

## مروری بر درمان دارویی کابوس‌های شبانه در اختلال استرس پس از سانحه جنگ

\*دکتر وحید دنیوی<sup>۱</sup>، دکتر افشار امیری<sup>۲</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۷/۵/۱۵

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۷/۵/۱۲

تاریخ اعلام وصول: ۸۷/۴/۷

### چکیده

**سابقه و هدف:** جنگ تحمیلی ایران و عراق باعث شد تعداد زیادی از هم وطنان نظامی و غیر نظامی از لحاظ روحی و جسمی آسیب ببینند. جنبه‌های روحی خود را به صورت مشکلات اضطرابی و دیگر بیماری‌های روان‌پزشکی نشان داد که از آنان بیماری استرس پس از سانحه ناشی از جنگ می‌باشد که جانبازان زیادی را مبتلا ساخته است. مهمترین علائم و شکایات این بیماری کابوس‌های شبانه است. هدف این مقاله بررسی درمان‌های دارویی کابوس‌های شبانه در اختلال استرس پس از سانحه جنگ است. **مواد و روش‌ها:** مطالعه از نوع مروری می‌باشد. در مقاله‌های منتشر شده در سالهای ۲۰۰۸-۱۹۹۷ با استفاده از کلمات کلیدی: Nightmare, Post Traumatic Stress disorder, PTSD، اختلال استرس پس از سانحه و کابوس شبانه در موتورهای جستجوگر اینترنت Yahoo و Google و پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی Pubmed و Iranmedex تعداد ۲۴ مقاله انتخاب و این مقاله تهیه شد. **یافته‌ها:** در اختلال استرس پس از سانحه نقش سیستم‌های نوروترانسمیتری مشخص شد که شامل سیستم نورادرژیک و گیرنده‌های آن و سیستم سروتونرژیک می‌باشند، عوامل کاهنده سیستم نورادرژیک باعث کاهش علائم، منجمله کابوس‌های شبانه می‌شوند که شامل: پرازوسین، کلونیدین و گانفیسین و پروپرانولول است. در سیستم سروتونرژیک، بلوک کننده‌های گیرنده‌های سروتونین همانند ترازودون و نفازودون و سیپروهپتادین در درمان کابوس‌های شبانه موثر بوده‌اند. مهار کننده‌های باز جذب انتخابی سروتونین (SSRIs) مثل: پاروکستین، سرتالین و فلوکستین در بهبود کیفیت زندگی و آشفتگی‌های خواب موثر بوده‌اند. **بحث و نتیجه‌گیری:** با توجه به تعدد مقاله‌ها و مقایسه پژوهش‌های انجام شده در داخل و خارج کشور پرازوسین و نفازودون دو داروی موثر در درمان کابوس‌های شبانه می‌باشند.

**کلمات کلیدی:** اختلال استرس پس از سانحه، کابوس، PTSD و Nightmare

### مقدمه

مندرج در پرونده‌های جانبازان اعصاب و روان و مصاحبه حضوری خودشان در سال ۱۳۸۰ صورت گرفت، بیش از ۸۰٪ جانبازان اعصاب و روان دچار اختلال PTSD بوده‌اند که شدت علائم آن از ضعیف تا بسیار شدید متغیر است (۳). اختلال‌های خواب از جمله اصلی‌ترین و شایع‌ترین شکایات‌ها در بیماران PTSD مزمن می‌باشد که از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، به گونه‌ای که عده‌ای آنرا علامت کلیدی (Hall mark) این اختلال در نظر می‌گیرند (۴). از علائم اختلال خواب کابوس‌های شبانه است

اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) یک اختلال روان‌پزشکی (اضطرابی) محسوب می‌شود که در اثر یک استرس شدید و ناتوان کننده (نبرد نظامی، بلایای طبیعی و...) ایجاد می‌شود (۱). مردم ایران به دلیل وجود جنگ ۸ ساله دچار مشکلات زیادی در سلامت جسمی و روانی شدند که مراجعات زیادی توسط افراد شرکت کننده در این جنگ به بخش‌های روان‌پزشکی با تشخیص استرس پس از سانحه (PTSD) می‌شود (۲). در پژوهشی که بر اساس سوابق و تشخیص

