

مقایسه اثر کلونیدین و پرازوسین بر کابوس‌های اختلال استرس پس از سانحه جنگ*

نویسندگان: دکتر سیدغفور موسوی^۱، دکتر مجید براتی^۲، دکتر حمیدرضا افشار^۳
و دکتر جواد محمودی‌قرائی^۴

۱. دانشیار گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۲. روان‌پزشک مرکز روان‌پزشکی اجتماعی نواب صفوی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۳. استادیار گروه روان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
۴. روان‌پزشکی مرکز تحقیقات علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

سابقه و اهداف: اختلال استرس بعد از سانحه (P.T.S.D.) که یک اختلال روان‌پزشکی (اضطرابی) محسوب می‌شود ممکن است در اثر یک استرس شدید و ناتوان‌کننده ایجاد شود. یکی از علائم این اختلال، کابوس‌های شبانه است که گاهی بسیار شدید و سبب بی‌خوابی، رنج و ناراحتی فرد می‌شود. در برخی مطالعات مشخص شده که در این اختلال، فعالیت سیستم آدرنرژیک زیاد می‌شود و نیز گزارش شده داروهای مثل کلونیدین، گانفیسین و پرازوسین که فعالیت این سیستم را کم می‌کنند باعث کاهش علائم از جمله کابوس‌های شبانه می‌شوند. لذا در این مطالعه، اثر کلونیدین (اگونست آلفا دو پیش سیناپسی) و پرازوسین (آنتاگونیست آلفایک) را بر کابوس‌های این بیماران مقایسه می‌کنیم.

روش بررسی: در یک کار آزمایشی بالینی دوسوکور و تصادفی دو گروه از بیماران بستری PTSD به مدت ۸ هفته تحت درمان با کلونیدین و پرازوسین قرار گرفتند. بیماران همگی مرد، متأهل و مبتلا به فرم مزمن اختلال بودند و کسانی که سوء مصرف یا وابستگی به مواد، اختلال سایکوتیک و مشکلات طبی برای تحمل این دو دارو داشتند، در مطالعه قرار نمی‌گرفتند.

یافته‌ها: میانگین شدت کابوس‌ها در هر دو گروه تحت درمان کاهش یافت که از نظر آماری معنادار بود ($P < 0.001$) ولی اختلال کاهش میانگین شدت کابوس‌ها بین دو گروه معنادار نبود ($P > 0.05$).
بحث: اگرچه هر دو دارو سبب کاهش شدت کابوس‌ها شد، ولی اثربخشی آن‌ها با هم تفاوت نداشت.

واژه‌های کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه، کابوس، پرازوسین، کلونیدین

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال دوازدهم - شماره ۵۳
آبان ۱۳۸۳

مقدمه

اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) که یک اختلال اضطرابی است در اثر مواجهه با استرس‌های شدید ایجاد می‌شود که علائم آن عبارتند از افزایش برانگیختگی، اجتناب از موضوعات و موقعیت‌های یادآور استرس قبلی و یادآوری خودبه‌خود خاطرات واقعه به صورت افکار مزاحم یا کابوس‌های ناراحت‌کننده [۴، ۳، ۲، ۱]. در بعضی مطالعات دیده شده که در پاسخ به استرس، سیستم نورآدرنژیک و گیرنده‌های آن نقش اساسی ایفا می‌کنند. فرضیه‌هایی نیز مطرح است که استرس‌های شدید سبب آزاد شدن اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و تحریک بیش‌تر حافظه در مورد واقعه می‌شوند و همچنین در عملکرد کورتکس پرفرونتال برای مهار بازیافت واقعه اختلال ایجاد می‌کنند و در نتیجه سبب یادآوری مکرر واقعه دردناک و کابوس‌های شبانه مربوط به آن می‌شوند [۵ و ۶]. میزان استرس در شروع و تشدید سایر اختلالات مرتبط با کورتکس پرفرونتال نیز نقش دارد [۷ و ۸] و همچنین این میزان با دفعات وقوع کابوس‌ها نیز مرتبط است [۹]. با توجه به افزایش فعالیت آدرنژیک و تأثیر آن بر یادآوری واقعه و کابوس‌ها انتظار می‌رود عوامل کاهنده این سیستم موجب کاهش علائم بیماری از جمله کابوس‌های شبانه شوند [۱۰].

