

## اثر پرازوسین بر کابوسهای شبانه اختلال استرس پس از سانحه جنگ\*

دکتر قربانعلی اسداللهی<sup>۱</sup>، دکتر غلامحسین احمدزاده، دکتر جواد محمودی قرائی، دکتر نصرالله بشر دوست، تکتم فقیهی

### چکیده مقاله

**مقدمه.** مطالعات افزایش فعالیت سیستم آدرنرژیک را در اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) نشان داده‌اند. پرازوسین، آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_1$  - آدرنرژیک، در ۴ بیمار PTSD جنگ ویتنام موجب کاهش یا حذف کامل کابوسهای مرتبط با جنگ شده است. در این مطالعه اثر پرازوسین را بر کابوسهای بیماران PTSD بررسی نموده‌ایم. **روشها.** در یک کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد، ۲۲ بیمار مطالعه شدند. بیماران همگی مرد، متاهل و مبتلا به نوع مزمن PTSD بودند و که کابوسهای مرتبط با واقعه جنگ داشتند. معیارهای خروج عبارت بودند از: سوء مصرف یا وابستگی به مواد مخدر، اختلالات سایکوتیک سابقه حساسیت به پرازوسین یا عدم تحمل آن، فشار خون کمتر از  $90/60$  mmHg و هر شرایطی که مصرف پرازوسین در آن مجاز نبود. **نتایج.** شش بیمار بدلیل عوارض جانبی پرازوسین از مطالعه خارج شدند. در سایرین متوسط شدت کابوسها از  $6/75$  به  $3/56$  کاهش یافت که از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0.001$ ). **بحث.** ارتباط بین تجویز پرازوسین و کاهش شدت کابوسهای PTSD بیانگر احتمال اثربخشی بلوک گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک در کاهش این نشانه PTSD است.

● واژه‌های کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه - کابوس - آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک - پرازوسین

### مقدمه

حوادث و استرسهای شدید موجب اختلال استرس پس از سانحه می‌شود. (۱) که از نشانه‌هایی همچون افکار و خاطرات مزاحم و کابوس در خصوص آن حادثه تشکیل شده است. (۳،۲) پر فعالیتی سیستمهای نورآدرنرژیک و افزایش انتقال کاتکول آمینها در پاسخ به استرس با جنبه‌های عصبی روانشناختی PTSD و سایر اختلالات مرتبط با کورتکس پره‌فرونتال مرتبط است. (۷-۴) بنابراین انتظار می‌رود عوامل کاهنده فعالیت این سیستم مثل آگونیستهای گیرنده آلفا ۲ (کلونیدین و گانفیسین) و آنتاگونیستهای بتا (پروپرانولول)، اختلال را کاهش دهند. (۱۰-۸) پرازوسین یک آنتاگونیست گیرنده آلفا ۱ است (۱۱) که در دو گزارش جداگانه پس از تجویز به دو و چهار بیمار PTSD جنگ ویتنام شدت کابوسهای مرتبط با جنگ را کاهش داده است (۱۲) بر این اساس و با توجه به توزیع قابل توجه گیرنده‌های آلفا ۱ در هیپوکامپ و آمیگدال و سایر نواحی مرتبط با PTSD و درگیری این گیرنده‌ها در تنظیم خواب، (۱۲) این سوال مطرح است که آیا بلوک گیرنده

آلفا ۱ می‌تواند در کاهش علائم PTSD از جمله کابوسها مؤثر باشد؟ در این مطالعه با استفاده از مقیاس CAPS (۱۳) اثر پرازوسین را بر کابوسهای بیماران PTSD (بر اساس کرایتریای DSM IV) (۱۴) بصورت قبل و بعد بررسی می‌نماییم.

### روشها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی قبل - بعد، ۲۲ بیمار مرد مبتلا به PTSD مزمن جنگ ایران و عراق که کابوسهای مرتبط با وقایع جنگ داشتند بصورت سرپائی بمدت ۸ هفته تحت درمان با پرازوسین قرار گرفتند. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ابتلا به سایکوز، وابستگی یا سوء مصرف مواد، سابقه حساسیت به پرازوسین یا عدم تحمل آن، فشار خون کمتر از  $90/60$  mmHg و هر گونه شرایطی که ممنوعیت مصرف پرازوسین داشت. نمونه‌گیری به روش آسان از بین مراجعین به کلینیک روانپزشکی بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) اصفهان در فاصله دی ماه ۱۳۸۰ لغایت اردیبهشت ماه ۱۳۸۱ انجام شد.