۱- استادیار، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، گروه روان‌پزشکی، اداره بهداشت و درمان نراجا، پلی‌کلینیک شهید فلاحی (\*نویسنده مسئول)  
تلفن: ۰۲۱-۲۲۹۳۵۷۱۳ آدرس الکترونیک: v\_donyavi@armyums.ac.ir

۲- روان‌پزشک، تهران، ابتدای سهروردی جنوبی، جمعیت آفتاب

نورادرترژیک موجب کاهش علائم بیماری منجمله کابوس‌های شبانه می‌شوند. این عوامل شامل: انتاگونست گیرنده  $\alpha_1$  (پرازوسین)، اگونست گیرنده  $\alpha_2$  (کلونیدین و گانفیسین) و انتاگونست گیرنده  $\beta$  (پروپرانولول) می‌باشد. (۸-۱۳) بلوک کننده‌های گیرنده‌های سروتونین  $2(5HT)$  همانند ترازودون، نفازودون و سیپروهپتادین در درمان کابوس‌های شبانه موثر بوده‌اند. (۱۴-۱۳) حال به بررسی و مرور مقاله‌های مرتبط با این امر می‌پردازیم.

پرازوسین: Raskind MA و همکارانش دریافتند پرازوسین با دوز  $3\pm 13\text{mg/day}$  به مدت ۸ هفته یک درمان موثر و با تحمل خوب است برای کابوس‌های مرتبط با PTSD و آشفتگی‌های خواب خصوصاً در کسانی که دچار PTSD مزمن هستند می‌باشد، آنها نتیجه گرفتند پرازوسین باعث کاهش کابوس‌های مرتبط با تروما می‌شود و در ضمن کیفیت خواب را بهبود می‌بخشد. همچنین باعث شیفت رویاهای مرتبط با PTSD به رویاهای عادی می‌شود (۱۵). همچنین در مطالعه دیگری که این محقق با همکارانش در یک مطالعه مقطعی دو سو کور (Double-blind crossover) با پرازوسین با  $9/5\text{mg/day}$  در هنگام خواب، نشان دادند علاوه بر برتری نسبت به پلاسبو در ۳ زمینه دیگر یعنی ۱- کاهش عود رویاهای اضطراب برانگیز ۲- کاهش مشکل به خواب رفتن و یا ادامه دادن به خواب بر اساس امتیازبندی Clinician-Administered PTSD Scale ۳- تغییر در شدت PTSD و عملکرد آن بر اساس تغییرات Clinical Global Impression of change نقش داشته است (۱۶).

Peskind ER و همکارانش در یک تحقیق متوجه شدند که پرازوسین با دوز ۲ تا ۴ میلی گرم یک ساعت قبل از خواب باعث کاهش کابوس‌های شبانه و کاهش قابل توجه در شدت PTSD می‌شود (۱۷).

دکتر قربانعلی اسدالهی و همکارانش طی کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد با افزایش دوز پرازوسین بر روی ۲۲ بیمار مبتلا به نوع مزمن PTSD که کابوس‌های مرتبط با جنگ داشتند به صورت سرپایی و به مدت ۸ هفته، دریافتند که به طور متوسط شدت کابوس‌هایشان از  $6/75$  به  $3/56$  کاهش یافت که این نشان دهنده ارتباط بین تجویز پرازوسین و کاهش شدت کابوس‌های PTSD و بیانگر احتمال اثر بخشی بلوک گیرنده  $\alpha_1$  آدرنرژیک در کاهش این نشانه PTSD است (۱۸).