مطالعات نشان داده است که آنتاگونیست‌های گیرنده β (مثل پروپرانولول) و آگونیست‌های گیرنده α_2 (مثل کلونیدین و گانفیسین) و آنتاگونیست‌های گیرنده α_1 (مثل پرازوسین) همگی موجب کاهش کابوس‌های تروماتیک مرتبط با واقعه می‌شوند [۱۶-۱۱]. ولی ما مطالعه‌ای نیافتیم که دو داروی پرازوسین و کلونیدین را مقایسه کرده باشد لذا در این مطالعه اثر پرازوسین و کلونیدین را بر کابوس‌های بیماران PTSD براساس معیارهای DSM (IV) و با استفاده از مقیاس CAPS مقایسه می‌کنیم [۱۷، ۱۸ و ۱۹].

روش‌ها

در این کار آزمایشی بالینی و دوسوکور دو گروه از بیماران PTSD شدید و مزمن بستری شده جنگ تحمیلی ایران و عراق که همچنان از کابوس‌های شبانه رنج می‌بردند براساس ترتیب مراجعه به صورت اتفاقی به دو گروه ۲۰ و ۱۹ نفری تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته به ترتیب تحت درمان با پرازوسین (قرص ۱ و ۵ میلی‌گرمی شرکت دارویی رازک) و کلونیدین (قرص ۰/۲ میلی‌گرمی شرکت تولیدارو) قرار گرفتند، کسانی که علائم سایکوز، وابستگی و سوء مصرف مواد یا سابقه حساسیت و عدم تحمل این دو دارو را داشتند از مطالعه خارج می‌شدند. نمونه‌گیری به روش آسان از بین بستری شدگان در بیمارستان شهید رجایی اصفهان در ۶ ماه اول سال ۸۲ انجام شد و تصادفی سازی براساس ترتیب مراجعه، بین دو گروه انجام پذیرفت. بیماری براساس معیارهای DSM (IV) توسط یک نفر روان‌پزشک تشخیص داده می‌شد [۱۷ و ۱۸] و سپس یک نفر دستیار روان‌پزشکی چگونگی درمان (نحوه درمان و عوارض احتمالی) را برای بیماران توضیح می‌داد و در صورت موافقت بیماران برای درمان، وارد مطالعه می‌شدند و پس از این مرحله، دستیار مذکور، سوابق، مشخصات بیماران و شدت کابوس‌ها را براساس معیار CAPS ثبت می‌کرد [۱۹].

درمان توسط همان روان‌پزشک انجام می‌شد و براساس تحمل بیمار و پاسخ درمانی دوز دارو به تدریج افزایش می‌یافت، ابتدا دارو با دوز ۱ میلی‌گرم در روز در گروه پرازوسین و ۰/۱ میلی‌گرم در روز در گروه کلونیدین شروع می‌شد و سپس هر هفته، دوبار بیماران توسط پزشک مذکور ویزیت می‌شدند و در صورتی که کابوس‌های بیماران کنترل نشده بود و عارضه دارویی نداشتند دوز دارو برای پرازوسین ۱ میلی‌گرم و برای کلونیدین ۰/۱ میلی‌گرم اضافه می‌شد [۱۴، ۱۵ و ۲۰]. در حالی که تغییر داروها به طور جداگانه توسط روان‌پزشک ثبت می‌شد دستیار روان‌پزشکی نیز تغییرات عمق، دفعات و مجموع آن‌ها، یعنی شدت

مبتلا به اختلال افسردگی اساسی، ۵ نفر (۲۵ درصد) مبتلا به اختلال دو قطبی II و دو نفر (۱۰ درصد) مبتلا به اختلال دو قطبی I بودند. یک نفر از بیماران (۵ درصد) به دلیل مصرف مواد و دو نفر (۱۰ درصد) به دلیل عدم تحمل دارو (سرگیجه کاذب) از مطالعه خارج شدند.