بیماری بر اساس معیارهای DSM-IV و مصاحبه روانپزشکی توسط یک نفر روانپزشک تشخیص داده شد، سوابق و مشخصات فردی بیماران ثبت و شدت کابوسها توسط مقیاس CAPS قبل از تجویز پرازوسین و پس از ۸ هفته درمان ارزیابی گردید. مقیاس CAPS (Clinical CAPS) (Administrated for PTSD Scale) یک مقیاس استاندارد برای نمره بندی علائم PTSD، از جمله دفعات، عمق اثر و شدت کابوسها می‌باشد که توسط انجمن ملی PTSD آمریکا تهیه و استاندارد شده است. شدت کابوسها بر اساس این مقیاس عبارتست از حاصل جمع دفعات وقوع کابوس بعلاوه عمق اثری که کابوس بر وضعیت خواب بیمار دارد.

پس از توضیح عوارض، نحوه درمان و موافقت بیمار، دارو با کنترل فشار خون (قبل و در حین درمان) با حداقل دوز شبانه ۱ میلی‌گرم شروع و به فاصله هر دو هفته یک بار میزان آن بر حسب تحمل بیمار افزایش می‌یافت. بیماران هر دو هفته یکبار به صورت حضوری و در صورت عدم مراجعه به صورت تلفنی ارزیابی می‌شدند که در صورت پاسخ درمانی کامل و یا عدم تحمل عوارض، دوز دارو افزوده نمی‌شد. در غیر این صورت افزایش

\* این طرح با شماره ۸۰۲۳۴ ثبت شده و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اصفهان پرداخت گردیده است.  
۱ - گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان

چون سرگیجه، سبکی سر، لرزش، ضعف و بی حالی طی هفته اول و دوم به میل خودشان از مطالعه خارج شدند. ۱۶ نفر سیر درمان را کامل کردند که از بین آنها ۱۱ نفر در هفته دوم، ۱۴ نفر در هفته چهارم و ۹ نفر در هفته ششم بصورت حضوری و مابقی به صورت تلفنی ارزیابی شدند. و در پایان هفته هشتم همگی به صورت حضوری ارزیابی و آنالیز آماری بر اساس تغییر شدت کابوسها در این ۱۶ نفر انجام شد. از این تعداد ۶ نفر (۳۷/۵ درصد) احساس سبکی سر و سرگیجه خفیف و گذرا را در هفته اول درمان و ۲ بیمار توهامات گذاری بینایی در هفته سوم و چهارم درمان و یک بیمار نیز پس از ۲ هفته درمان بهبود وضعیت حافظه را گزارش نمود. ویژگیهای دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه مطابق جدول شماره ۱ است.

حداقل دوز تجویز شده پرازوسین ۱ میلی گرم در ۳ نفر (۱۸/۷۵ درصد) از بیماران بود که در یکی (۶/۲۵ درصد) از آنها هیچ تغییری در شاخصهای کابوسها دیده نشد. حداکثر دوز پرازوسین ۴ میلی گرم برای ۲ بیمار (۱۲/۵ درصد) بود که در یکی از آنها شدت کابوسها در پایان مطالعه صفر شد در سایرین (۶۸/۷۵ درصد) دوز دارو بین ۲ تا ۳ میلی گرم و در مجموع متوسط دوز پرازوسین تجویز شده روزانه ۲/۳ میلی گرم (SD = ۰/۸۷) بود. میانگین شدت کابوسها از ۶/۷۵ (SD = ۰/۸۵) در ابتدای مطالعه به ۲/۶۵ (SD = ۱/۹۶) در پایان مطالعه کاهش یافت که تغییرات از نظر آماری معنی دار است (P < ۰/۰۰۱). نتایج حاصل از ارزیابی کابوسها قبل و بعد از تجویز پرازوسین مطابق جدول شماره ۲ است.

تدریجی دوز به میزان ۱ میلی گرم هر ۱۰ تا ۱۴ روز تا حداکثر ۵ میلی گرم روزانه انجام می شد. بیماران برای کنترل سایر علائم بیماریشان به مدت طولانی داروهای دیگری دریافت می کردند که تا زمان مطالعه تغییری در وضعیت کابوسهایشان ایجاد نشده بود. با توجه به بررسی یک علامت PTSD در این مطالعه به لحاظ رعایت ملاحظات اخلاقی، قطع و یکسان سازی داروها امکان پذیر نبود لذا برای به حداقل رساندن اثر مخدوش کننده این متغیر ما تغییری در وضعیت درمانهای قبلی در طی مطالعه ندادیم و با توجه به تک گروهی بودن مطالعه اثر سایر متغیرهای مخدوش کننده نظیر سن، جنس و طول دوره بیماری و... قبل و بعد از درمان یکسان بود.

پرازوسین بکار رفته قرصهای ۱ میلی گرم (ساخت شرکت دارویی رازک) بود که در دوزهای شبانه تجویز شد. پس از استخراج نتایج، میانگین شدت کابوسها قبل و بعد از تجویز دارو محاسبه و با توجه به توزیع نزدیک به نرمال و تک مدی بودن متغیرها، آنالیز دادهها با استفاده از آزمون T انجام شد.

## نتایج

۲۲ بیمار مرد و متأهل با تشخیص PTSD مزمن بر اساس معیارهای DSM-IV وارد مطالعه شدند. یکی از بیماران سابقه قبلی فشارخون و مصرف نامنظم روزانه ۱۰۰ میلی گرم آنتولول داشت. ۳ بیمار اختلال دو قطبی و ۳ بیمار اختلال افسردگی اساسی را در شرح حال گزارش کردند که در زمان مطالعه فاقد علائم فاز حاد بودند. در طی مطالعه ۲ بیمار بعلت افت شدید فشارخون در هفتههای اول و چهارم و ۴ بیمار دیگر بدلیل عوارضی

جدول ۱: ویژگیهای جمعیت مورد مطالعه در ارتباط با سن و وقوع استرس

ویژگیهای جمعیت مورد مطالعه	حداقل (Min)	حداکثر (Max)	میانگین (Mean)	انحراف معیار (SD)
سن بیمار در زمان مطالعه (سال)	۲۲	۶۴	۴۰	۸/۷
سن بیمار در زمان واقعه جنگ (سال)	۱۴	۵۰	۲۳	۹/۶
مدت زمانی که از وقوع سانحه می گذرد (سال)	۱۳	۲۱	۱۷	۲/۶

جدول ۲: نتایج ارزیابی کابوسها قبل و بعد از مطالعه

شاخصهای مقیاس سنجش کابوسها (CAPS)	قبل از ۸ هفته درمان		بعد از ۸ هفته درمان		P Value
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
دفعات وقوع کابوسها	۲/۳۲۷۵	۰/۶۲۹	۱/۸۱۲۵	۱/۱۰۹	(Frequency) < ۰/۰۰۱
عمق اثر کابوسها (Intensity)	۲/۳۱۲۵	۰/۶۰۲	۱/۶۸۷۵	۱/۳۰۲	< ۰/۰۰۱
شدت کابوسها (Severity)	۶/۷۵	۰/۸۵۶	۲/۶۵۲۵	۱/۹۶۵	< ۰/۰۰۱

عمق اثر کابوسها (Intensity)	۲/۳۱۲۵	۰/۶۰۲	۱/۶۸۷۵	۱/۳۰۲	۱/۶۸۷۵	۲/۳۱۲۵	۲/۱۷۱-۱/۰۷۹*
شدت کابوسها (Severity)	۶/۷۵	۰/۸۵۶	۲/۶۵۲۵	۱/۹۶۵	۲/۵۶۲۵	۶/۷۵	۴/۱۲۵-۲/۲۵*

\* تفاوت از نظر آماری معنی دار است (p < ۰/۰۰۱)

## بحث

نمونه بیشتر برای تعیین این اختلافات پیشنهاد می‌شود.

در مطالعات قبلی و گزارش مربوط به ۴ بیمار PTSD جنگ ویتنام تجویز ۲/۵ میلی گرم پرازوسین به ۲ بیمار موجب کاهش ۵۰ درصدی در شدت کابوسها و تجویز ۵ و ۱۰ میلی گرم پرازوسین به ۲ بیمار دیگر موجب حذف کامل کابوسها شده بود (۱۲) که با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد. بعلاوه اثرات بالقوه بلوک گیرنده‌های  $\alpha_1$  - آدرنرژیک، در سایر مطالعات نیز نشان داده شده است. در مطالعات حیوانی اختلالات خواب در اثر تحریک این سیستم گزارش شده است.

با این حال با توجه به گزارشات مربوط به اثر  $\alpha_2$  - آدرنرژیک آگونیست‌ها مثل کلونیدین (۱۵) و گانفیسین و تأثیر پروپرانولول در بهبود نشانه‌های PTSD از جمله کابوسهای شبانه، بنظر می‌رسد تنظیم سیستم نورآدرنرژیک در درمان PTSD از چند جهت امکان‌پذیر است که نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

ارتباط بین تجویز پرازوسین و بهبود معیارهای مربوط به مقیاس CAPS احتمال تأثیر آنتاگونیست گیرنده  $\alpha_1$  - آدرنرژیک را در درمان کابوسهای تروماتیک ناشی از جنگ مطرح می‌سازد. کاهش بین ۴۵ تا ۵۰ درصد در نمره شاخص‌ها و حذف کابوسها در یک بیمار با دریافت ۴ میلی گرم پرازوسین اگر چه می‌تواند ناشی از اثر پلاسبو یا داروهای قبلی بیماران باشد ولی این افراد بمدت طولانی تحت درمان با این داروها قبل از تجویز پرازوسین بودند و طی این مدت کاهش یا بهبودی شدت کابوسها گزارش نشده بود. با این حال با توجه به محدودیت‌های مطالعه ما از نظر روش (قبل، بعد) و عدم مقایسه نتایج با اثر پلاسبو و نیز حجم کم نمونه، مطالعات پلاسبو کنترل دوسوکور برای تأیید این اثر مورد نیاز است.

بین اثر پروزاسین بر دفعات وقوع کابوس (Frequency) و عمق اثر کابوس (Intensity) تفاوت معنی داری وجود داشت. که این نتیجه می‌تواند به دلیل حجم کم نمونه در این مطالعه حاصل شده باشد و مطالعات با حجم

## مراجع

- 1- Charnog DS , Nagy LM, Daglas J. Serotonergic system. In: Fogal B. Synopsis of neuropsychiatry. USA Lippincott & Williams Wilkins press 2000 ; 280-283
- 2- Rachman S. The nature of anxiety. In *Anxiet. UK. Psychology press* 1998; 1-26
- 3- Jacob. Reuns S, Schnurr PP, Friedman MJ, Pack R, Brophy M, Fuller DO. Posttraumatic stress disorder and sleep difficulty. *Am J psychiatry September 2000; 157(9): 1525*
- 4- Perry BD , Southwick SM, Yehuda R, Giller EL. Adrenergic receptor regulation. In: Giller EL. *posttraumatic stress disorder. Washington DC; American Psychiatric press* 1990; 87-115.
- 5- Southwick SM, Douglas Bremner J, Rasmusson A, Morgan CA , Arnsten A, Charney DS. Role of Norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol psychiatry* 1999; 46; 1192 - 1204.
- 6- Birnbaum S, Gobeske KT, Auerbach J, Taylor JR, Arnsten AFT. A role for Norepinephrine in stress - induced cognitive deficits:  $\alpha$ -1 adrenoceptor mediation in the prefrontal cortex. *Biol psychiatry* 1999; 46; 1266 - 1247.
- 7- Birnbaum SG , Podell DM, Arnsten AFT. Noradrenergic  $\alpha$ -2 receptor agonists reverse working memory deficits induced by the anxiogenic drug, FG7142, in rats. *Pharmacol biochemis and behavior* 2000; 67; 397-403.
- 8- Gillette GM. Fielstein E. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. Ebert MH, Loosen PT, Norcombe B. In *current diagnosis & treatment in psychiatry. Lange medical book/MC Graw - Hill Medical publishing division* 2000; 341-350
- 9- Friedman MJ. Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. *psychiatr Ann* 1998; 28: 461-8
- 10- Horrigan JP. Guanfacine for PTSD nightmares. *J Am Acad child adolesc psychiatry* Aug 1996; 35(8) 975-6.
- 11- Haffman BB. Adrenoceptors blockers. Katzung BG editor. In *Basic and clinical pharmacology . Appleton & laug* 1998; 132.
- 12- Raskind MA , Dobie DJ, Kanter ED, Petrie EC, Thompson CE, Peskind ER. The  $\alpha$ 1 adrenergic antagonist Prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder , a report of 4 cases. *J clin psychiatry* Feb 2000; 61 (2) 129-132.

- 13- Black DD, Weathers FW, Nagy LM. The development of a clinical administrated PTSD scale. *J Trauma stress* 1995; 8; 75 - 80
- 14- Farances A ,Pincus HA, First MB et al. posttraumatic stress disorder. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM IV)*. washington DC, USA. American psychiatric Association may 1994; 424-428
- 15- Harmon RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad child adolesc psychiatry* sep 1996;35(9):1247-49.