طی تحقیقی که دکتر سید غفور موسوی و همکارانش در یک کار

گاهی بسیار شدید و سبب بیخوابی، رنج و ناراحتی می‌شود و این امر نه تنها موجب مراجعه مکرر این افراد به پزشکان مختلف می‌گردد بلکه گاهی اوقات آنها را به سوی خوددرمانی‌های نامناسب نیز هدایت می‌کند (۲).

در مطالعه‌ای که توسط دکتر ایزدی در بیمارستان روزبه تهران بر روی ۳۸ بیمار با PTSD مزمن ناشی از جنگ انجام شد،  $73/6$  در صد از بیماران از ترس به خواب رفتن و کابوس‌های شبانه شاکی بودند (۵).

در مطالعه‌ای که توسط دکتر مشهدی نژاد و همکارانش در دانشگاه مشهد بر روی ۵۰۰ بیمار با PTSD مزمن ناشی از جنگ که به روش گذشته نگر انجام شد ۴۲ در صد از بیماران از بی خوابی و ۳۴ در صد از کابوس‌های شبانه شاکی بودند (۶).

در مطالعه‌ای که دکتر حبیب اله خزایی و همکارانش در بیمارستان فارابی کرمانشاه بر روی ۸۰ نفر از بیماران PTSD مزمن ناشی از جنگ انجام دادند  $31/3$  در صد از بیماران از کابوس شبانه رنج می‌بردند (۲).

با توجه به موارد فوق هدف از انجام این پژوهش بررسی درمان‌های دارویی کابوس‌های شبانه در بیماران مبتلا به PTSD مرتبط با جنگ می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه فوق از نوع مروری (Review Article) می‌باشد که در تنظیم آن از کتب و مقاله‌های معتبر منتشر شده در سالهای ۲۰۰۸-۱۹۹۷ با استفاده از کلمات کلیدی: Nightmare, Post Traumatic Stress Disorder, PTSD، اختلال استرس پس از سانحه و کابوس شبانه در موتورهای جستجوگر اینترنت شامل: Yahoo, googel و پایگاه‌های اطلاعاتی پزشکی: Pubmed و Iranmedex جستجوی مقاله‌ها انجام شد و با دستیابی به اصل مقاله‌ها، مقاله فوق تحریر گردید. لازم به یادآوری است از ۲۴ مقاله در تهیه این مقاله استفاده گردید.

## بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش‌های اخیر نقش سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلفی را در اختلال استرس پس از سانحه نشان می‌دهد (سیستم نورادرنرژیک و گیرنده‌های آن و سیستم سروتونرژیک) (۷). عوامل کاهنده سیستم

مورد نظامیان و غیر نظامیان اثبات گردیده. در ضمن باعث بهبود کیفیت زندگی و بهبود آشفتگی‌های خواب گردیده که می‌توانند به‌طور قابل ملاحظه‌ای ناتوان کننده باشند (۲۳).

ترازودن: در تحقیقی که Warner MD و همکارانش بر روی ۷۴ بیمار که مبتلا به بی‌خوابی و کابوس‌های شبانه مرتبط با PTSD بودند با ترازودن (۵۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم) شبانه انجام شد به این نتایج رسیدند که این دارو باعث کمک در به خواب رفتن، بهبودی در ادامه دادن به خواب، کاهش کابوس‌های شبانه و بهبودی خواب می‌شود. در ضمن در ۱۲٪ از بیماران پریاپیسم گزارش شد (۲۴).

سیپروهپتادین: دکتر غلامحسین احمدزاده و همکارانش طی یک کارآزمایی از نوع قبل-بعد بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به PTSD مزمن که کابوس‌های مرتبط با واقعه جنگ داشتند تحت درمان با سیپروهپتادین با دوز ۸ میلی‌گرم روزانه قرار دادند، متوسط شدت کابوس‌هایشان از ۶/۸۵ به ۵/۰۵ کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار است. ( $P < 0/01$ ) آنها نتیجه گرفتند سیپروهپتادین و سایر بلوک‌کننده‌های گیرنده سروتونین می‌توانند در درمان کابوس‌های بیماران مبتلا به PTSD موثر باشند (۱۴).

