

## اثر سیپروهیتادین بر کابوس‌های شبانه اختلال استرس پس از سانحه جنگ

غلامحسین احمدزاده\* (M.D)، قربانعلی اسدالهی (M.D)، جواد محمودی قرائی (M.D)، تکتیم فقیهی (Ph.D)، نصراله بشر دوست

(Ph.D)

اصفهان، مرکز پزشکی نور، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، گروه روان‌پزشکی

### چکیده

سابقه و هدف: مطالعات اخیر درگیری سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلفی را در اختلال استرس پس از سانحه (PTSD) نشان داده است. شواهدی به نفع درگیری سیستم سروتونرژیک وجود دارد، ترازودون و نفازودون که بلوک‌کننده رسپتور  $5HT_2$  پست سیناپسی هستند در PTSD اثرات درمانی داشته‌اند. مهارکننده‌های سروتونین موجب برطرف شدن برخی اختلالات خواب از جمله به‌هم‌خوردگی ساختار خواب، حرکات میوکلونوس و راه رفتن در خواب می‌شوند. در برخی مطالعات مطرح شده است که بلوک‌کننده‌های گیرنده  $5HT_2$  موجب کاهش کابوس‌های شبانه در PTSD می‌شوند؛ برخی مطالعات نیز این اثربخشی را نشان نداده‌اند، لذا در این مطالعه اثر سیپروهیتادین (بلوک‌کننده  $5HT_2$ ) بر کابوس‌های شبانه بیماران PTSD جنگ ایران و عراق بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی از نوع قبل-بعد، ۲۵ بیمار به‌مدت ۸ هفته تحت درمان با سیپروهیتادین با دوز ۸ میلی‌گرم روزانه قرار گرفتند. بیماران همگی مرد، متأهل و مبتلا به نوع مزمن بیماری بر اساس معیارهای DSM-IV بودند که کابوس‌های مرتبط با واقعه جنگ داشتند. نمونه‌گیری به روش آسان از بین مراجعین به درمانگاه انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سوء مصرف یا وابستگی به مواد، اختلال سایکوتیک و هر شرایطی دیگری که مصرف سیپروهیتادین در آن ممنوع بود.

یافته‌ها: در طی مطالعه ۵ بیمار به‌دلیل عوارض جانبی نظیر احساس گیجی و خواب‌آلودگی در طی هفته اول و دوم دارو را به خواست خودشان قطع کردند. ۲۰ بیمار در مطالعه باقی ماندند که متوسط شدت کابوس‌هایشان از ۶/۸۵ به ۵/۰۵ کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار است ( $P < 0.01$ ).

نتیجه‌گیری: سیپروهیتادین و سایر بلوک‌کننده‌های گیرنده سروتونین ۲ می‌توانند در درمان کابوس‌های بیماران مبتلا به PTSD مؤثر باشند.

واژه‌های کلیدی: اختلال استرس پس از سانحه، کابوس، سیپروهیتادین

### مقدمه

مطالعات اخیر درگیری سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف را در PTSD نشان داده‌اند، هم‌چنین وقایع و حوادث شدید زندگی به‌خصوص آن‌هایی که موجب تهدید حیات می‌شوند، می‌توانند ایجاد اختلال استرس پس از سانحه نمایند

[۱۴]. PTSD از نشانه‌هایی هم‌چون افکار و خاطرات مزاحم و کابوس در مورد حادثه، افزایش سطح برانگیختگی و تحریک‌پذیری، بی‌خوابی و اضطراب مداوم تشکیل شده است [۹،۱۱]. علت اولیه پیدایش PTSD استرس شدید و متفاوت از وقایع روزمره زندگی است [۲]. بسیاری از مطالعات شواهدی را در خصوص افزایش فعالیت نورآدرنرژیک بیان

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۳۱۱-۲۳۳۸۳۴۵، ۰۳۱۱-۲۲۲۲۱۳۵، ایمیل: ahmadzadeh@med.mui.ac.ir

مشخصات بیماران در فرم‌های مخصوص ثبت می‌شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سوء‌مصرف یا وابستگی به مواد، همراه داشتن اختلال سایکوتیک یا سایر اختلالات روان‌پزشکی در فاز حاد و هر گونه ممنوعیت مصرف سیپروهیتادین. پس از توضیح نحوه تجویز دارو، مدت مصرف و عوارض، نحوه افزایش دوز و جلب موافقت بیمار، شدت کابوس‌ها براساس مقیاس CAPS (Clinical Administrated for PTSD Scale) تعیین شد.

CAPS یک مقیاس استاندارد جهت سنجش علائم PTSD از جمله کابوس‌های شبانه است. براساس این مقیاس، شدت کابوس‌ها عبارت بود از حاصل جمع نمره دفعات وقوع کابوس (Frequency) بعلاوه عمق اثر کابوس (Intensity). هر یک از شاخص‌ها دارای ۵ نمره بوده و به صورت صعودی از صفر تا ۴ قرار گرفته‌اند. پس از تعیین شدت کابوس‌ها، دارو با دوز واحد ۴ میلی‌گرم شبانه تجویز و پس از ۲ هفته به ۸ میلی‌گرم افزایش می‌یافت. بیماران به فاصله هر ۴ هفته ویزیت و شدت نشانه‌ها و عوارض دارو ارزیابی می‌شد و در نهایت پس از ۸ هفته درمان مجدداً شدت کابوس‌ها تعیین شد. بیماران اجازه یافتند داروهایی که قبلاً برای کنترل سایر علائم PTSD دریافت می‌کردند و اثری بر شدت کابوس‌هایشان نداشت به صورت ثابت تا پایان مطالعه دریافت نمایند. با توجه به این‌که سیپروهیتادین فقط برای کنترل یک نشانه از بیماری تجویز می‌شد، قطع یا یک‌سان‌سازی داروهای بیماران امکان‌پذیر نبود. پس از تعیین میانگین شدت کابوس‌ها قبل و بعد از مطالعه، تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس آزمون t با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد.

## نتایج

۲۵ بیمار مرد، متأهل مبتلا به نوع مزمن اختلال PTSD ناشی از جنگ ایران و عراق تحت درمان با سیپروهیتادین قرار گرفتند. میانگین سن بیماران در زمان مطالعه ۳۶/۰۸ سال ( $S.D=6/8$ ) بود. ۶ نفر (۲۴٪) مبتلا به اختلال افسردگی

نموده‌اند [۱۳]. اطلاعاتی در خصوص اثربخشی آنتاگونیست‌های گیرنده آلفا ۲ نظیر کلونیدین و گانفیسین و مهارکننده گیرنده پست‌سیناپسی آدرنرژیک وجود دارد [۳،۴،۶،۸]؛ بعلاوه کاربرد مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI)، داروهای ۳ حلقه‌ای (TCA) و مهارکننده‌های منوآمین‌اکسیداز (MAOI) و بنزودیازپین‌ها حکایت از تأثیر سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف در اختلال PTSD دارد [۸]. چندین مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین در درمان این بیماران توصیه شده‌اند. ترازودون و نفازودون، دو داروی ضدافسردگی با خواص SSRI‌ها و بلوک گیرنده 5HT<sub>2</sub> پست‌سیناپسی و بوسپرون که کاهش دهنده گیرنده 5HT<sub>2</sub> است، موجب کاهش کابوس‌های مرتبط با واقعه می‌شود [۱]. کابوس‌های تروماتیک جنبه‌ای از اختلال خواب بیماران PTSD است و احتمالاً بی‌خوابی این بیماران در ابتدای شب مربوط به ترس از دیدن کابوس‌هاست [۱۰]. این کابوس‌ها و اختلال خواب ناشی از آن‌ها مربوط به خواب REM و مرحله ۳ و ۴ خواب است. محتوای این کابوس‌ها قابل یادآوری است [۷]. سیپروهیتادین از جمله داروهای مؤثر بر سیستم سروتونرژیک است. گزارشات موردی متعدد اثربخشی آن را در کابوس‌های شبانه بیماران PTSD مطرح نموده‌اند و برخی گزارش‌ها نیز آن‌را تأیید کرده‌اند. در این مطالعه اثربخشی سیپروهیتادین در بیماران PTSD جنگ ایران و عراق بررسی شده است.

## مواد و روش‌ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع قبل-بعد، ۲۵ بیمار مرد مبتلا به PTSD مزمن ناشی از صدمه جنگ ایران و عراق که کابوس‌های شبانه مرتبط با واقعه جنگ داشتند، به مدت ۸ هفته تحت درمان با سیپروهیتادین قرار گرفتند. نمونه‌گیری به روش آسان از بین مراجعین درمانگاه روان‌پزشکی امیرالمؤمنین (ع) اصفهان که مرکز مراجعه این بیماران است انجام شد. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای DSM-IV توسط یک نفر روان‌پزشک تعیین، سوابق و

مطالعه بین میانگین تغییرات دفعات وقوع کابوس (Frequency) و عمق اثر کابوس‌ها (Intensity) تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $P>0.05$ ). میانگین شدت کابوس‌ها از ۶/۸۵ در ابتدای مطالعه به ۵/۰۵ در پایان مطالعه کاهش یافت که از نظر آماری معنی‌دار است ( $P<0.01$ ). نتایج حاصل از ارزیابی کابوس‌ها قبل و بعد از تجویز سیپروهپتادین مطابق جدول ۱ می‌باشد.

جدول ۱. نتایج ارزیابی کابوس‌ها قبل و بعد از تجویز سیپروهپتادین

P-Value	بعد از ۸ هفته درمان		قبل از تجویز سیپروهپتادین		شاخص مقیاس سنجش کابوس‌ها
	انحراف معیار (SD)	میانگین (Mean)	انحراف معیار (SD)	میانگین (Mean)	
<0.01	۱/۱۴۶	۲/۵۵	۰/۹۱	۳/۲۵	دفعات وقوع کابوس‌ها (Frequency)
<0.01	۱/۰۰	۲/۵	۰/۶۷	۳/۵	عمق اثر کابوس‌ها (Intensity)
<0.01	۱/۷۳	۵/۰۵	۱/۰۴	۶/۸۵	شدت کابوس‌ها (Severity)

سیپروهپتادین به‌هنگام خواب قبل و بعد از تجویز دارد مقایسه شد و کاهش در شدت کابوس‌ها مشاهده گردید [۱۲]. در مطالعه دیگری با استفاده از پلاسبو، ۶۹ بیمار PTSD به مدت ۲ هفته تحت درمان با سیپروهپتادین قرار گرفتند که نتایج، بیان‌گر عدم بهبود وضعیت خواب در بیماران و حتی بدتر شدن آن بود [۹]. با این حال با توجه به مدت کوتاه درمان در این مطالعه و حجم کم نمونه‌ها در مطالعات قبل و دریافت داروهای دیگر برای کنترل سایر علائم بیماری که می‌توانند فاکتورهای مخدوش‌کننده باشند، تجزیه و تحلیل نتایج می‌بایست با احتیاط انجام شود و مطالعات پلاسبو کنترل دوسو کور به مدت کافی و حجم نمونه بیش‌تر پیش‌نهاد می‌شود.

