

## بررسی مقایسه‌ای اثر فلوکسیتین و داکسی‌پین در درمان بیماران مبتلا به سندروم روده تحریک‌پذیر\*

علی اصغر کشاورز<sup>۱\*</sup>؛ منصور رضایی<sup>۲</sup>؛ عیسی رضایی<sup>۱</sup>؛ سمیرا خالدی<sup>۱</sup>؛ زیبا خانمرادی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه:** هدف این مطالعه مقایسه فلوکسیتین از گروه مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین با داکسی‌پین، داروی نسل جدید با تأثیرات آنتی‌هیستامینیک از گروه ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای در درمان بیماران مبتلا به سندروم روده تحریک‌پذیر می‌باشد. **روش‌ها:** در این کارآزمایی، تعداد ۲۰۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان امام رضا کرمانشاه در سال ۸۶-۱۳۸۵ با تشخیص سندروم روده تحریک‌پذیر بر اساس معیارهای Rome II به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. سپس هر گروه، تحت درمان خاصی (گروه اول فلوکسیتین ۲۰ میلی‌گرم روزانه و گروه دوم داکسی‌پین ۲۰ میلی‌گرم روزانه) به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. برای مقایسه مشخصات کمی از آزمون لون و T مستقل و صفات کیفی از آزمون من‌ویتنی و Z استفاده شد.

**یافته‌ها:** متوسط سن در گروه فلوکسیتین ( $37 \pm 9.8$  سال) و داکسی‌پین ( $37 \pm 0.2$  سال) تفاوت معناداری نداشت. در گروه فلوکسیتین ۴۰ نفر و در گروه داکسی‌پین ۴۲ نفر مذكر بودند که تفاوت معناداری نداشت. اثر داکسی‌پین در روی‌گاز روده، کاهش قوام مدفوع، افزایش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع و احساس عدم تخلیه کافی بیش‌تر از فلوکسیتین بوده و اثر فلوکسیتین در روی درد شکم و کاهش دفعات اجابت مزاج بیشتر از داکسی‌پین بوده است ( $p < 0.05$ ). پاسخ مثبت در مورد بهبودی کلی حدود ۵۰ درصد اوقات پس از درمان در گروه داکسی‌پین ۶۷ درصد و در گروه فلوکسیتین ۵۲ درصد بود ( $P < 0.022$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این مطالعه، داکسی‌پین داروی نسل جدید ضد افسردگی در مقایسه با فلوکسیتین، در روی بیشتر علائم روده تحریک‌پذیر اثر بهتری دارد. در صورت نیاز به داروهای ضد افسردگی در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر غیریبوستی، داکسی‌پین به‌عنوان داروی انتخابی پیشنهاد می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** سندروم روده تحریک‌پذیر، فلوکسیتین، داکسی‌پین

«دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۲۰ پذیرش: ۱۳۸۸/۴/۲»

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲. گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\* عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، باغ ابریشم، بیمارستان امام رضا (ع)، تلفن: ۰۷-۴۲۷۶۳۰۰-۸۳۱

## مقدمه

سندروم روده تحریک‌پذیر یک بیماری سیستم دستگاه گوارش با سیر مزمن است که بر اساس معیارهای Rome II شامل درد شکم، اختلال عملکرد روده‌ها، افزایش گاز روده، اسهال و یبوست است و موجب رد علل ارگانیک موارد مذکور مشخص می‌گردد (۱).

درمان‌هایی که برای سندروم روده تحریک‌پذیر به کار برده می‌شوند شامل: خطوط اول درمانی مانند رژیم غذایی بدون لاکتوز و کافئین و خطوط دوم درمان، شامل لوپرامید برای اسهال، فیبر و مسهل‌های اسموتیک مانند نمک مینیزیوم و لاکتولوز برای یبوست آنتی‌کولونیرژیک و شل‌کننده‌های عضلانی برای درد، داروهای ضد گاز روده و نفخ هستند (۲ و ۳).

داروهای ضد افسردگی در دوزهای کم، بسته به نوع و شدت بیماری در صورت عدم پاسخ به درمان‌های مذکور در بیماران با علائم شدید مورد استفاده قرار می‌گیرند. در اصل استفاده آن‌ها در درمان این بیماری به این علت است که مطالعات نشان داده که این بیماران در سیستم مرکزی مغز دارای اختلالات عملکردی خاص در نقاطی از این ناحیه می‌باشند. چندین مطالعه با کنترل پلاسبو، کارآیی دوز پایین ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای را در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر تأیید کرده‌اند (۴).

