

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Propranolol withdrawal syndrome

Kotryna Podčašinskytė¹, Augustinas Žemaitis^{1,2}

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Clinic of Psychiatry, Vilnius Lithuania*

²*Republican Vilnius University Hospital, Toxicology clinic, Department of Psychosomatic disorders, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Propranolol, a non-selective beta-blocker widely used for the treatment of various cardiovascular diseases. However, its abrupt discontinuation can lead to withdrawal syndrome. This syndrome manifests as increased adrenergic sensitivity, potentially resulting in tachycardia, blood pressure fluctuations, angina, myocardial infarction, and other serious complications. Due to these risks, the discontinuation of propranolol requires a well-planned tapering strategy.

Objective: to review the mechanisms, clinical consequences, and prevention strategies of propranolol withdrawal syndrome based on previous studies and clinical observations. Additionally, this review aims to provide practical recommendations for propranolol dose reduction strategies to minimize withdrawal symptoms and highlight the clinical significance of this issue.

Methods. A literature review was conducted using the Medline (PubMed) database. The search included keywords in English: propranolol, beta-blockers, withdrawal syndrome, abstinence, prevention, mechanism, and their combinations. Studies published in English between 1979 and 2024 were included in the analysis. In total, 17 scientific articles were selected for review.

Results. The literature review indicates that propranolol withdrawal symptoms can be significantly reduced by gradual dose tapering or transitioning to longer-acting beta-blockers. Studies emphasize that abrupt discontinuation of propranolol increases the risk of acute cardiovascular complications, particularly in patients with pre-existing cardiovascular diseases.

Conclusions. After discussing propranolol withdrawal syndrome, it can be concluded that abrupt discontinuation may trigger a dangerous adrenergic response. Therefore, a gradual dose reduction or transition to an alternative medication is recommended. Given its widespread use, propranolol withdrawal should be carefully managed under medical supervision.

Keywords: propranolol, beta-blockers, withdrawal syndrome, abstinence, prevention, mechanism.

Propranololio nutraukimo sindromas

Kotryna Podčasinskytė¹, Augustinas Žemaitis^{1,2}

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Psichiatrijos klinika, Vilnius, Lietuva

²Respublikinė Vilniaus universitetinė ligoninė, Toksikologijos klinika, Psichosomatinų susirgimų skyrius, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Propranololis, neselektyvus beta adrenoblokatorius, plačiai vartojamas įvairioms širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti, tačiau staigus jo vartojimo nutraukimas gali sukelti nutraukimo sindromą. Šis sindromas pasireiškia adrenerginio jautrumo padidėjimu, kuris gali lemti tachikardiją, kraujospūdžio svyravimus, krūtinės anginą, miokardo infarktą ir kitas rimtas komplikacijas. Dėl šių pavojų propranololio vartojimo nutraukimas reikalauja tinkamos strategijos.

Darbo tikslas: apžvelgti propranololio nutraukimo sindromo mechanizmus, klinikines pasekmes, prevencijos galimybes, atsižvelgiant į ankstesnius tyrimus bei klinikinius stebėjimus. Taip pat siekiama pateikti praktines rekomendacijas dėl propranololio dozės mažinimo strategijų, siekiant sumažinti nutraukimo simptomų riziką, ir atkreipti dėmesį į šios problemos svarbą klinikinėje praktikoje.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Atlikta literatūros apžvalga, pasitelkus Medline (PubMed) duomenų bazę. Straipsnių paieškai naudoti raktiniai žodžiai anglų kalba: propranololis (angl. “propranolol”), beta blokatoriai (angl. “beta-blockers”), nutraukimo sindromas (angl. “withdrawal syndrome”), abstinencija (angl. “abstinence”), prevencija (angl. “prevention”), mechanizmas (angl. “mechanism”) bei jų deriniai. Į tyrimą įtraukti 1979 – 2024 metais anglų kalba publikuoti straipsniai. Iš viso į apžvalgą įtraukta 17 mokslinių straipsnių.

Rezultatai. Literatūros apžvalgos duomenys rodo, kad propranololio nutraukimo simptomai gali būti reikšmingai sumažinti taikant laipsnišką dozės mažinimą arba pereinant prie ilgiau veikiančių beta adrenoblokatorių. Tyrimai pabrėžia, kad staigus propranololio nutraukimas padidina ūminių širdies ir kraujagyslių komplikacijų riziką, ypač pacientams, turintiems kardiovaskulinių ligų.

Išvados. Aptarus propranololio nutraukimo sindromą, galima teigti, kad staigus jo nutraukimas gali sukelti pavojingą adrenerginį atsaką, todėl rekomenduojama laipsniškai mažinti dozę ar keisti vaistą. Dėl plataus propranololio taikymo jo nutraukimas turėtų būti atidžiai prižiūrimas gydytojų.

Raktažodžiai: propranololis, beta blokatoriai, nutraukimo sindromas, abstinencija, prevencija, mechanizmas.

1. Įvadas

Propranololis, vienas iš pirmų neselektyvių beta adrenoblokatorių, yra plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje ir laikomas pagrindiniu vaistu, lyginant beta blokatorių veiksmingumą bei saugumą. Šį vaistą sukūrė britų mokslininkas Jamesas Blackas, pradėdamas jį naudoti krūtinės anginos gydymui. Per ateinančius metus propranololis buvo plačiai taikomas gydant įvairias širdies ir kraujagyslių bei kitų sistemų ligas ir tapo vienu plačiausiai naudojamų farmacinių preparatų (1). Propranololis plačiai naudojamas širdies ir kraujagyslių ligoms gydyti, tokioms kaip išeminė širdies liga, aritmijos ir miokardo infarktas. Bet taip pat jo veiksmingumas jau yra įrodytas gydant tokias ligas kaip migrena, esencialinis tremoras, nerimas, portinė hipertenzija, hipertiroidizmas ir feochromocitoma (2).

Propranololis dažnai vartojamas nerimo simptomams, tokiems kaip tremoras, prakaitavimas ar širdies plakimas, malšinti. Nors jis plačiai naudojamas gydymo praktikoje, pastaruoju metu pastebima piktnaudžiavimo atvejų, rodančių, kad šis vaistas gali sukelti priklausomybę. Asmenys, siekdami kontroliuoti fizinius nerimo simptomus, gali pradėti vartoti propranololį savarankiškai, didindami dozes pagal dienos poreikius. Klinikinė patirtis rodo, kad ilgametis propranololio vartojimas stresą keliančiose situacijose palaipsniui perauga į piktnaudžiavimą. Neretai pacientai patys keičia dozes ir vartoja propranololį itin dideliais kiekiais. Propranololis gali ne tik tapti neatskiriama nerimo kontrolės dalimi, bet ir sukelti priklausomybę (3).

Beta adrenoreceptorius blokuojančių vaistų, tokių kaip propranololis, staigus nutraukimas gali sukelti nutraukimo sindromą, kuris pasireiškia padidėjusiu adrenerginiu jautrumu ir galimomis kardiovaskulinėmis komplikacijomis (4). Propranololis yra unikalus tarp beta blokatorių tuo, kad jis lengvai kerta hematoencefalinį barjerą. Tai leidžia jam turėti

tiesioginį poveikį centrinei nervų sistemai, todėl gali kilti didesnis nutraukimo sindromo pavojus, ypač kai vaistas vartojamas ilgą laiką (5). Šis sindromas pirmą kartą pastebėtas pradėjus klinikinėje praktikoje vartoti propranololį ir nuo to tada laikomas galimu rizikos veiksniu, susijusiu su staigiu beta blokatorių vartojimo nutraukimu. Beta blokatorių nutraukimo sindromo dažnis, remiantis įvairiais tyrimais yra 5 % bendroje populiacijoje ir net iki 50 % pacientų, sergančių krūtinės angina. 1988 metais Jungtinėse Valstijose buvo išrašyta daugiau nei 48 milijonai receptų beta blokatoriams, o tai rodo, kad nemaža dalis žmonių galėjo susidurti su nutraukimo sindromo simptomais, staigiai nustojus vartoti beta blokatorius. Šio sindromo simptomai gali būti drebulys, tachikardija, galvos skausmas, tačiau kai kuriais atvejais gali pasireikšti ir rimtesnės komplikacijos, tokios kaip nestabili krūtinės angina, ūminis miokardo infarktas, hipertenzinė krizė, smegenų kraujotakos sutrikimai, skilvelinės aritmijos arba staigi mirtis (6). Propranololio nutraukimo sindromas yra rimta, tačiau nepakankamai aptariama problema. Nors šia tema buvo atlikta keletas tyrimų praeityje, dauguma publikacijų yra senos, o šiuolaikinėje literatūroje šis klausimas lieka beveik nepastebėtas. Vis dėlto, propranololio nutraukimas gali sukelti pavojingų pasekmių, todėl tai išlieka opi ir svarbi klinikinė tema.