از ۱۹ نفر بیمار تحت درمان با کلونیدین نیز هم زمان ۸ نفر (۴۲ درصد) مبتلا به اختلال افسردگی اساسی، ۶ نفر (۳۱/۵ درصد) مبتلا به اختلال دو قطبی II و دو نفر (۱۰/۵ درصد) مبتلا به اختلال دو قطبی I بودند. یک نفر از بیماران (۵/۲ درصد) به دلیل مصرف مواد، یک نفر (۵/۲ درصد) به دلیل افسردگی شدید و سایکوز و یک نفر (۵/۲ درصد) به دلیل عدم تحمل دارو (سرگیجه کاذب) از مطالعه خارج شدند، بقیه بیماران درمان را کامل کردند. پرازوسین با دوز ۱ تا ۱۰ میلی گرم و با میانگین دوز ۵/۰۸ میلی گرم ($SD=2/7$) و کلونیدین نیز از ۰/۱ تا ۰/۳ میلی گرم و با میانگین دوز ۰/۱۹ میلی گرم ($SD=0/25$) به بیماران تجویز شد. حداقل دوز پرازوسین ۱ (۲ نفر) و حداکثر ۱۰ میلی گرم (۲ نفر) و در گروه کلونیدین حداقل دوز ۰/۱ (۳ نفر) و حداکثر آن ۰/۳ میلی گرم (۱ نفر) بوده است. دو گروه از نظر فاکتورهای اپیدمیولوژیک و نیز دفعات، عمق و شدت کابوس‌ها در شروع مطالعه تفاوتی نداشتند (جدول ۱ و ۲). پس از مداخله درمانی مشخص شد که تغییرات در هر گروه معنادار است ($P<0/001$)، اما تفاوت در بین دو گروه معنادار نبود ($P>0/05$) (جدول ۲ و ۳).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که پرازوسین سبب کاهش دفعات، عمق و در مجموع شدت کابوس‌های بیماران مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه می‌شود که از نظر آماری این تأثیر معنادار بود و این نتیجه با مطالعات قبلی در این مورد نیز همخوانی داشت [۲۰، ۱۴]. همچنین در گروه تحت درمان با کلونیدین

کابوس‌ها و عوارض دارو را ثبت می‌کرد. نهایتاً پس از ۸ هفته، ارزیابی نهایی درمان انجام شد (همچنین برای دوسوکور کردن مطالعه، داروها با شماره ۱ و ۲ نامگذاری و به صورت دوز واحد شبانه به بیماران تجویز می‌شد). با توجه به بررسی بیماران مزمن و این که از قبل دارو می‌گرفتند سعی شد داروهای قبلی حداقل به مدت دو هفته قبل از ورود به مطالعه ثابت نگه داشته شود و چنانچه در طول مطالعه نیاز به تغییر دارو بود از مطالعه خارج می‌شدند. مقیاس CAPS یک مقیاس استاندارد برای نمره‌بندی علائم PTSD از جمله کابوس‌های شبانه است که در آن، دفعات تکرار و عمق کابوس‌ها سنجیده می‌شود و از مجموع آن‌ها شدت کابوس‌ها به دست می‌آید. دفعات کابوس‌ها براساس تکرار دفعات در ماه گذشته سنجیده می‌شود و بر آن اساس، نمرات صفر تا چهار می‌گیرد. عمق کابوس‌ها نیز براساس تأثیر کابوس‌ها روی خواب بیمار مشخص می‌شود و نمرات صفر تا چهار می‌گیرد. مقیاس CAPS توسط انجمن ملی آمریکا تهیه شده و معیارهای آن وابسته به فرهنگ نیست [۱۹]. در بررسی‌ای که انجام شد آلفای کورنباخ پایانی این مقیاس ۰/۷۶ به دست آمد.

برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای دو (χ^2) و square و برای مقایسه تغییرات شاخص‌ها در هر گروه قبل و بعد از درمان از t-paired و برای مقایسه بین دو گروه از t-student با نرم افزار SPSS و محیط ویندوز استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه ۳۹ بیمار مرد متأهل و مبتلا به فرم مزمن و شدید اختلال PTSD در دو گروه ۲۰ و ۱۹ نفری به صورت بستری به ترتیب تحت درمان با پرازوسین و کلونیدین قرار گرفتند. میانگین سن در گروه پرازوسین ۳۴/۵ ($SD=6$) و در گروه کلونیدین ۳۳/۶ ($SD=7/6$) بود. از ۲۰ بیمار تحت درمان با پرازوسین هم زمان (Comorbidity) ۱۰ نفر (۵۰ درصد)

جدول ۱ مقایسه متغیرهای زمینه‌ای بین دو گروه تحت مطالعه

متغیرها		پرازوسین ^(۱) n=۲۰	کلونیدین ^(۲) n=۱۹	P-Value ^(۳)
سن	میانگین	۳۴/۵	۳۳/۶	۰/۶۶
	SD	۶	۷/۶	
عملکرد شغلی	شاغل (%)	۳۰	۲۶/۳	۰/۵۴ ^(۳)
	بیکار (%)	۷۰	۷۳/۷	

جدول ۲ مقایسه میانگین شاخص‌ها بین دو گروه

شاخص‌ها گروه‌ها	دفعات قبل		عمق قبل		شدت قبل		دفعات بعد		عمق بعد		شدت بعد	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
پرازوسین n=۱۷	۲/۸۸	۰/۷۸	۳/۵۲	۰/۶۲	۶/۴۱	۱/۰۶	۰/۷	۰/۴۶	۰/۹۴	۰/۹۶	۱/۶۴	۱/۲۲
کلونیدین n=۱۶	۲/۶۲	۰/۸	۳/۶۲	۰/۶۱	۶/۲۵	۱/۲۹	۰/۶۸	۰/۷۹	۰/۸۱	۰/۹۸	۱/۵	۱/۷۱
P-Value	۰/۳۵۹		۰/۶۶۲		۰/۶۹۶		۰/۹۳۵		۰/۷۰۷		۰/۷۷۷	

جدول ۳ مقایسه میانگین شاخص‌ها در هر گروه

گروه‌ها	دفعات کابوس‌ها				p Value	عمق کابوس‌ها				p Value	شدت کابوس‌ها				P Value
	قبل از درمان		بعد از درمان			قبل از درمان		بعد از درمان			قبل از درمان		بعد از درمان		
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
پرازوسین n=۱۷	۲/۸۸	۰/۷۸	۰/۷	۰/۴۶	<۰/۰۰۱	۳/۵۲	۰/۶۲	۰/۹۴	۰/۹۶	<۰/۰۰۱	۶/۴۱	۱/۰۶	۱/۶۴	۱/۲۲	<۰/۰۰۱
کلونیدین n=۱۶	۲/۶۲	۰/۸	۰/۶۸	۰/۷۹	<۰/۰۰۱	۳/۶۲	۰/۶۱	۰/۸۱	۰/۹۸	<۰/۰۰۱	۶/۲۵	۱/۲۹	۱/۵	۱/۷۱	<۰/۰۰۱

- (۱) از ۲۰ بیمار تحت درمان با پرازوسین ۳ بیمار در طی درمان از مطالعه خارج شدند.
 (۲) از ۱۹ بیمار تحت درمان با کلونیدین ۳ بیمار در طی درمان از مطالعه خارج شدند.
 (۳) مقایسه براساس آزمون کای مربع انجام شده است.