### تقدیر و تشکر

با تقدیر و تشکر از معاونت محترم درمان بنیاد جانبازان انقلاب اسلامی اصفهان و ریاست بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) اصفهان

### منابع

### بحث و نتیجه‌گیری

ارتباط بین تجویز سیپروهپتادین و بهبود معیارهای مقیاس CAPS بیان‌گر آن است که احتمالاً سیپروهپتادین می‌تواند موجب کاهش دفعات، عمق و شدت کابوس‌های واقعه تروماتیک بیماران PTSD شود. با توجه به این‌که در این مطالعه بین کاهش در میانگین دفعات وقوع کابوس‌ها و عمق اثر کابوس‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد، احتمالاً این دارو بر هر دوی این شاخص‌ها به صورت مشابهی اثر می‌گذارد. گزارشات متعددی در خصوص اثربخشی سیپروهپتادین بر کابوس‌های بیماران PTSD وجود دارد. در یک گزارش از ۲ مورد بیمار PTSD، ۴ تا ۸ میلی‌گرم سیپروهپتادین به‌هنگام خواب، کابوس‌های شبانه را کاهش داده است [۷]. در مطالعه دیگری، ۹ بیمار PTSD به مدت ۸ هفته تحت درمان با ۴ تا ۱۲ میلی‌گرم سیپروهپتادین قرار گرفتند که بهبود نسبی تا کامل در دفعات، عمق و شدت کابوس‌ها گزارش شده است [۵]. که نتایج آن با مطالعه ما هم‌خوانی دارد.

با استفاده از خواب‌نگاری چندگانه (Polysomnography) کابوس‌های شبانه مرتبط با واقعه تروماتیک در یک مرد ۲۹ ساله تحت درمان با ۱۲ میلی‌گرم

- [8] Horrigan JP. Guanfacine for PTSD nightmares. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996 Aug; 35(8):975-6.
- [9] Jacobs Jacobs-Rebhun S, Schnurr PP, Friedman MJ, Peck R, Brophy M, Fuller D. Posttraumatic stress disorder and sleep difficulty. *Am J Psychiatry*, 2000 Sep; 157(9):1525-6.
- [10] Neylan TC, Marmar CR, Metzler TJ, Weiss DS, Zatzick DF, Delucchi KL, et al. Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*, 1998 Jul; 155(7):929-33.
- [11] Rachman S. (editor). The nature of anxiety. In: Rachman S. anxiety. 2<sup>nd</sup> ed. UK: Psychology press, 1998, p. 1-26.
- [12] Rijnders RJ, Laman DM, Van Diujn H. Cyproheptadine for posttraumatic nightmares. *Am J Psychiatry*, 2000 Sep; 157(9):1524-5.
- [13] Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA 3rd, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 1999 Nov 1; 46(9):1192-204.
- [14] Wolfe J, Erickson DJ, Sharkansky EJ, King DW, King LA. Course and predictors of posttraumatic stress disorder among Gulf War veterans: a prospective analysis. *J Consult Clin Psychol*, 2000; 67:520-528.
- [1] Argyropoulos SV, Sandford JJ, Nutt DJ. The psychobiology of anxiolytic drug. Part 2: Pharmacological treatments of anxiety. *Pharmacol Ther*, 2000 Dec; 88(3):213-27.
- [2] Fogal BS, Rao SM (editors). Synopsis of neuropsychiatry. USA: Lippincott and William Wilkins press, 2000, p.280-283.
- [3] Friedman MJ. Current and future drug treatment for posttraumatic stress disorder patients. *Psychiatr Ann*, 1998; 28:461-8.
- [4] Gillette GM, Fielstein EM. Posttraumatic stress disorder and acute stress disorder. In: Ebert MH, Loosen PT, Nurcombe B. eds. Current diagnosis and treatment in psychiatry, New York: McGraw-Hill, 2000, p.341-350.
- [5] Gupta S, Popli A, Bathurst E, Hennig L, Dronney T, Keller P. Efficacy of cyproheptadine for nightmares associated with posttraumatic stress disorder. *Compr Psychiatry*, 1998 May-Jun; 39(3):160-4.
- [6] Harmon RJ, Riggs PD. Clonidine for posttraumatic stress disorder in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996 Sep; 35(9):1247-9.
- [7] Harsch HH. Cyproheptadine for recurrent nightmares. *Am J Psychiatry*, 1986 Nov; 143(11):1491-2.