

● مقاله تحقیقی کد مقاله: ۰۰۱۳

مقایسه اثر آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین در بیماران با سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال

چکیده

مقدمه: سندرم روده تحریک پذیر (IBS) یکی از شکایات شایع گوارشی می باشد و حدود یک چهارم مراجعین به متخصصین گوارش را تشکیل می دهد. چندین مطالعه کنترل شده تأثیر بعضی از داروهای ضد افسردگی در درمان این بیماری را مورد بررسی قرار داده اند ولی مطالعاتی که اثرات این داروها را مورد مقایسه و بررسی قرار داده باشند بسیار معدودند. این مطالعه قصد دارد اثر آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین را در درمان این بیماری با هم مورد مقایسه و بررسی قرار دهد.

روش کار: ۶۰ بیمار مبتلا به IBS با غلبه اسهال و درد شکم که با معیارهای Rome II تشخیص داده شده بودند در این مطالعه شرکت داده شدند. با شرح حال، معاینه بالینی و آزمون های آزمایشگاهی (مشمول بر آزمون های سلیاک) علل عضوی رد شدند. این بیماران بطور تصادفی در یکی از دو گروه آمی تریپتیلین ۱۰ میلی گرم و یا نورتریپتیلین ۱۰ میلی گرم تقسیم شدند. علائم این بیماران در ابتدای مطالعه و در پایان ماه اول و سوم از شروع درمان مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته ها: در پایان ماه اول و سوم بیماران هر دو گروه کاهش قابل ملاحظه ای در بهبود علائم داشته و میزان بهبودی کلی در گروه آمی تریپتیلین از ۴۹٪ به ۹٪ و در گروه نورتریپتیلین از ۵۲٪ به ۸٪ در پایان ماه سوم رسید.

نتیجه گیری: آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین، هر دو، در کاهش علائم بیماران IBS با غلبه اسهال و درد شکم موثر می باشند و تفاوتی در اثرات این دو دارو در این بیماران وجود ندارد
واژگان کلیدی: سندرم روده تحریک پذیر، آمی تریپتیلین، نورتریپتیلین

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۲/۱۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۱/۱ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱/۸

بسمه تعالی

بدین وسیله به اطلاع خوانندگان محترم مجله علمی می رساند، این مقاله که قرار بود در فصلنامه دوره ۲۵ شماره ۴ زمستان ۸۶ چاپ گردد، بدلیل اشکال در چاپ، در این فصلنامه به شرح ذیل تصحیح و چاپ می گردد.

مدیر اجرایی مجله



دکتر محمدرضا قدیر ۱*

دکتر هومن خادمی ۲

دکتر علیرضا بخشی پور ۳

دکتر محمد باقری ۴

دکتر احمد عباسیان ۵

دکتر سید حسن عادل ۶

۱. فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی قم، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۲- کارشناس پژوهشی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- دستیار فوق تخصصی گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
- ۴- فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۵- متخصص داخلی، بیمارستان امام خمینی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۶- استادیار دانشگاه علوم پزشکی قم.

*نشانی نویسنده مسئول تهران- تهران

خیابان کارگر شمالی بیمارستان شریعتی

مرکز تحقیقات گوارش و کبد

تلفن: ۸۸۰۱۹۰۰۸

فاکس: ۸۸۰۱۲۹۹۲

پست الکترونیک:

ghadir@ddrc.ac.ir

مقدمه

سندرم روده تحریک پذیر (IBS) یکی از شکایات شایع گوارشی می باشد که حدود ۲۲٪ از جمعیت امریکا را گرفتار نموده است (۱) و حدود ۲۵٪ مراجعین به متخصصین گوارش را این بیماران تشکیل می دهند. (۲) ولی حدود یک سوم این بیماران مراجعه به پزشک دارند. (۳) IBS تمام نژادها و سنین مختلف و هر دو جنس را گرفتار می کند و در تمام جوامع و گروههای اجتماعی- اقتصادی سهم بزرگی از منابع خدمات بهداشتی را به خود اختصاص می دهد. (۴) و همین بر روی کیفیت زندگی افراد نیز تاثیر قابل ملاحظه ای دارد. (۱،۵،۶) هر چند IBS شایع می باشد ولی تا کنون به درستی شناخته نشده است و بعنوان یک اختلال عملکردی دستگاه گوارش با علت ناشناخته که با درد و یا ناراحتی شکمی راجعه و مزمن، نفخ و اختلال حرکتی دستگاه گوارش در غیاب اختلال عضوی و بیوشیمیایی مشخص می گردد. (۷) اخیرا سه نوع برای IBS در نظر گرفته شده است: IBS با غلبه اسهال، با غلبه یبوست و با غلبه درد. (۸) بعلت شیوع بالای این بیماری مطالعات متعددی در زمینه های مختلف این بیماری از جمله درمان آن صورت گرفته است ولی هنوز درمان قطعی آن مشخص نشده است و بر اساس علائم بیمار روش های درمانی متفاوتی بکار گرفته می شود که بیشتر جنبه علامتی دارند. بعنوان مثال برای یبوست از فیبرها و مسهل ها، برای درد و نفخ شکم از آنتی کولینرژیک ها و شل کننده های عضلانی و برای اسهال از آنتی کولینرژیک ها، مخدرهای ضعیف مثل دیفنوکسیلات و همچنین از آنتاگونیست 5HT₃ (آلوسترون) استفاده

می گردد. (۹) ضد افسردگیهایی مثل امی تریپتیلین، دوکسین، امی پرامین و دزیپرامین در موارد شدید با علائم طول کشیده با غلبه اسهال و درد استفاده می شود. (۹) داروهای ضد افسردگی به نظر داروهای موثری بر روی IBS با غلبه اسهال و درد می باشند ولی تحقیقات محدودی در مورد اثر آنها وجود دارد. (۱۰) یکی از مواردی که کمتر به آن پرداخته شده است مقایسه این داروهای ضد افسردگی بخصوص امی تریپتیلین و نورتریپتیلین است که در کشور ما بوفور مورد تجویز پزشکان قرار می گیرند. اینکه آیا تفاوتی در میزان اثربخشی دو داروی فوق در درمان IBS با غلبه اسهال وجود دارد یا خیر سؤالی است که طی این مطالعه سعی در پاسخگویی به آن را داریم.

روش کار

این مطالعه در یکی از مراکز مراجعه سرپایی بیماران شهرستان قم انجام گرفت. بیمارانی که علائمی از IBS داشتند با استفاده از پرسشنامه Rome II (جدول ۱) مورد ارزیابی قرار گرفتند که با استفاده از معیارهای این پرسشنامه بیماران با تشخیص IBS با غلبه اسهال و درد شکم وارد این مطالعه می شدند. کلیه این بیماران باید فاقد علائم هشدار دهنده شامل: اسهال شبانه، کاهش وزن، خونریزی گوارشی بوده و نیز مصرف دارو، الکل و مواد مخدر را ذکر نمی کردند. در صورتیکه این بیماران در شرح حال و معاینه فیزیکی هر گونه علائم و نشانه ای از بیماری ارگانیک داشتند تحت مطالعات بعدی قرار گرفته و در صورت وجود بیماری عضوی از مطالعه خارج گردیدند.

مطالعات آزمایشگاهی شامل: CBC، CRP، ESR، آزمایش مدفوع، تستهای عملکردی کبدی و کلیوی و تیروئیدی و در نهایت تستهای تشخیصی بیماری سلیاک بود. جهت تمام بیماران یک چک لیست مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک بیمار، شکایت اصلی و عوامل تشدید کننده بیماری تکمیل گردید. با این روش تعداد ۶۰ بیمار وارد این مطالعه گردیدند. این افراد بطور تصادفی جهت درمان با امی تریپتیلین و نورتریپتیلین در دو گروه مساوی تقسیم گردیدند. به تمامی افراد اعم از گروه تحت درمان با امی تریپتیلین یا گروه تحت درمان با نورتریپتیلین یک چک لیست جهت ثبت علائم روزانه و همچنین ثبت عوارض دارو به مدت یک ماه داده شده مضاف بر اینکه در مورد عوارض دارویی به تمامی این افراد آموزش داده شد. بیماران تحت درمان با

دوز ۱۰ میلی گرم یک قرص هر شب امی تریپتیلین یا نورتریپتیلین قرار گرفتند. این قرص ها ساخت یک شرکت داروسازی بودند و بیماران از اینکه متعلق به کدام گروه درمانی هستند مطلع نبودند. بیماران در پایان ماه اول و سوم تحت معاینه قرار گرفته، علائم از نظر بهبودی نسبی یا عدم بهبودی نسبی ثبت می گردید و چک لیست ماه قبل از بیمار گرفته شده چک لیست جدید مشابه قبلی به ایشان تحویل می گردید. بیماران به مدت ۳ ماه تحت پیگیری قرار گرفتند و در صورت بروز عوارض شدید دارویی و عدم تحمل بیمار به دارو به ناچار فرد از مطالعه خارج گردید. نحوه امتیاز دهی به علائم بیماران به شرح ذیل بود: در صورت وجود علائم: درد شکم، نفخ شکم، دفع موکوس، احساس دفع ناکامل، دفع مدفوع شل و اجابت مزاج بیش از ۳ بار در روز به

بیمار به ازای داشتن هر کدام عدد ۱ و در صورت عدم وجود هر کدام عدد ۰ تعلق گرفته در نهایت مجموع این امتیازات برای هر بیمار محاسبه می گردید. انجام

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق قرار گرفت. داده ها وارد نرم افزار SPSS گردید و با استفاده از آزمون کای دو و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

جدول ۱- معیار های تشخیصی Romell جهت تشخیص IBS

- بیمار باید حداقل ۳ هفته در سال گذشته دچار درد و یا ناراحتی شکم بوده و دو معیار از ۳ معیار زیر را نیز دارا باشد:
- ۱- شروع علائم همراه با تغییر در شکل مدفوع باشد
 - ۲- شروع علائم همراه با تغییر در دفعات اجابت مزاج باشد
 - ۳- درد با اجابت مزاج بهبود یابد

نتایج

از ۶۰ بیماری که وارد مطالعه شدند ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین و ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین قرار گرفتند. از این میان در ۶۰ بیماری که وارد مطالعه شدند ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین و ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با نورتریپتیلین قرار گرفتند. از این میان در ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین نیز تعداد ۲۷ نفر تا پایان دوره پیگیری در مطالعه باقی ماندند. از نظر سنی، جنسی، وضعیت تأهل، طول مدت بیماری و شدت بیماری بین دو گروه درمانی تفاوت معنی داری مشاهده نشد. (جدول ۲)

جدول ۲- توزیع داده های بیماران در دو گروه درمانی

مشخصات	گروه آمی تریپتیلین	گروه نورتریپتیلین	P-Value
میانگین سن (طیف)	۳۴ (۲۰-۴۲)	۳۸ (۲۲-۴۴)	> 0.5
جنس (مرد - زن)	۱۱ - ۱۴	۱۳ - ۱۴	> 0.5
وضعیت تأهل (مجرد-متأهل)	۹ - ۱۶	۱۱ - ۱۶	> 0.5
میانگین طول بیماری (ماه)	۳/۳۰	۴/۳۱	> 0.5
شدت بیماری (ضعیف - متوسط - شدید)	۹ - ۱۴ - ۲	۱۱ - ۱۵ - ۱	> 0.5



به شمار می آید. در گروه نورتریپتیلین میزان علائم کلی از ۵۲٪ به ۲۲٪ در پایان ماه اول و به ۸٪ در پایان ماه سوم رسید. با این حال همانطور که در جدول مشاهده می شود تفاوت قابل ملاحظه ای بین دو دارو مشاهده نمی شود.

علائم مورد بررسی در بیماران در هر دو گروه درمانی مشاهده شد که در بین دو گروه تفاوت قابل ملاحظه نبود. در مورد علائم کلی ($P. Value > .05$) در گروه آمی تریپتیلین از ