

اثر آمی تریپتیلین در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با غلبه درد و اسهال (یک مطالعه تصادفی دوسوکور)

دکتر همایون واحدی^۱، دکتر علی پاشا میثمی^۲، دکتر علیرضا نادری^۳، دکتر گلرخ الفتی^۴، دکتر ندا غفاری مرنندی^۴، دکتر نادر مرکزی مقدم^۵، دکتر رضا ملک زاده^۶

^۱ استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ استادیار، واحد پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ استادیار، بخش مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی ارتش
^۴ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۵ پژوهشگر، واحد پژوهش، دانشگاه علوم پزشکی ارتش
^۶ استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

سندرم روده تحریک پذیر (IBS)، شایعترین اختلال تشخیص داده شده توسط متخصصین گوارش است که به طور تقریبی در ۵۰-۴۰ درصد از بیماران تحت نظر یک متخصص دیده می شود. چندین مطالعه تصادفی کنترل شده، تأثیر درمانی داروهای ضداسپردگی را در درمان IBS ارزیابی کرده اند ولی شواهد کافی، در مطالعات بالینی، مبنی بر اثربخشی این داروها وجود ندارد.

روش بررسی

۵۰ بیمار سرپایی مبتلا به IBS، تشخیص داده شده بر اساس ملاکهای ROME II، با غلبه علائم درد و اسهال متناوب در این مطالعه شرکت داده شدند. علل عضوی، با استفاده از شرح حال کامل، معاینه بالینی، آزمونهای آزمایشگاهی، ترانزیت روده باریک و رکتوسیگموئیدوسکوپی رد شدند. سپس، شرکت کنندگان به طور تصادفی، به منظور دریافت آمی تریپتیلین یا دارونما به دو گروه تقسیم شدند. این افراد با استفاده از یک سیستم رتبه بندی ساده بر اساس علائم قبل، یک ماه و دو ماه پس از درمان تحت پیگیری قرار گرفتند.

یافته ها

در پایان ماه دوم درمان، آمی تریپتیلین نسبت به دارونما تأثیر بیشتری در تخفیف احساس نفخ، دفع موکوس و دفع ناکامل داشت ($p < 0.05$). همچنین میزان بهبودی کلی علائم، در گروه آمی تریپتیلین ۳۹٪ و در گروه دارونما ۱۵٪ بود ($p < 0.001$). میزان عوارض جانبی نیز در دو گروه آمی تریپتیلین و دارونما در طول درمان، تفاوت آماری معنی داری نداشت.

نتیجه گیری

آمی تریپتیلین می تواند یک درمان مؤثر و قابل تحمل برای بیماران مبتلا به IBS با غلبه درد و اسهال باشد.

کلید واژه: آمی تریپتیلین، سندرم روده تحریک پذیر، اختلالات روده ای

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵، ۱۳۹-۱۴۴

تاریخ پذیرش: ۸۵/۶/۱۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۶/۱۴

تاریخ دریافت: ۸۵/۴/۱۰

زمینه و هدف

IBS، شایعترین علت مراجعه به پزشکان عمومی و متخصصین گوارش است. آمار نشان می دهد حدود ۱۲ درصد مراجعین به پزشکان عمومی و ۲۸ درصد مراجعین به متخصصین گوارش را این بیماران تشکیل می دهند (۱). به علاوه این بیماری منجر به ایجاد اختلال در

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی،

مرکز تحقیقات گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: vahedi@ams.ac.ir

کیفیت زندگی، افزایش میزان غیبت از کار و افزایش هزینه های درمانی می گردد (۲). با توجه به شیوع بالای این بیماری، مطالعات زیادی در زمینه های مختلف این بیماری، از جمله درمان آن، انجام شده، ولی هنوز درمان قطعی آن شناخته نشده است. اصول دارودرمانی در شرایطی که لازم باشد، به این قرار است: برای اسهال، دیفنوکسیلات، لوپرامید یا کلستیرامین؛ برای یبوست، فیبر و مسهلهای اسموتیک (مانند نمکهای منیزیم یا لاکتولوز)؛ برای درد، گاز و نفخ شکم، آنتی کلینرژیک ها، داروهای مسدودکننده کانال کلسیم یا شل کننده های عضلانی است. از داروهای جدیدی که برای بیماران زیر گروه اسهال