با توجه به موارد فوق و با در نظر گرفتن تعداد مقاله‌ها و مقایسه پژوهش‌های انجام شده در داخل و خارج از کشور می‌توان به دو داروی پرازوسین و نفازودون اشاره نمود که خلاصه‌ای از پژوهش‌های فوق را در پایان می‌آوریم.

۱- پرازوسین: درمانی موثر با تحمل خوب برای کابوس‌های مرتبط با PTSD می‌باشد که باعث کاهش تعداد کابوس‌ها، بهبود کیفیت خواب و شیفت رویاهای مرتبط با PTSD به رویاهای طبیعی می‌شود و کاهش مشکل به خواب رفتن و یا ادامه دادن به خواب می‌شود که با افزایش تدریجی دوز از ۱۳-۱ میلی‌گرم قبل از خواب که به صورت متغیر از ۸ هفته الی ۲۰ هفته داده می‌شود.

۲- نفازودون: در PTSD مقاوم به درمان، باعث کاهش چشمگیر در PTSD و علائم افسردگی، بهبود کلی در کیفیت خواب، افزایش زمان کلی خواب، ادامه دادن به خواب و خواب فاز دلتا می‌شود.

آزمایی بالینی دو سوکوراز بیماران بستری با PTSD را به مدت ۸ هفته تحت درمان با کلونیدین و پرازوسین قرار دادند، به این نتیجه رسیدند که در گروه تحت درمان با پرازوسین، پرازوسین سبب کاهش دفعات، عمق و در مجموع شدت کابوس‌های بیماران مبتلا به اختلال استرس پس از سانحه می‌شود که این با مطالعه‌های قبلی همخوانی داشته و در گروه تحت درمان با کلونیدین اثری مشابه بدست آمد که در بررسی‌های گذشته هم این نتیجه بدست آمده بود (۱۹).

نفازودون: Gillin JC و همکارانش طی یک کارآزمایی بالینی با برچسب باز با داروی نفازودون به مقدار دوز میانگین نهایی ۴۴۰ میلی‌گرم، بهبودی قابل توجه در کابوس‌های شبانه و آشفتگی در خواب مشاهده کردند (۲۰).

Neylan TC و همکارانش در یک کارآزمایی بالینی با برچسب باز با دوز هدف ۶۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم نفازودون در روز به مدت ۱۲ هفته بر روی بیماران با PTSD مزمن ناشی از جنگ و با دو بار پلی‌سومنوگرافی در ابتدا و انتهای مدت تحقیق به نتایج زیر دست یافتند: نفازودون باعث کاهش چشمگیری در PTSD و علائم افسردگی شد و باعث بهبود کلی در کیفیت خواب و کاهش کابوس‌های شبانه گردید همچنین باعث بهبود اساسی کیفیت خواب خصوصاً افزایش زمان کلی خواب، نگهداری (ادامه دادن به) خواب و خواب فاز دلتا شد (۲۱).

Zisook S و همکارانش پی بردند با به‌کارگیری Nefazodone به مقدار ۶۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۲ هفته در افراد مبتلا به PTSD مقاوم، شدت افسردگی و اضطراب کاهش یافت و بهبودی در روند خواب و فعالیت جنسی مشاهده گردید (۲۲).

Davidson JR: SSRIs با تحقیق در خصوص درمان‌های دارویی PTSD به این نکته پی برد که مهارکننده‌های باز جذب انتخابی سروتونین (SSRIs) همانند پاروکستین، سرتالین و فلوکستین از لحاظ اثربخشی و تحمل دارویی در کارآزمایی‌های بالینی به اثبات رسیده‌اند و در این میان بر روی پاروکستین تاکید بیشتر شده و کارایی آن هم در مردان و هم در زنان، در مطالعه‌های کوتاه مدت و بلند مدت و در

## References

1- Kaplan HI, Sadock BJ. Synopsis Of Psychiatry: Behavioral Science/ Clinical Psychiatry. 8th ed. lippincott Williams and Wilkins; 1998. p. 617-623.