بعدی انجام شود تا این امر کاملاً بررسی شود. همچنین در کارآزمایی فعلی مشخص شد پرازوسین بر تکرار کابوس‌ها و کلونیدین بر عمق کابوس‌ها اثر بیش‌تری دارد که از نظر آماری مهم نبود. در این رابطه ممکن است بتوان مطرح کرد که شاید گیرنده α_1 آدرنژیک که پرازوسین سبب مهار آن می‌شود با تکرر و دفعات کابوس‌ها ارتباط داشته باشد و گیرنده α_2 آدرنژیک اثر بارزتری روی عمق کابوس‌ها داشته باشد که کلونیدین بر آن مؤثر است.

از لحاظ عوارض نیز این دو دارو اثری تقریباً مشابه داشته‌اند، عارضه اصلی که گاهی سبب آزار بیماران

اثری مشابه به دست آمد که در بررسی‌های گذشته هم این نتیجه به دست آمده بود [۱۵].

ویژگی این مطالعه، مقایسه اثر دو داروی کلونیدین و پرازوسین با هم است که چنین مقایسه‌ای را در مطالعات قبلی نیافتیم، این مقایسه نیز نشان داد که دو دارو تقریباً یک اندازه تأثیر داشته‌اند و تفاوت اثر دو دارو از نظر آماری معنادار نبوده است، اما علت این اثر مشابه، دقیقاً معلوم نیست؛ شاید به خاطر اثر یکسان هر دو بر کاهش فعالیت سیستم آدرنژیک است و یا این که به دلیل حجم نسبتاً کم نمونه این تفاوت بارز نبوده است. پس بهتر است مطالعه بزرگ‌تری در مطالعات

منابع

1. Wolf J, Erickson DJ, Sharkansky E.: Course and predictors of posttraumatic stress disorder among gulf war veterans: A prospective analysis: In Talbot J. A editor: Year book of psychiatry applied mental health; USA; mosby. 2001: 224.
2. Rachman S. The nature of anxiety. In Anxiety; UK; Psychology press. 1998: 1-26.
3. Jacobs RS, Schnurr PP, Friedman MJ, Pack R, Brophy M, Fuller D. Posttraumatic stress disorder and sleep difficulty; Am J psychiatry Sep. 2000: 157 (9): 1525.
4. Charnog DS, Nagy LM, Daglas J. et al. Serotonergic system. In Fogel B editor. Synopsis of neuropsychiatry; Lippincott Williams & Wilkins press. 2000: 280-283.
5. Perry BD, Southwick SM, Yehuda R, Giller EL. Adrenergic receptor regulation. In Giller EL editor. Posttraumatic stress disorder; Washington DC; American psychiatric press. 1990: 87-115.
6. Southwick SM, Douglas BJ, Rasmusson A, Morgan III CA, Arnesten A. Charney DS. Role of Norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder; Biol psychiatry. 1999: 46: 1192-1204.
7. Birnbaum S, Gobeske KT, Auerbach J, Taylor JR, Arnesten AFT. A role for Norepinephrine in stress – induced cognitive deficits: α -1 adrenoceptor mediation in the prefrontal Cortex; Biol psychiatry. 1999: 46: 1247-1266.
8. Birnbaum SG, Podell DM, Arnesten AFT, Noradrenergic α -2 receptor agonists reverse working memory deficits induced by anxiogenic drug, FG 7142, in rats; Pharmacol biochemistry and behavior. 2000: 67: 397-403.
9. Neylan TC, Marmar CH, Metzler TJ, Weiss DS, Zatzick DF, Deluchi KL, et al. Sleep disturbances in the vietnam generation: Finding from a nationally representative sample of male vietnam veterans; Am J psychiatry. Jul. 1998: 155 (7): 929-933.
10. Friedman MJ. Neurobiological alteration in PTSD: Implication for pharmacotherapy. In Giller EL, Weisaeth L editor. Posttraumatic stress disorder Company Ltd. 1996: 202-254.
11. Gillette GM, Fielstein E. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In Ebert MH, Loosen PT, Norcombe B editor. Current diagnosis & treatment in psychiatry; lange medical book / MC Graw – Hill medical publishing devision. 2000: 341-350.
12. Friedman MJ. Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. Psychiatr Ann. 1998: 28; 461-488.
13. Horrigan JP. Guanfacine for PTSD nightmares. J Am Acad Child adolesc psychiatry Aug. 1996: 35 (8): 975-976.
14. Raskind MA, Dobie DJ, Kanter ED, Petrie EC, Thompson CE, Peskind ER. The α -1 adrenergic antagonist Prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder: A report of 4 cases. J clinical psychiatry Feb. 2000: 61 (2): 129-132.
15. Harman RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. J Am Acad Child adolesc psychiatry Sep. 1996: 35 (9): 1247-1249.