کاهش وزن، علائم شبانه، سابقه خونریزی گوارشی، سابقه خانوادگی سرطان روده، عدم مصرف دارو، مواد مخدر و الکل، وارد طرح گردیدند. اگر بیماران هرگونه علائمی از بیماری عضوی، ثابت شده با معاینه بالینی، آزمونهای آزمایشگاهی، ترانزیت روده باریک یا رکتوسیگموئیدوسکوپی و بیوپسی داشتند، از طرح خارج می شدند. آزمونهای آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلولهای خونی، میزان رسول گلوبولهای قرمز، آزمایشهای عملکرد کبدی و کلیوی، آزمایشهای عملکرد تیروئید، آزمایشهای مدفوع و آزمایشهای سرولوژیک برای بیماری سلیاک بود. (۸)، در ضمن پرسشنامه اولیه که شامل مشخصات فردی بیمار، علت مراجعه، عامل تشدیدکننده و اعلام رضایت بیمار از شرکت در این طرح بود نیز تکمیل می شد. بیماران به طور تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی کامپیوتری، برای گرفتن آمی تریپتیلین (شرکت دارویی دکتر عبیدی، ایران) یا دارونما به دو گروه مساوی تقسیم شدند. هم بیماران و هم محققین از هویت واقعی داروی تجویز شده بی خبر بودند. به هر یک از بیماران در شروع طرح یک بسته کاغذی حاوی ۳۰ عدد قرص و یک فرم جدول بندی شده جهت ثبت علائم روزانه به مدت یک ماه داده می شد. در ضمن، اطلاعاتی در مورد بیماری، نحوه مصرف دارو و عوارض جانبی آن نیز به بیماران داده می شد. بیماران هر شب یک عدد قرص mg ۱۰ آمی تریپتیلین یا دارونما دریافت می کردند. در پایان ماه اول درمان، بیماران معاینه می شدند و یک بسته دارو، هم شماره با ماه اول، دریافت می کردند و پرسشنامه مربوط به ماه اول درمان را تحویل می دادند. یک معاینه نهایی هم در پایان ماه دوم انجام گرفت و پرسشنامه های پر شده ماه دوم به همراه یک برگه نظرخواهی (در مورد درمان انجام شده)، از بیماران تحویل گرفته شد. در صورت بروز عوارض جانبی شدید، پر نکردن یا گم کردن پرسشنامه ها، عدم مصرف دارو به مدت دو ماه و تغییر محل سکونت یا شماره تلفن، افراد از طرح خارج می شدند. در ضمن در این مطالعه بیماران طبق یک سیستم رتبه بندی ساده علائم پیگیری می شدند، به طوری که به هر یک از علائم درد شکم، نفخ شکم، دفع موکوس، احساس دفع ناکامل، دفع مدفوع شل و دفعات اجابت مزاج بیش از ۳ بار در روز، طبق یک سیستم سنجش ساده [دارد/ ندارد (۰) یا ۱]، امتیاز تعلق می گرفت و در نهایت میانگین این امتیازها گرفته می شد. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق پزشکی مورد تصویب قرار گرفت. در این مطالعه، داده ها در نرم افزار SPSS وارد گردیدند و با استفاده از آزمونهای آماری کای-دو و آزمون t، در سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

روش محاسبه حجم نمونه

طبق نتایج حاصل از مطالعات مورد-شاهدی انجام گرفته بر روی IBS (۶ و ۵)، درصد بهبودی در گروه آمی تریپتیلین ۷۵٪ و در گروه دارونما ۲۶٪

* Loxiglumide

تجویزی می شود، می توان به آنتاگونیست 5-HT₃ (آلوسترون)، داروهای آنتی کولینرژیک اختصاصی گیرنده M3 و آنتاگونیست کوله سیستوکینین (لوکسیگلوامید*) اشاره کرد. (۱ و ۳ و ۴)، امروزه برای درمان بیماران IBS، به خصوص در موارد شدید با علائم طول کشیده، اختلال عملکرد روزانه، علائم افسردگی و حملات پانیک، از داروهای ضد افسردگی نظیر دوکسپین، ایمپرامین و آمی تریپتیلین استفاده می شود. (۱)، آمی تریپتیلین، یک داروی پیشنهادی و مؤثر، در درمان بیماران IBS با غلبه اسهال و درد، می باشد؛ اما تحقیقات انجام شده برای ارزیابی تأثیر این دارو محدود و ناقص است؛ چرا که: ۱- روی گروه خاصی که تشخیص بیماری آنها با رد علل عضوی (از طریق آزمایشهای پاراکلینیک) مسجل شده باشد، انجام نشده است ۲- میزان بهبودی بیماران و درصد عوارض جانبی این دارو در مقایسه با دارونما مشخص نگردیده است ۳- در بیشتر مطالعات، همزمان با داروهای دیگر تجویز شده و در نتایج این کار آزمایشی ها خلل ایجاد کرده است. (۵)