2- Khazaie H, Rezaie L, Naseri SH. Baresie faravanie ekhtelalate khab dar bimarane PTSD mozmene nashi az jang moraje konande be markaze ravanpezeshkie farabie

- Kermanshah dar sale 1385. kholase maghalate chaharomin symposiume pishgiri va darmane avareze asabie nashi az jang; 1386; Tehran, Iran. Thrn: Pajouheshkade mohandesi va oloume pezeshkie janbazad; s110.
- 3- Borhani H. Barresie behdashte ravani dar khanevade janbazane asaab va ravane ostane Qom [payaname]. Tehran: Daneshgahe Shahid beheshti: daneshkade pezeshki; 1380.
  - 4- Koren, D, Arnon I, Lavie, P & Klein, E (2002), Sleep Complaint as early predictors of post traumatic stress disorder: a 1 year prospective study of injured survivors of motor vehicle accident. American journal of psychiatry; 159: p. 855-857.
  - 5- Ezadi S. PTSD tashkhise novini dar ravanpezeshki, majmoue maghalate symposiume barresie avareze asabie ravanie nashi az jang, J 1, Nashre bonyad, 1372, p. 79-92.
  - 6- Mashhadi-Nejad H. Negaresh bar tashkhis va tabaghebandie ekhtelalate ravanie nashi az jang. J 1. Nashre Bonyad. 1372, p. 79-92.
  - 7- Wolfe J, Erickson DJ, Sharkansky EJ, Kind DW, King LA. Course and Predictors Of Posttraumatic Stress disorder among Gulf War veterans: a Prospective analysis. J Counsult Clin Psychol 2000; 67: p. 520-528.
  - 8- Gilllette GM, Fielstein E. Pottraumatic stress disorder and acute stress disotder. Ebert MH, Loosen PT, Norcombe B editors. Current diagnosis & treatment in psychiatry. lange medical book/MC Graw- Hill medical publishing devision; 2000. p. 341-350.
  - 9- Friedman M.J. Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. Psychiatr Ann 1998; 28: p. 461-488.
  - 10- Horrigan JP. Guanfacine for PTSD nightmares. J Am Acad Child adolesc psychiatry 1996 Aug; 35 (8): p. 975-976.
  - 11- Raskind MA, Dobie DJ, Kanter ED, Petrie EC, Thomps CE, Peskind ER, The a-1 adrenergic antagonist Prazosin ameliorates combat trauma nightmares in veterans with posttraumatic stress disorder: A report of 4 cases. J clinical psychiatry 2000 Feb; 61 (2): p. 129-132.
  - 12- Harman RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. J Am Acad Child adolesc psychiatry Sep 1996; 35 (9): p. 1247-1249.
  - 13- Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. Pharmacol Ther 2000 Dec; 88 (3): p. 213-27.
  - 14- Ahmadzade GH, Asadollahi GH. Mahmoudi-Gharaie J, Faghihi T, Bashardoust N. Asare Ciproheptamin bar kaboushaye shabane ekhtelale esters pas az sanehe jang. Majale elmie daneshgahe oloumpezeshkie Semnan 1383; 6 (2): 141-142.
  - 15- Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart KL, Holmes HA, Warren D, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post- traumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2007 Apr 15; 61 (8): p. 928-34.
  - 16- Raskind MA, Peskind ER, Kanter ED, Petrie EC, Radant A, Thompson CE, et al. Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: a placebo- controlled study. Am J Psychiatry 2003 Feb; 160 (2): p. 371-3.
  - 17- Peskind ER, Bonner LT, Hoff DJ, Raskind MA. Prazosin reduces trauma-related nightmares in older men with chronic posttraumatic stress disorder. J Geriatr Psychiatry Neurol 2003 Sep; 16 (3): p. 165-71.
  - 18- Asadollahi GH, Ahmadzade GH, Mahmoudi-Gharaie J, Bashardoust N, Faghihi T. Asare Perazosin bar kaboushaye shabane bimarane PTSD jang. Pajouhesh dar oloume pezeshki. Esrfahan. 1382, 4-1.
  - 19- Mousavi GH, Brati M, Afshar H, Mahmoudi-Gharaie J. Moghayese asare Clonidin va Prazosin bar Kaboushaye ekhtelale stress pas az sanehe jang. Do mahname elmi-pajouheshie Daneshvare pezeshki. Daneshgahe shahed. 1383. 53. p. 31-36.
  - 20- Gillin JC, Smith-Vaniz A, Schnierow B, Rapaport MH, Kelsoe J, Raimo E, et al. An open- label, 12- week clinical and sleep EEG study of nefazodone in chronic combat- related posttraumatic stress disorder. J Chin Psychiatry 2001 Oct; 62 (10): p. 789- 96.
  - 21- Neylan TC, Lenoci M, Maglione ML, Rosenlicht NZ, Leykin Y, Metzler TJ, et al. The effect of nefazodone on subjective and objective and objective sleep quality in posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 2003 Apr; 64 (4): p. 445-50.
  - 22- Zisook S, Chentsova- Dutton YE, Smith- Vaniz A, Kline NA, Ellenor GL, Kods AB, et al. Nefazodone in patients with treatment- refractory posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry 2000 Mar; 61 (3): p. 203-8.
  - 23- Davidson JR. Treatment of posttraumatic stress disorder: the impact of paroxetine. Psychopharmacol Bull 2003 Spring; 37 (Suppl 1): p. 76-88.
  - 24- Warner MD, Dorn MR, Peabody CA. Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with or nightmares. Pharmacopsychintry 2001 Jul; 34 (4): p. 128-31.

## Review of drug treatments for nightmare in combat- related Post-traumatic stress disorder

\*Donyavi.V; MD<sup>1</sup>, Amiri. A; MD<sup>2</sup>

Received: 5 Aug 2008

Accepted: 28 June2008

### Abstract

**Background:** In Iran-Iraq war, many militants and civilians injured in body and soul aspects. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the psychiatry disorder who suffer it. Studies have shown the 80% percent of veterans who suffer from psychiatry disorder have PTSD. It means that PTSD is a prevalent, often chronic, significantly disabling illness in them. Sleep disturbance and frequent nightmares are core symptoms of PTSD especially in combat veterans.

**Materials and Methods:** This study is a review article. We gather articles in Internet by search engines such as google and yahoo and we used Medical data bases such as: Pubmed and Iranmedex by keywords: PTSD, Post- traumatic stress disorder and nightmane.

**Results:** In our stady we found traumatic- related nightmares in Posttraumatic stress disorder (PTSD) response to pharmatologic treatment. In a review article study We evaluated the efficacy of drugs that use for nightmare in PTSD. Drug such as Prazosin (alpha- 1 adrenerg: antagonist) , Clonidin (alpha-2 receptor Agonist) , Propranolol (Beta- receptor Antagonist) Trazodone, Nefazodone, Cyproheptadine (5HT2- Blockers) are efficacious.

**Conclusion:** Regards to frequent articles and researches in Iran and ont of country, Prazosin and Nefazodore are more efficacious in treatment for nightmare in combat- related Post- traumatic stress disorder.

**Keywords:** Post-traumatic stress disorder- PTSD- Nightmare.

1- (\*Corresponding author) assistant professor, shahid falahi polyclinic, department of psychiatry, aja university of medical sciences, Tehran, iran Tel: 22935713-021 E-mail: v\_donyavi@armyums.ac.ir

2- Psychiatrist, aftab group, shahid falahi polyclinic, Tehran, iran