می شد احساس سرگیجه کاذب (dizziness) بود که در طی مطالعه نیز به واسطه آن، مجبور به خارج کردن سه بیمار از این مطالعه شدیم.

توجه به این نکته لازم است که بیماران علی‌رغم اختلالات همراه (comorbidity) غیر از اختلال اصلی خود (PTSD) کابوس‌هایشان با این داروها کم شد و این مسأله تأکید بیش‌تری بر نقش این دو دارو در تخفیف کابوس‌های شبانه دارد.

محدودیت مطالعه حاضر این است که فقط بیماران مبتلا به اختلال مزمن بررسی شدند که همگی نیز مرد بودند؛ بهتر است در بررسی‌های بعدی، مقایسه اثر این داروها روی شکل حاد اختلال و نیز مبتلایان جنس مؤنث و کودکان نیز صورت گیرد. همچنین بیماران تحت مطالعه از مدت‌ها قبل داروهای دیگری می‌گرفتند که اثری روی کابوس‌های آن‌ها نداشته است. بنابراین هر چند اثر مخدوش‌کنندگی آن داروها کم‌تر مطرح است ولی بهتر است در مقایسه‌های بعدی، بیماران به سه گروه تصادفی تقسیم شوند و یک گروه نیز دارونما (پلاسبو) دریافت کند تا اثر داروهای دیگر کاملاً مشخص و مقایسه کامل‌تری انجام شود.

در این مطالعه مشخص شد که با توجه به اثر یکسان دو دارو و عوارض مشابه می‌توان از هر کدام از داروها در بیماران مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه – بخصوص شکل مزمن اختلال – که از کابوس‌های شبانه رنج می‌برند استفاده کرد و نتیجه یکسانی گرفت.

قدردانی و تشکر

از همکاری صمیمانه آقای دکتر نصرآ... بشردوست به خاطر کمک در تنظیم مسائل آماری مقاله و آقای رضا جعفری پرستار بیمارستان شهید رجائی اصفهان به دلیل ارجاع بیماران تشکر و قدردانی می‌کنیم.

19. Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, et al. The development of a clinical Administrated PTSD scale. *J Trauma stress* 1995; 8; 75-80.
۲۰. اسدالهی، قربانعلی. احمدزاده، غلامحسین. محمودی قرائی، جواد. بشردوست، نصر. فقیهی، تکتم. اثر پرازوسین بر کابوس‌های شبانه بیماران PTSD جنگ، پژوهش در علوم پزشکی، اصفهان، مهر و آبان ۱۳۸۲ - سال هشتم ۱-۴.
16. Argyropoulos SV, Sandford JJ, Jutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drugs. *Pharmalogical treatment of anxiety. Pharmacology and therapeutics.* 2000; 88: 213-227.
17. Haffman BB. Adrenoceptors blockers. In katzung BG editor. *Basic and clinical pharmacology.* Appleton & lang. 1998: 132.
18. Frances A, Pincus HA, First MB. Posttraumatic stress disorder. In *diagnostic and staistical manual of mental disorder (DSM-IV).* Washington DC; USA; American psychiatric association may. 1994: 424-428.