2. Tyrimo medžiaga ir metodai:

Atlikta literatūros apžvalga, pasitelkus Medline (PubMed) duomenų bazę. Straipsnių paieškai naudoti raktiniai žodžiai anglų kalba: propranololis (angl. "*propranolol*"), *beta blokatoriai* (angl. "*beta-blockers*"), *nutraukimo sindromas* (angl. "*withdrawal syndrome*"), *abstinencija* (angl. "*abstinence*"), *prevencija* (angl. "*prevention*"), *mechanizmas* (angl. "*mechanism*") bei jų deriniai. Į tyrimą įtraukti 1979 – 2024 metais anglų kalba

publiuoti straipsniai. Iš viso į apžvalgą įtraukta 17 mokslinių straipsnių.

3. Rezultatai

3.1. Propranololio veikimo mechanizmas ir farmakokinetika

Propranololis yra neselektyvus beta-adrenoreceptorių blokatorius ir taip pat priklauso II antiaritminių vaistų grupei. Jis slopina beta-1 ir beta-2 receptorių širdyje, sumažindamas adrenalino ir noradrenalino poveikį. Blokuodamas beta-1 receptorių, propranololis mažina širdies ritmą ir kontraktiškumą, taip sumažindamas širdies apkrovą ir deguonies poreikį. Blokuodamas beta-2 receptorių, propranololis sukelia vazokonstrikciją, nes slopina lygiųjų raumenų atsipalaidavimą kraujagyslėse ir kituose organuose (1).

Propranololis yra lipofiliškas, todėl jis lengviau prasiskverbia pro hematoencefalinį barjerą nei hidrofiliški beta blokatoriai (5). Paskyrus per burną vaistas visiškai absorbuojamas, tačiau tik 25 % jo pasiekia sisteminę kraujotaką, nes didžioji dalis pašalinama per kepenis. Jo pusinės eliminacijos laikas siekia 3-6 valandas, bet yra sukurtas ir ilgai veikiantis preparatas, kurio pusinės eliminacijos laikas prailgintas iki 8-11 valandų, leidžiantis vaistą vartoti tik kartą per dieną. Dozė paprastai svyruoja nuo 80 mg iki 320 mg per parą, priklausomai nuo paciento atsako (2).

3.2. Propranololio nutraukimo sindromas

Propranololio nutraukimo sindromo sąvoka apibūdina būklę, atsirandančią po staigaus propranololio vartojimo nutraukimo. Nutraukus propranololį, ypač po ilgalaikio vartojimo, gali atsirasti padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas. Klinikinė patirtis rodo, kad šis sindromas dažniausiai pasireiškia pacientams, kurie ilgą laiką vartojo dideles propranololio dozes ir staigiai nutraukė jų vartojimą, nesumažindami dozės

palaipti. Pastaruoju metu vis dažniau pastebimi piktnaudžiavimo atvejai, rodantys propranololio priklausomybės potencialą. Klinikiniai atvejai rodo, kad ilgalaikis propranololio vartojimas stresinėse situacijose gali peraugti į piktnaudžiavimą. Pacientai neretai savavališkai didina dozes, kartais pasiekdami itin dideles – iki 320 mg per dieną. Tai rodo, kad propranololis gali tapti priklausomybę keliančiu preparatu (3).

Nutraukimo sindromas labiau paplitęs tarp tų, kurie propranololį vartoja dėl širdies ir kraujagyslių ligų (pvz., hipertenzijos, krūtinės anginos), taip pat ir tarp sergančiųjų generalizuotu nerimo sutrikimu ar migrena. Vyresni pacientai arba tie, kurių širdies ligos yra sunkesnės, gali būti labiau pažeidžiami šios būklės (7).

Nutraukimo sindromas pasireiškia, kai staiga padidėja katecholaminų sekrecija arba sustiprėja receptorių jautrumas, kurie buvo slopinami gydymo metu. Simpatinės nervų sistemos hiperaktyvumas tiesiogiai priklauso nuo to, kaip greitai baigiasi antihipertenzinio vaisto poveikis ir nuo receptorių adaptacijos. Kadangi receptorių pusinės eliminacijos laikas nuo 24 iki 36 valandų, hiperadrenerginė būklė dažniausiai pasireiškia naudojant trumpai veikiančius antihipertenzinius vaistus, tokius kaip propranololis. Tai reiškia, kad receptorių jautrumas išlieka, net kai antihipertenzinis poveikis jau išnyko. Ilgalaikis propranololio vartojimas sumažina adrenerginės sistemos aktyvumą, blokuodamas beta adrenerginius receptorių. Organizmas reaguoja į šį poveikį, padidindamas beta adrenerginių receptorių skaičių. Staiga nutraukus propranololio vartojimą, padidėjęs receptorių jautrumas ir jų perteklius sukelia staigią adrenerginės sistemos hiperaktyvaciją. Tai smarkiai sustiprina katecholaminų poveikį ir sukelia didelį širdies ir kraujagyslių sistemos krūvį bei papildomą stresą organizmui (8). Nors propranololio nutraukimas dažnai siejamas su padidėjusiu beta adrenerginiu jautrumu, Kiyangi ir

Shaw (1984) tyrimas parodė, kad ši hipotezė gali nebūti pagrindine priežastimi. 16 sveikų savanorių vartojo propranololį savaitę, o jų širdies ritmas ir kraujo spaudimas buvo matuojami skirtingomis sąlygomis paskutinę gydymo dieną ir per šešias dienas po nutraukimo. Tyrimo rezultatai neparodė reikšmingo širdies ritmo ar kraujo spaudimo padidėjimo virš pradinio lygio arba placebo vertės todėl manoma, kad beta adrenerginis jautrumas nėra pagrindinė staigaus propranololio nutraukimo priežastis sveikiems asmenims (9).

Be kraujospūdžio ir širdies susitraukimo dažnio padidėjimo, staigus beta blokatorių nutraukimas gali sukelti rimtus sveikatos problemų, įskaitant išeminės būklės pablogėjimą ir ūminį miokardo infarktą pacientams su koronarine širdies liga. Kartais tai gali lemti skilvelines aritmijas ar net staigią mirtį (10). Šie simptomai gali pasireikšti net tiems pacientams, kurie anksčiau neturėjo jokių koronarinės ligos simptomų. Robertas Slome (1973) aprašė du atvejus, kai staigus propranololio nutraukimas sukėlė miokardo infarktą, nepaisant to, kad nebuvo fizinio krūvio ar kitų provokuojančių veiksnių (11).

Krukemyer ir kiti (1989) tyrime nustatytas dvifazis adrenerginio jautrumo atsakas po propranololio nutraukimo. Tyrimas parodė, kad adrenerginis jautrumas pasiekia piką 2-3 ir 7 dieną po nutraukimo, o tai rodo, jog nutraukimo sindromas gali trukti ilgiau nei įprastai tikėtasi. Tai pabrėžia paciento būklės ilgalaikio stebėjimo bei laipsniško vaisto dozės mažinimo svarbą. Perėjimas prie ilgiau veikiančių beta blokatorių dar labiau sumažina šių reakcijų intensyvumą (12).

Salazar ir kiti (1979) tyrime nustatyta, kad staigus propranololio vartojimo nutraukimas likus 10 valandų iki operacijos žymiai sumažino propranololio koncentraciją kraujo plazmoje ir buvo susijęs su didesniu supraventrikulinių aritmijų dažniu po operacijos. Profilaktinis propranololio vartojimas perpus sumažino aritmijų dažnį, kas patvirtina, jog

staigus nutraukimas sustiprina beta receptorių jautrumą ir katecholaminių poveikį (13).