تاکنون دو کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با آمی تریپتیلین و دارونما انجام شده است؛ در هر دو مطالعه حجم نمونه کافی نبوده و دوز داروی تجویز شده نیز در هر دو مطالعه زیاد (۷۵-۵۰ میلی گرم) بوده است. (۶ و ۵)

بنابراین ما این مطالعه را با حجم نمونه بیشتر، به منظور مقایسه اثرات درمانی آمی تریپتیلین و دارونما بر روی بیماران IBS با غلبه درد و اسهال متناوب، طراحی کردیم.

روش بررسی

بیماران ارجاع شده به درمانگاه فوق تخصصی گوارش بیمارستان شریعی تهران، وارد این مطالعه بالینی کنترل شده تصادفی دوسوکور شدند. ۵۰ بیمار IBS با شکایت غالب درد شکم و اسهال که با معیارهای ROME II (جدول ۱) (۷) تشخیص داده شده بودند، در صورت نداشتن

جدول ۱: معیارهای تشخیصی Rome II برای سندرم روده تحریک پذیر

بیمار باید حداقل ۱۲ هفته (که ممکن است متوالی نباشد)، در دوازده ماه گذشته، دچار درد یا ناراحتی شکمی با حداقل دو تا از سه ویژگی زیر باشد:
۱- برطرف شدن درد با اجابت مزاج
۲- شروع علائم همراه با تغییر در دفعات اجابت مزاج باشد.
۳- شروع علائم همراه با تغییر در شکل مدفوع باشد.
علائمی که در مجموع از تشخیص IBS حمایت می کنند، عبارتند از:
۱- تعداد دفعات غیرطبیعی اجابت مزاج (بیشتر از ۳ بار در روز یا کمتر از ۳ بار در هفته)
۲- شکل غیرطبیعی مدفوع (حجیم / سفت یا شل / آبکی)
۳- عبور غیرطبیعی مدفوع (دفع با فشار و زور، فوریت در دفع یا احساس دفع ناکامل)
۴- دفع موکوس
۵- نفخ یا احساس اتساع شکمی

عامل تشدیدکننده بیماری در ۳۴٪ موارد استرس، در ۲۴٪ موارد رژیم غذایی و در ۲۶٪ موارد استرس و رژیم غذایی بوده است. در ۱۶٪ باقیمانده، هیچ‌یک از موارد فوق وجود نداشته است. شایعترین علل مراجعه این بیماران به پزشک، ناتوانی (۳۸٪)، ترس از بیماری (۲۴٪) و دریافت دارو (۲۲٪) بوده است. درد شکم و اسهال متناوب، علامت غالب ۷۶٪ از این بیماران و اسهال متناوب، علامت غالب ۲۴٪ از آنها، در بدو مراجعه بود. رتبه‌بندی علائم بیماران براساس وجود یا فقدان مدفوع شل، نفخ شکم، دفعات اجابت مزاج بیش از ۳ بار در روز، احساس دفع ناکامل، دفع موکوس و درد شکم انجام گرفت. درصد بروز هر یک از علائم مورد بررسی، در شروع، یک ماه و دو ماه پس از درمان، در جدول ۳ نشان داده شده است. درصد بروز این علائم، در بدو درمان، در بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. پس از پایان ماه اول درمان نیز، درصد بروز این علائم در بین دو گروه دارونما و آمی تریپتیلین با هم مقایسه شد که باز هم تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید، اما در پایان ماه دوم درمان، درصد دفع موکوس در گروه آمی تریپتیلین به صفر رسید، نفخ شکم و احساس دفع ناکامل نیز در گروه آمی تریپتیلین نسبت به دارونما کاهش قابل ملاحظه‌ای داشت که از نظر آماری این تفاوت معنی‌داری بود ($p < 0/05$). درصد علائم کلی در پایان ماه دوم درمان، در گروه آمی تریپتیلین از ۴۸٪ به ۹٪ و در گروه دارونما از ۴۱٪ به ۲۶٪ کاهش یافت میزان بهبودی کلی علائم در پایان ماه دوم درمان در گروه آمی تریپتیلین ۳۹٪ و در گروه دارونما ۱۵٪ بود ($p < 0/001$) (جدول ۳). تفاوت میانگین تعداد علائم (score) روزانه بیماران، در طول درمان، بین دو گروه دارونما و آمی تریپتیلین در شکل ۱ نشان داده شده است. درصد بروز عوارض جانبی، در شروع، یک ماه و دو ماه پس از درمان، در بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۴). در نظرسنجی نهایی که با استفاده از پرسشنامه نظرخواهی انجام شد، ۷۲٪ از بیماران

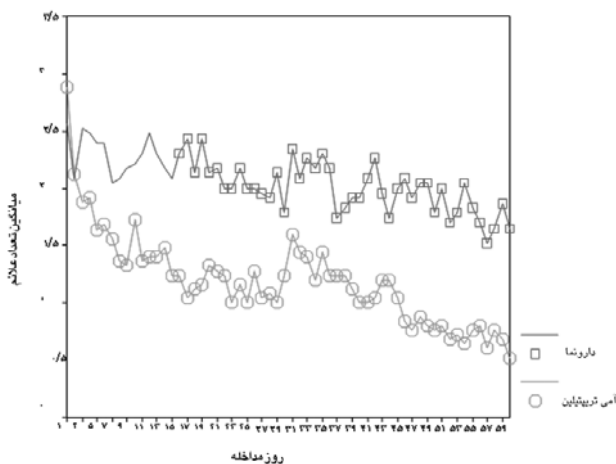
در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن این اعداد و با احتمال خطای ۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، حجم نمونه ۲۵ نفری برای هر گروه محاسبه گردید و در کل ۵۰ نفر وارد این طرح شدند.

یافته‌ها

از مجموع ۵۰ بیمار مورد بررسی، ۲۵ نفر در گروه دارونما و ۲۵ نفر در گروه آمی تریپتیلین، وارد شدند و کل آنها دوره درمان را تکمیل کردند. میانگین سن شرکت‌کنندگان $36/08 \pm 12$ سال بود. ۲۹ مرد (۵۸٪) و ۲۱ زن (۴۲٪) در این طرح شرکت داشتند. علی‌رغم اینکه در ارزیابی اولیه تعداد بیماران زن مبتلا به IBS (ارجاع شده به درمانگاه) جهت ورود به طرح، بیشتر بود ولی تنها ۲۱ زن رضایت به انجام این طرح داشتند، لذا بالاتر بودن تعداد مردان در این مطالعه به دلیل رضایت بیشتر آنها جهت انجام طرح بوده است. توزیع سن، جنس، وضعیت تأهل، سطح سواد، طول مدت بیماری و شدت آن در بین دو گروه دارونما و آمی تریپتیلین تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه توزیع ویژگی‌های بیماران در دو گروه دارونما و آمی تریپتیلین

مشخصات بیماران	دارونما	آمی تریپتیلین	p-value
میانگین سن			
سال (\pm انحراف استاندارد)	۳۲/۹۶ ($\pm 11/68$)	۳۹/۲۰ ($\pm 13/01$)	۰/۰۸
میانگین طول مدت بیماری			
ماه (\pm انحراف استاندارد)	۳۶/۳۲ ($\pm 36/69$)	۴۳/۳۲ ($\pm 51/53$)	۰/۵۸
جنس-نفر (درصد)			
مرد	۱۴ (۵۶)	۱۵ (۶۰)	۰/۷۸
زن	۱۱ (۴۴)	۱۰ (۴۰)	
وضعیت تأهل-نفر (درصد)			
مجرد	۶ (۲۴)	۴ (۱۶)	۰/۰۸
متأهل	۱۹ (۷۶)	۲۱ (۸۴)	
سطح سواد-نفر (درصد)			
زیردیپلم	۶ (۲۴)	۹ (۳۶)	۰/۰۷
دیپلم تالیسانس	۱۰ (۴۰)	۱۰ (۴۰)	
لیسانس و بالاتر	۹ (۳۶)	۶ (۲۴)	
شدت بیماری* -نفر (درصد)			
خفیف	۱۲ (۴۸)	۱۶ (۶۴)	۰/۳۶
متوسط	۱۲ (۴۸)	۹ (۳۶)	
شدید	۱ (۴)	۰ (۰)	



شکل ۱: مقایسه میانگین تعداد علائم روزانه بیماران طی درمان، بین دو گروه آمی تریپتیلین و دارونما

* خفیف: فردی که علائم قابل تحملی دارد و کارهای روزانه‌اش مختل نشده است. متوسط: فردی که علائم شدیدتری دارد و برخی از کارهای روزمره‌اش مختل شده است. شدید: فردی که علائم بسیار شدیدی دارد و به‌طور کامل عملکرد وی در زندگی مختل شده است.