تصمیم‌گیری در رابطه با دادن داروهای ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای یا مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در سندروم روده تحریک‌پذیر بسته به نوع علائم دارد. در اسهال، تهوع و درد شکمی، ضد

افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و در یبوست، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین مفید هستند.

استفاده از مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر در حال افزایش است که عمدتاً به این دلیل است که بیش از ۳۰ درصد بیماران مصرف‌کننده ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، عوارض ناخواسته آن را تجربه کرده‌اند. شیوع پایین‌تر عوارض ناخواسته و اثرگذاری سریع‌تر مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، میزان استفاده آن را در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر افزایش داده است (۵).

در یک مطالعه متاآنالیز که به بررسی مطالعات انجام‌شده در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر طی سال‌های ۲۰۰۵-۱۹۸۰ پرداخته است، مشخص شد که طی این سال‌ها ۵ مطالعه کارآزمایی بالینی در روی ۶۷ بیمار مبتلا به این بیماری انجام شده است. مطالعاتی در رابطه با دزیپرامین، تریپیرامین، داکسی‌پین، پاروکستین، فلوکستین و داکسیپین در سال ۱۹۹۱ در هند انجام شده است (۶ و ۷). بیشتر مطالعات بر روی حجم نمونه کم انجام شده (۳۰ <) و طراحی ضعیف داشته‌اند. داکسی‌پین جزو داروهای جدید در گروه ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای می‌باشد که دارای تأثیرات آنتی‌هیستامینی نیز هست. از طرفی مطالعات نشان داده که سطح هیستامین در مخاط روده‌ای این بیماران افزایش دارد و ممکن است در پاتوفیزیولوژی سندروم روده تحریک‌پذیر نوروترانسمیترهایی مانند هیستامین و استیل‌کولین نقش داشته باشند (۸). بنابراین این دارو ممکن است دارای تأثیرات بهتری در درمان سندروم روده تحریک‌پذیر باشد.

گرفتند. ۴ هفته پس از اتمام دوره درمان، مجدداً پرسشنامه علایم برای بیماران تکمیل شد. در نهایت علایم بیماران در دو گروه با همدیگر و نسبت به قبل از درمان مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه پاسخ‌دهی به درمان بر اساس دو نوع معیار ارزیابی شد:

معیار اول GISRS<sup>۱</sup> بود که در آن علایم سندروم روده تحریک‌پذیر شامل درد شکم، گاز روده، کاهش دفعات اجابت مزاج، افزایش دفعات اجابت مزاج، کاهش قوام مدفوع، افزایش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع مدفوع و احساس عدم تخلیه کافی، بر اساس شدت علایم از ۳-۰ درجه‌بندی می‌شد.

معیار دوم، ارزیابی با پرسش‌نامه بله یا خیر در پرسشنامه بود که در پایان درمان مطرح می‌شد که آیا بیمار بیش‌تر از ۵۰ درصد نسبت به قبل از درمان احساس بهبودی و رضایت‌مندی کرده است. از نظر آماری برای مقایسه کمی در دو گروه و همسان‌سازی سن از آزمون لون و آزمون T مستقل و برای صفات کیفی و همسان‌سازی جنس از آزمون U من‌ویتنی و Z استفاده شد.

#### یافته‌ها

متوسط سن در گروه دریافت‌کننده فلوکستین  $37 \pm 98$  و در گروه دریافت‌کننده داکسی‌پین  $37 \pm 02$  بود ( $p=0/473$ )، دو گروه از نظر سنی اختلاف معناداری باهم نداشتند.

از بین بیماران دریافت‌کننده فلوکستین، ۶۰ نفر مؤنث و ۴۰ نفر مذکر و در گروه دریافت‌کننده داکسی‌پین، ۴۲

مطالعات در مورد تأثیرات داکسی‌پین در سندروم روده تحریک‌پذیر بسیار اندک است. بنابراین مطالعه حاضر در مرکز آموزشی درمانی امام رضا در سال ۸۶-۱۳۸۵ در کرمانشاه طی یک کارآزمایی بالینی برای بررسی مقایسه‌ای اثر فلوکستین و داکسی‌پین در روی علایم سندروم روده تحریک‌پذیر انجام گرفت. زیرا تعیین اثر هر یک از این دو دسته دارو به تنهایی و در مقایسه با یکدیگر در روی علایم مختلف سندروم روده تحریک‌پذیر در انتخاب درمان در بیماران با غلبه علایم خاص کمک‌کننده خواهد بود.

#### مواد و روش‌ها

این بررسی، یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد. تعداد ۲۰۰ بیمار مبتلا به سندروم روده تحریک‌پذیر که دارای معیارهای Rome II بوده و به درمان‌های خطوط اول و دوم درمانی پاسخ نداده بودند وارد مطالعه شدند. بیمارانی که در بررسی‌های انجام‌شده داری علل ارگانیک بودند از مطالعه خارج شدند.

بیماران به‌صورت تصادفی به دو گروه ۱۰۰ نفری تقسیم شدند، به این ترتیب که بیماران مراجعه‌کننده در روزهای زوج در گروه فلوکستین و بیماران مراجعه‌کننده در روزهای فرد در گروه داکسی‌پین قرار گرفتند، سپس پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات جمعیت‌شناختی و علایم بیماران توسط پرسشگر دستیار داخلی تکمیل می‌شد و هر گروه، تحت درمان خاص (فلوکستین ۲۰ میلی‌گرم یا داکسی‌پین ۲۰ میلی‌گرم روزانه) به‌مدت ۱۲ هفته قرار

پاسخ مثبت در مورد بهبودی کلی حدود ۵۰ درصد پس از درمان در گروه بیمارانی که داکسی‌پین مصرف

نفر مذکر و ۵۸ نفر مؤنث بودند ( $p=0/774$ )، ترکیب جنسی دو گروه نیز تفاوت معناداری باهم نداشت. در امتیاز علائم بین دو گروه قبل از درمان از نظر درد شکم، کاهش قوام مدفوع و نیاز فوری به دفع، تفاوت معنادار وجود داشته است ( $P<0/05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین امتیاز علائم دو گروه قبل از درمان

علائم	فلوکستین	داکسی‌پین	p-value
درد شکم	۲/۱۵	۱/۷۰	۰/۰۰۲
گاز روده	۱/۷۵	۱/۷۰	۰/۹۱۵
کاهش دفعات اجابت مزاج	۰/۶۱	۱/۲۵	۰/۰۸۷
افزایش دفعات اجابت مزاج	۰/۹۷	۱/۱۱	۰/۱۶۷
مدفوع شل	۰/۳۷	۰/۹۲	۰/۰۰۲
مدفوع سفت	۱/۴۳	۲/۵۶	۰/۰۸۴
نیاز فوری به دفع	۰/۵۹	۰/۹۷	۰/۰۰۰
احساس تخلیه ناکامل	۱/۳۰	۱/۱۵	۰/۵۰۳

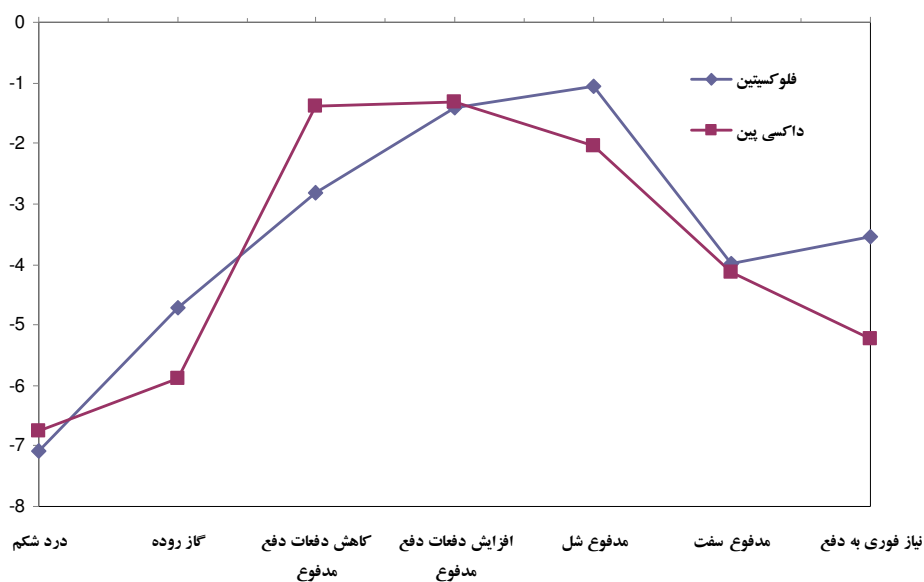
تأثیر فلوکستین در روی علائم درد شکم، گاز روده، کاهش دفعات اجابت مزاج، افزایش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی معنادار بوده است ( $P<0/05$ ).

تأثیر داکسی‌پین در روی درد شکم، گاز روده، افزایش و کاهش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی معنادار بوده است ( $P<0/05$ ) (جدول ۲).

میانگین امتیاز علائم بر حسب آزمون Z در بین دو گروه مقایسه شد (نمودار ۱).

جدول ۲- مقایسه میانگین امتیاز علائم بیماران قبل و پس از درمان در هر گروه

علائم	فلوکستین		داکسی‌پین	
	قبل از درمان	پس از درمان	قبل از درمان	پس از درمان
درد شکم	۲/۱۵	۱/۰۵	۱/۷۰	۰/۷۳
گاز روده	۱/۷۵	۱/۲۷	۱/۷۰	۰/۸۹
کاهش دفعات اجابت مزاج	۰/۶	۰/۹۵	۱/۲۵	۰/۸۶
افزایش دفعات اجابت مزاج	۰/۹۷	۱/۰۶	۱/۱۱	۰/۹۷
مدفوع شل	۰/۳۷	۰/۴۳	۰/۹۲	۰/۶۹
مدفوع سفت	۱/۴۳	۰/۹۴	۲/۵۶	۰/۶۶
نیاز فوری به دفع	۰/۵۹	۰/۳۹	۰/۹۷	۰/۶۶
احساس تخلیه ناکامل	۱/۳۰	۰/۸۱	۱/۱۵	۰/۸۲



نمودار ۱- میانگین امتیاز علائم بعد از درمان در دو گروه بیماران مورد مطالعه

به سندروم روده تحریک پذیر که تحت درمان با فلوکستین و دارونما قرار گرفتند احساس ناراحتی درد شکم، افزایش گاز، قوام، سفت و دفع مدفوع کم تر از سه بار در هفته و تغییر در عادات اجابت مزاج به صورت واضح در گروه دریافت کننده فلوکستین به طور معناداری بیشتر از دارونما بود که مشابه یافته مطالعه حاضر می باشد، با این تفاوت که در بیماران مطالعه حاضر در کاهش دفع مؤثرتر بود که علت این تناقض برای پژوهشگران محقق روشن نیست. در مطالعه دیگر که به روش کارآزمایی بالینی در روی ۱۷۳ بیمار مبتلا به سندروم روده تحریک پذیر برای مقایسه داروهای فلوکستین نورتریپتیلین و امی تریپتیلین انجام گرفته است گرچه فلوکستین، بیشتر موجب بهبود دفعات اجابت مزاج شد ولی هر سه دارو در بهبود درد، نفخ و عملکرد عمومی بیماران مؤثر بود، اما هیچ یک نسبت به دیگری برتری محسوسی نداشتند (۱۱). بر اساس دانش ما، تا

کرده بودند ۶۷ درصد و در گروه بیمارانی که فلوکستین دریافت کرده بودند ۵۲ درصد بود ( $p < 0.022$ ).

### بحث

در این مطالعه فلوکستین در روی درد شکم، گاز روده، کاهش دفعات اجابت مزاج، افزایش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی مؤثر بوده، از طرفی داکسی پین نیز در روی درد شکم، گاز روده، افزایش و کاهش قوام مدفوع، نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی مؤثر بوده است. ولی فلوکستین در روی درد شکم و کاهش دفعات اجابت مزاج مؤثرتر از داکسی پین بود و داکسی پین در روی گاز روده، کاهش قوام مدفوع و همچنین افزایش آن و نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی مؤثرتر از فلوکستین بود. تأثیرات فلوکستین در مطالعه حاضر تا حدودی مشابه دیگر مطالعات انجام شده است. در یک بررسی کارآزمایی بالینی و دوسویه کور در تهران (۹) در روی ۴۴ بیمار مبتلا

علایم، روش ساده‌تری راکه به نظر آن‌ها عملی‌تر و قابل اعتمادتر است پیشنهاد داده‌اند و آن، احساس بهبودی و رضایت‌مندی بیماران به‌مقدار بیش‌تر از ۵۰ درصد ناخوشی اولیه بعد از درمان است (۴، ۵ و ۱۰) که در این بررسی، از این روش هم استفاده شده است که میزان رضایت‌مندی بالای ۵۰ درصد در گروه بیماران دریافت‌کننده داکسی‌پین ۶۷ درصد و در گروه بیماران دریافت‌کننده فلوکسیتین ۵۲ درصد بود و این مؤید تأثیرات بیشتر داروی داکسی‌پین نسبت به فلوکسیتین است.

### نتیجه‌گیری

آنچه از این مطالعه می‌شود نتیجه گرفت این است که فلوکسیتین از گروه داروهای مهارکننده انتخابی جذب سروتونین در بیماران دارای درد شکم مؤثرتر از داکسی‌پین از گروه ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای است، ولی داکسی‌پین در کاهش بیشتر علایم بیماران به‌جز درد شکم و کاهش دفعات اجابت مزاج مؤثرتر از فلوکسیتین است. بنابراین می‌شود نتیجه گرفت که در مجموع، داکسی‌پین با توجه به تأثیرات آنتی‌هیستامینی که دارد در کاهش بیشتری از علایم سندرم روده تحریک‌پذیر نسبت به فلوکسیتین مؤثر است.

نگارش این مطالعه، بررسی جامعی در مورد تأثیرات داکسی‌پین که نسل جدید داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای می‌باشد در روی بیماران با سندرم روده تحریک‌پذیر انجام نگرفته است. در این مطالعه داکسی‌پین به‌طور معناداری برخلاف داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای نسل قبل (۱۰ و ۱۱) در روی گاز روده، کاهش قوام مدفوع، افزایش قوام، نیاز فوری به دفع و احساس تخلیه ناکافی مؤثرتر از فلوکسیتین بود. در مطالعات اخیر مشخص شده که یکی از عوامل در بیماری‌زایی سندرم روده تحریک‌پذیر، افزایش نوروترانسمیترهایی مانند هیستامین و استیل‌کولین و سروتونین در دستگاه گوارش این بیماران است (۴ و ۵). از آن‌جا که داکسی‌پین، نسل جدید داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای غیر از تأثیر بر روی سیستم مرکزی مغزی، تأثیرات ضدهیستامینی هم دارد (۳ و ۴)، شاید تأثیرات بیش‌تر این داروها در کاهش بیش‌تر بعضی از علایم گوارشی بیماران نسبت به داروهای گروه مهارکننده‌های بازجذب سروتونین مانند فلوکسیتین و یا داروهای هم‌گروه خود به علت تأثیرات ضد هیستامینی آن باشد. در بررسی‌های کارآزمایی بالینی در روی درمان بیماران دستگاه گوارش با منشأ عملکردی دستگاه گوارش، بسیاری از محققین امر، غیر از روش درجه‌بندی

**References:**

1. Read N.W. Irritable Bowl Syndrome. In: Feldman M, Friedman L.S, Sleisenger M-H. Sleisenger and Fordtran's Gastro intestinal and liver disease, 7<sup>th</sup> ed Philadelphia, WB Saunders 2002: 1794-1803.
2. Camilleri M. Review article: Tegaserod . Aliment Pharmacol Ther 2007; 15 : 277-289
3. Muller h, Lissner k, Holtmann G, Rueegg P, Weidinger G, Loffer H. Tegaserod is effective in the initial treatment of irritable bowel syndrome with constipation. Aliment pharmacol ther 2005; 21: 11\_20.
4. Take J, Micheal wolfe M, Farraye Francis A, Davis Gary L. Irritable bowel syndrome. In: Therapy of digestive disorders. 2th ed , Philadelphia: WB Saunders .2006: 705-706.
5. Halpert A, Drossman D. Irritable bowel syndrome. In: MC Donald J, Burroughs A, Feagan B. Evidence based gastroenterology and hepatology, 2th ed , London Wiley 2004: 276-287.
6. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S, Lanass A, Fisher G. Systemic review treatment and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome-a European perspective. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24: 207-234.
7. Vij JG, Jiloha RG, Kumar N. Madhu Sv, Malika V, Anand BS. Effect of antidepressant drugs (doxepin) on irritable bowel syndrome. Indian J Psychiatry 1991; 33:243-246.
8. Talley NJ. Antidepressants in IBS: Are we deluding ourselves. Am J Gastroentrol 2004; 99:921-923.
9. Vahedi H, Merat S, Rashidio A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of Fluoxetine in patients with pain and constipation- predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22: 381- 385.
10. Frotan H, Taheri A, Hoshangi H, Mohammadi H. [comparative study of efficacy fluoxetine, nortryptiline and amitryptiline in irritable bowel syndrome (Persian)]. Fizz Journal 2002; 21: 49-55
11. Wang Wa, Qian JM, Pan GZ. Treatment of refractory irritable bowel syndrome with subclinical dosage of antidepressants. Zhongguo Yi xue ke Xue Yuan Xue Bao 2003; 25(1): 74-48.

Archive of SID