Svarbu paminėti, kad skirtingi beta blokatoriai sukelia skirtingo intensyvumo nutraukimo simptomus. Pavyzdžiui, lyginant su atenololiu, nutraukus propranololio vartojimą, fizinio krūvio metu pastebėtas žymesnis širdies susitraukimų dažnio ir sistolinio kraujospūdžio padidėjimas, kas rodo didesnę širdies ir kraujagyslių sistemos apkrovą. Tai paaiškinama propranololio neselektyviu beta receptorių blokavimu bei trumpesniu pusinės eliminacijos laiku, dėl ko adrenerginė reakcija pasireiškia greičiau (14). Lyginant su metaprololiu, propranololis sukelia ryškesnius ir ilgesnius nutraukimo simptomus. Nors nutraukus metaprololį beta adrenerginis jautrumas taip pat padidėja, šis poveikis trunka trumpiau (2-8 dienas), tikriausiai dėl beta-1 selektyvumo ir mažesnio vaisto stiprumo. Tuo tarpu pindolis, turintis vidinį simpatomimetinį aktyvumą, nesukėlė reikšmingų nutraukimo simptomų, kas leidžia manyti, kad vidinis simpatomimetinis aktyvumas gali sumažinti nutraukimo reiškinius, susijusius su beta blokatorių vartojimo nutraukimu (15).

3.3. Propranololio nutraukimo sindromo prevencija

Siekiant išvengti nutraukimo sindromo, beta blokatoriai turėtų būti nutraukiami palaipsniui per 6 – 10 dienų, tačiau praktikoje vaisto dozės mažinimas per kelias savaites gali būti efektyvesnis ir saugesnis (8). Pereinant prie ilgesnio veikimo beta blokatorių, galima dar labiau sumažinti šių reakcijų intensyvumą (12). Taip pat viename iš tyrimų yra rekomenduojamas perėjimas prie kalcio kanalų blokatorių, tokių kaip verapamilis, atsižvelgiant į tai, kad nutraukus verapamilio vartojimą, nebuvo pastebėta jokių nutraukimo sindromui būdingų simptomų (16).

Atlikti tyrimai, kuriuose buvo nagrinėjami du metodai, skirti sumažinti propranololio nutraukimo simptomus: laipsniškas dozės mažinimas ir ilgalaikė mažos dozės terapija. Rangno ir jo kolegos (1982) nustatė, kad laipsniškas dozės mažinimas nebuvo pakankamai veiksmingas – dviems iš trijų pacientų vis tiek padidėjo beta adrenerginis jautrumas. Tuo tarpu veiksmingesniu būdu pasirodė esanti ilgalaikė mažos dozės (30 mg per dieną) terapija, trunkanti dvi savaites iki visiško vaisto nutraukimo. Šis metodas reikšmingai sumažino tachikardijos, padidėjusio kraujospūdžio ir beta adrenerginio jautrumo riziką, taip užkertant kelią daugumai nutraukimo simptomų. Šie rezultatai pabrėžia, kad norint išvengti nutraukimo sindromo, ypač pacientams, kuriems gresia rimti širdies ir kraujagyslių sutrikimai, būtina atidžiai suplanuoti laipsnišką vaisto dozės mažinimą (17).

4. Išvados

Aptarus propranololio nutraukimo sindromą, galima teigti, kad staigus vaisto vartojimo nutraukimas gali sukelti pavojingą adrenerginio jautrumo padidėjimą, sukeldami tachikardiją, hipertenziją, krūtinės anginą ir net miokardo infarktą. Be to, yra duomenų, kad propranololis gali sukelti priklausomybę, todėl jo skyrimas turi būti grindžiamas aiškiais medicininiemis indikacijomis ir atliekamas gydytojo priežiūroje.

Siekiant išvengti nutraukimo sindromo komplikacijų, būtina palaipsniui mažinti dozę arba, jei reikia, pereiti prie kitų vaistų, pavyzdžiui, ilgiau veikiančių beta blokatorių ar kalcio kanalų blokatorių. Kadangi propranololis skiriamas ne tik širdies ir kraujagyslių ligoms, bet ir kai kuriems neurologiniams bei psichiatriniais sutrikimams gydyti, jo paskyrimą turėtų atidžiai įvertinti ne tik kardiologai ir šeimos gydytojai, bet ir neurologai bei psichiatrai.

Tinkamas nutraukimo plano laikymasis yra būtinas siekiant sumažinti rimtų komplikacijų riziką ir užtikrinti saugų gydymo nutraukimą klinikinėje praktikoje.

Literatūros šaltiniai

1. Propranolol - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [cited 2024 Nov 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557801/>
2. Srinivasan A. Propranolol: A 50-year historical perspective. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(1):21.
3. Chandrasekaran, V., Subramanian, K., & Muthuramalingam, A. (2020). Propranolol abuse: A case report on the harmful consequence of over-the-counter medications. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 42(4), 394–396.
4. Walden RJ, Bhattacharjee P, Tomlinson B, Cashin J, Graham BR, Prichard BNC. The Effect Of Intrinsic Sympathomimetic Activity On P-Receptor Responsiveness After P-Adrenoceptor Blockade Withdrawal. *Br. J. clin. Pharmac.* (1982), 13, 359S-364S
5. John B. Kostis, M.D. and Raymond C. Rosen, PH.D., "Central nervous system effects of beta-adrenergic blockers." *Circulation* 75, No. 1, 204-212, 1987.
6. Krukemyer, J. J., Boudoulas, H., & Binkley, P. F. (1990). Comparison of hypersensitivity to adrenergic stimulation after abrupt withdrawal of propranolol and nadolol: Influence of half-life differences. *American Heart Journal*, 120(3), 572–578.
7. Lewis RV, Lofthouse C. Adverse Reactions with β -Adrenoceptor Blocking Drugs. *Drug Saf.* 1993;
8. Elliott, W. J., Townsend, R. R., & Law, K. (2024). Tapering and discontinuing antihypertensive medications. UpToDate. Retrieved October 4, 2024;

9. Kiyangi, K. S., & Shaw, J. (1984). The phenomenon of β -adrenergic hypersensitivity following propranolol withdrawal studied in normal subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 27(6), 423-428.
10. Podrid, P. J., Lévy, S., & Botkin, N. (2023). Major side effects of beta blockers. UpToDate.
11. Jones C, Mcintosh N. A COMPLICATION OF INTRAVENOUS FEEDING BY CATHETER. *The Lancet*. 1973 Jan;301(7795):156.
12. Krukemyer JJ, Boudoulas H, Binkley PF, Lima JJ. Biphasic pattern of hypersensitivity following acute propranolol withdrawal in normal subjects. *Life Sci*. 1989 Jan;45(17):1547-51.
13. Salazar, C., Frishman, W., Friedman, S., Patel, J., Lin, Y. T., Oka, Y., Frater, R. W. M., & Becker, R. M. (1979). Beta-blockade therapy for supraventricular tachyarrhythmias after coronary surgery: A propranolol withdrawal syndrome? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 22(5), 816-819.
14. Schwartz J, Jackson G, Kates RE, Harrison DC. A comparison of Circulatory responsiveness following the sudden withdrawal from atenolol and propranolol*. *Eur Heart J*. 1981 Feb;2(1):31-9.
15. Rangno, R. E., & Langlois, S. (1982). Comparison of withdrawal phenomena after propranolol, metoprolol, and pindolol. *American Heart Journal*, 104(2), 473-478.
16. Frishman, W. H., Klein, N., Strom, J., Cohen, M. N., Shamoan, H., Willens, H., Klein, P., Roth, S., Iorio, L., LeJemtel, T., Pollack, S., & Sonnenblick, E. H. (1982). Comparative effects of abrupt withdrawal of propranolol and verapamil in angina pectoris. *The American Journal of Cardiology*, 50(5), 1191-1195.
17. Rangno RE, Nattel S, Lutterodt A. Prevention of propranolol withdrawal mechanism by prolonged small dose propranolol schedule. *Am J Cardiol*. 1982 Mar;49(4):828-33.