جدول ۳: درصد متغیرهای مورد بررسی در شروع، یک ماه و دو ماه پس از درمان، بر حسب گروه دارویی

متغیر	بدو درمان (درصد)		p-value	پایان ماه اول درمان (درصد)		p-value	پایان ماه دوم درمان (درصد)		p-value
	گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما		گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما		گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما	
درد شکم	۵۶	۵۶	۰/۱	۲۴	۳۲	۰/۵۲۸	۸	۲۸	۰/۰۶۸
نفخ شکم	۵۲	۷۶	۰/۰۸	۳۲	۴۰	۰/۰۲	۲۴	۴۰	۰/۰۰۹
دفع موکوس	۱۲	۲۰	۰/۰۸	۸	۱۲	۰/۱۵	۰	۱۲	۰/۰۰۴
احساس دفع ناکامل	۴۴	۳۶	۰/۰۹	۲۴	۳۲	۰/۵۲۸	۸	۳۲	۰/۰۳۶
دفع مدفوع شل	۹۶	۲۰	۰/۰۸	۲۴	۳۲	۰/۵۲۵	۱۲	۲۸	۰/۰۷
دفعات اجابت مزاج < سه بار در روز	۲۸	۳۶	۰/۰۹	۱۲	۱۶	۰/۶۹	۴	۱۲	۰/۰۵۵
علائم کلی	۴۸	۴۱	>۰/۰۵	۲۰	۲۷	>۰/۰۵	۹	۲۶	<۰/۰۰۱

جدول ۴: درصد بروز عوارض جانبی در شروع، یک ماه و دو ماه پس از درمان، بر حسب گروه دارویی

متغیر	بدو درمان (درصد)		p-value	پایان ماه اول درمان (درصد)		p-value	پایان ماه دوم درمان (درصد)		p-value
	گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما		گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما		گروه آمی تریپتیلین دارونما	گروه دارونما	
خواب‌آلودگی (درصد)	۴۸	۴۴	۰/۱	۲۴	۱۶	۰/۴۹	۱۶	۱۶	۰/۶۹۱
طپش قلب	۱۶	۲۴	۰/۰۸	۱۶	۱۶	۰/۱	۱۲	۱۲	۰/۰۵
بیوست	۸	۲۴	۰/۰۸	۰	۱۲	۰/۰۷۷	۰	۸	۰/۱۲۸
تاری دید	۱۲	۱۶	۰/۰۷	۱۲	۸	۰/۶۴۶	۰	۸	۰/۶۹۱
خشکی دهان	۴۰	۴۴	۰/۱	۲۴	۲۸	۰/۷۵۳	۱۲	۲۴	۰/۲۷۹

گروه دارو و ۸٪ از بیماران گروه دارونما از درمانشان رضایت داشتند.

بحث

درمان بیماران مبتلا به IBS همواره برای متخصصین گوارش یک مسئله جدال برانگیز بوده است. در درمان این بیماران، از داروهای مؤثر بر دستگاه گوارش نظیر داروهای ضداسپاسم، ضد اسهال، مکملهای حاوی فیبر و داروهای مؤثر بر سروتونین روده استفاده می‌شود. امروزه، برای بیماران IBS با غلبه درد شکم و اسهال متناوب، استفاده می‌گردد؛ به جز مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین که ممکن است موجب بروز اسهال شوند. (۱)، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به طور شایع در بیماران IBS، به کار می‌روند. گرچه دلایل کافی در این زمینه در دسترس نیست، فرضیه‌های مختلفی در مورد مکانیسم اثر این داروها وجود دارد. این داروها می‌توانند علائم روحی-روانی همراه با IBS، به خصوص افسردگی و اضطراب را که می‌توانند علائم بیماران IBS را شدت بخشند، کاهش دهند. همچنین این داروها می‌توانند با اعمال

