan, Blv, Ahvaz, Iran  
Tel: 0098-611-3743038  
Email: tashakori\_doctor@yahoo.com

## Abstract

**Background and Objective:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) is one of the most common psychiatric disorders in children and adolescents. Due to significance of this disorder in children and its complications, this study was done to determinate efficacy of propranolol and methylphenidate combination in treatment of ADHD and in control of adverse effects of methylphenidate.

**Subjects and Methods:** This study is a double blind–placebo control clinical trial which was conducted to compare propranolol and methylphenidate combination with placebo and methylphenidate. Thirty children with attention deficit hyperactivity disorder were assessed by Conner's rating scale (parent version) and psychiatric interview based on DSM-IV-TR and adverse effects check list of stimulant drugs and propranolol during 4 weeks in Ahvaz Golestan hospital child and adolescent psychiatric clinic.

**Results:** Rate of response in combination treatment (methylphenidate and propranolol) group was significantly greater than control group. Combination treatment was more effective in control of hyperactivity and impulsivity than inattention. The most common side effect was anorexia in both groups. Other adverse effects of methylphenidate such as increase of systolic blood pressure and pulse rate, abdominal pain, headache, insomnia and nausea were less common in combination treatment group than placebo group.

**Conclusion:** The results were shown that combination of propranolol and methylphenidate is more effective in treatment of ADHD and decrease of adverse effects of methylphenidate than methylphenidate alone. This combination therapy was more effective in hyperactive-impulsive symptoms rather than inattention.

*Sci Med J 2011; 10(1):45-57*

**Keywords:** Attention Deficit-Hyperactivity Disorder, methylphenidate, Propranolol, Conner's Rating Scale.

Received: July 13, 2009

Revised: Jun 2, 2010

Accepted: Jun 20, 2010