اثرات آنتی‌کولینرژیک مرکزی یا محیطی موجب بهبودی شوند. ضدافسردگی‌ها تخفیف‌دهنده‌های درد مرکزی هستند و اثراتی موضعی بر روی دستگاه گوارش اعمال می‌کنند که ممکن است عملکرد حسی-حرکتی روده را بهبود بخشد. خواب در اغلب بیماران IBS مختل است و مصرف ضدافسردگی‌ها با رفع این معضل همراه خواهد بود. (۲ و ۵ و ۹ و ۱۰)، اثرات نورومودولاتوری (تعدیل‌کنندگی عصبی) و ضد درد این داروها، مستقل از اثرات ضدافسردگی آنها است، چرا که این تأثیر خیلی زودتر و با دوز کمتری بروز می‌کند. (۱)، از ۱۸ کارآزمایی انجام شده جهت مقایسه تأثیر داروهای ضداسپاسم در درمان بیماران IBS، سه مورد مربوط به دی‌سیکلو مین و هیوسین بوده‌اند که از بین آنها فقط در یک مورد بهبود علائم کلی بیماران IBS در گروه دارو بیشتر از گروه دارونما بوده است. (۱۱)، در سه کارآزمایی انجام شده با لوپرامید نیز این دارو تا حدودی باعث بهبودی اسهال شده، اما در مقایسه با دارونما بهبودی چشمگیری در علائم کلی IBS یا درد شکم ایجاد نکرده است. (۱۲)، لذا مؤثر نبودن داروهای آنتی‌کولینرژیک محیطی احتمال مرکزی بودن منشأ این علائم

عوارض محدودکننده تجویز این دارو کولیت ایسکمیک و یبوست است. در یکی از ۴ کارآزمایی انجام شده با آلوسترون (لمبو) ***** و همکاران (۱۸) بهبود علائم کلی در گروه دارو ۳۲٪ بیشتر از گروه دارونما بوده است (۷۶٪ در مقابل ۴۴٪) ($p < 0.01$). با وجود اینکه ۵۰ بیمار در طرح ما شرکت داشتند، حجم نمونه مطالعه ما نسبت به دو کارآزمایی قبلی انجام شده با آمی تریپتیلین (استینهارت و راجاگوپالان) و چند مطالعه دیگری که با سایر داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای انجام شده است، بیشتر می‌باشد. مدت زمان ارزیابی بیماران در مطالعه حاضر به جز دو مورد (لمبو و راجاگوپالان) طولانیتر از بقیه کارآزمایی‌هاست. مطالعه ما، متغیرهای مورد بررسی اختصاصی تر بوده و تغییرات هر یک از آنها به طور مستقل ارزیابی و گزارش شده است. یکی دیگر از نکات قابل توجه در مطالعه ما اثربخشی دوز بسیار کم آمی تریپتیلین (۱۰ mg) در درمان IBS در مقایسه با دو کارآزمایی قبلی انجام شده با دوز بالای آن (۷۵-۵۰ mg) (۵ و ۶) می‌باشد. میزان بهبودی کلی علائم در بیماران این مطالعه، در گروه دارو ۳۹٪ و در گروه دارونما ۱۵٪ بوده است ($p < 0.001$). میزان پاسخدهی بیماران به دارو در این مطالعه با نتایج سایر کارآزمایی‌ها همسواست. شایان ذکر است که بهبود کلی علائم در مطالعه کنونی، با کاهش احساس نفخ، دفع موکوس و احساس دفع ناکامل توأم می‌باشد. از طرفی تأثیر دارونما در این کارآزمایی با درصدی که در مطالعه گرینبام و همکاران گزارش شده است، مطابقت دارد، ولی نسبت به بقیه کارآزمایی‌ها کمتر است. شاید علت این امر کم بودن تأثیر تلقین در بیماران ایرانی باشد. لذا چنین استنباط می‌شود که آمی تریپتیلین که یکی از داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای به شمار می‌رود، در کاهش و تخفیف علائم بیماران IBS باغلبه درد شکم و اسهال، مؤثرتر از دارونما است و در حقیقت نتایج این مطالعه، یافته مقالات قبلی را در مورد اثر داروهای ضد افسردگی در درمان IBS تأیید می‌کند. این دارو با این دوز از نظر عوارض جانبی کاملاً بی‌خطر می‌باشد و نسبت به دارونما عارضه بیشتری ایجاد نمی‌کند؛ بلکه حتی در بعضی موارد این عوارض کمتر از دارونما و یا مساوی با آن است.

نتیجه‌گیری

با اینکه نتایج مطالعه ما با آمی تریپتیلین، نشانگر مفید بودن این دارو در درمان بیماران IBS با غلبه درد شکم و اسهال متناوب است و حداقل

را تقویت می‌کند. با توجه به اینکه آمی تریپتیلین روی گیرنده‌های مرکزی اثر می‌کند، به احتمال زیاد، اثر آنتی‌کولینرژیک (آنتی‌سروتونینی یا آنتی‌هیستامینی) آن از گیرنده‌های مرکزی و از طریق عصب واگ هدایت می‌شود. در حال حاضر از بین داروهای ضدافسردگی، آمی تریپتیلین، بیشترین اثر آنتی‌کولینرژیک مرکزی را دارد که ۰/۰۵ قدرت آتروپین است. اثر آنتی‌کولینرژیک آمی تریپتیلین، حرکات دستگاه گوارش را کاهش می‌دهد که این مسئله خود می‌تواند توجیه‌گر مؤثر بودن این دارو باشد. (۵)

تاکنون دو کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور با آمی تریپتیلین در بیماران IBS انجام گرفته است. استینهارت* و همکاران (۵)، در سال ۱۹۸۱، ۱۴ بیمار IBS با غلبه درد شکم و اسهال متناوب را که به داروهای رایج پاسخ نداده بودند، مورد بررسی قرار دادند. به این بیماران به نوبت (cross over) به مدت یک ماه ۵۰ میلی‌گرم آمی تریپتیلین یا دارونما داده شد. در پایان مطالعه از ۱۴ بیمار، ۱۱ نفر (۷۹٪) با آمی تریپتیلین احساس بهبود داشتند. عوارض جانبی دارو، در این مطالعه گزارش نشد. راجاگوپالان** و همکاران (۶) نیز در سال ۱۹۹۸، ۴۰ بیمار IBS را بررسی کردند که فقط ۲۲ نفر از آنها این طرح را به اتمام رساندند. در این مطالعه ۱۲ هفته‌ای، بیماران گروه آمی تریپتیلین، هفته اول ۲۵ میلی‌گرم، هفته دوم ۵۰ میلی‌گرم و ۱۰ هفته بعدی ۷۵ میلی‌گرم آمی تریپتیلین در روز دریافت می‌کردند. در پایان مطالعه میزان بهبودی در گروه آمی تریپتیلین ۶۴٪ و در گروه دارونما ۲۶٪ بوده است.

نتایج کارآزمایی‌هایی که با سایر داروهای ضدافسردگی انجام گرفته است، بدین قرار می‌باشند: با توجه به بررسی‌های انجام‌گرفته و طبق اطلاعات موجود، دو کارآزمایی با دزی پرامین صورت گرفته است که در کارآزمایی اول (هیفنر*** و همکاران) (۱۳) میزان بهبودی علائم روزانه در گروه دارو ۹۲٪ و در گروه دارونما ۶۰٪ بوده است. در مطالعه دوم (گرینبام**** و همکاران) (۱۴)، میزان بهبودی در گروه دزی پرامین ۵۴٪، در گروه دارونما ۱۸٪ و در گروه آتروپین ۲۱٪ بوده است. دو مطالعه نیز با تریمی پرامین انجام گرفته است، که طبق اطلاعات موجود درصد بهبودی در گروه دارو در مطالعه اول (میرن***** و همکاران) (۱۵) ۸۳٪ و در گروه دارونما ۶۸٪ بوده است. در مطالعه دوم (میرن و همکاران) (۱۶) که تریمی پرامین با سه دوز مختلف تجویز شد، بهبود درد شکم در گروهی که ۵۰ میلی‌گرم تریمی پرامین گرفته بودند بیشتر از گروه دارونما بود. اما در تنها کارآزمایی انجام شده با دوکسپین (توسط ویچ***** و همکاران) (۱۷)، میزان بهبودی علائم کلی در گروه دوکسپین ۵۵٪ و در گروه دارونما ۲۱٪ بوده است. یکی دیگر از داروهای مؤثر بر علائم کلی سندرم روده تحریک پذیر، به خصوص در خانمهای مبتلا به IBS با غلبه درد شکم و اسهال متناوب، آلوسترون است. این دارو آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی (5HT3) می‌باشد، اما

* Steinhart
** Rajagopalan
*** Heefner
**** Greenbaum
***** Myren
***** Vij
***** Lembo

سه حلقه‌ای در بیماران سندرم روده تحریک پذیر زیرگروه درد شکم و اسهال جهت درک دقیقتر مکانیسم اثر داروهای ضداسفردگی سه حلقه‌ای، ضروری به نظر می‌رسد.

عوارض دارویی را دارد، پی‌ریزی مطالعات گسترده‌تر، با به‌کارگیری حجم نمونه بیشتر، بیماران با علائم شدیدتر، روش دقیقتر، به همراه پیگیری (follow up) طولانی توصیه می‌شود. از طرفی انجام کارآزمایی‌هایی با تجویز همزمان داروهای آنتی‌کولینرژیک، ضددرد و ضداسفردگی

References

- 1- Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 2001; 120: 652-68.
- 2- Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
- 3- Wald A. Irritable bowel syndrome. *Gastroenterol* 1995; 2: 13-9.
- 4- Spanier J, Howden CW, Jones MP. A systemic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 265-74.
- 5- Steinhart MJ, Wong PY, Zarr ML. Therapeutic usefulness of Amitriptyline in spastic colon syndrome. *Int J Psychiatry med* 1981; 11: 45-57.
- 6- Rajagopalan M, Kurian G, John J. Symptom relief with Amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 738-41.
- 7- Camilleri M, Choi MG. Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 3-15.
- 8- Shahbazkhani B, Foroootan M, Merat S, Akbari MR, Nasserimoghadam S, Vahedi H, et al. Celiac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 231-5.
- 9- Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. Influence of antidepressants on whole gut and orocaecal transit times in health and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 159-66.
- 10- O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J, Tomkins G, Balden E, Kroenke K, et al. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndroms. *J Fam Pract* 1999; 48: 980-90.
- 11- Page J, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Betyl (Dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 153-56.
- 12- Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systemic review on the management of irritable bowel syndrome in north America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:7-26.
- 13- Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID. Irritable colon and depression. *Psychosomatics* 1978; 19: 540-7
- 14- Greenbaum DS, Mayle JE, Vanegeren LE, Jerome JA, Mayor JW, Greenbaum RB, et al. Effects of Desipramine on irritable bowel syndrome compared with Atropine and placebo. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 257-66.
- 15- Myren J, Lovland B, Larssen SE, Larsen S. A double blind study of the effect of Trimipramine in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 871-5.
- 16- Myren J, Lovland B, Larssen SE, Larsen S. A double blind study of the effect of trimipramine in patients with Irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1984; 10: 835-43.
- 17- Vij JG, Jiloha RG, Kumar N. Effect of antidepressant drug (Doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry* 1991; 33: 243-6.
- 18- Lembo T, Wright RA, Bagby B, Decker C, Gordon S, Jhingran P, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2662-70.

The Effect of Amitriptyline in Patients with Pain and Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome: A Double-Blind Randomized Controlled Study

Vahedi H

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Meysamie A

Department of Social Medicine, Tehran University of Medical Sciences

Naderi A

Department of Neurology, Army University of Medical Sciences

Olfati G

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Ghaffari Marandi N

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Markazi Moghaddam N

Research Unit, Army University of Medical Sciences

Malekzadeh R

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Corresponding Author:

Homayoon Vahedi M.D.,
Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital,
Kargar-e-Shomali Ave.,
Tehran, Iran.
Telefax: +98 21 88012992
E-mail: vahedi@ams.ac.ir

ABSTRACT

Background: IBS is the most common disorder diagnosed by gastroenterologists, which is seen in approximately 40-50% of patients seeking care from a specialist. Several randomized controlled trials, have assessed the therapeutic effect of anti-depressant drugs, but there is not enough evidence to prove their effectiveness.

Materials and Methods: Fifty cases meeting Rome II criteria for IBS with predominance of pain and diarrhea were included in this study. Organic causes were ruled out by detailed history, physical examination, laboratory tests, small bowel transit and rectosigmoidoscopy. Participants were then randomly assigned to receive either Amitriptyline or placebo. Subjects were followed using a simple symptom score system before, after 1 and 2 months of treatment.

Results: At the end of the 2nd month, Amitriptyline showed more influence in reduction of flatulence, mucus passing and incomplete defecation feeling, than placebo ($p < 0.05$). Also, symptoms general improvement rate was 39% and 15% in Amitriptyline and placebo groups respectively ($p < 0.001$). The rate of side-effects in the two groups did not have significant differences ($p > 0.05$).

Conclusion: Amitriptyline is an effective and well-tolerated treatment for pain and diarrhea predominant IBS. *Govaresh/* Vol. 11, No. 3, Autumn 2006; 139-144

Keywords: Amitriptyline, Irritable bowel syndrome, Intestinal disorders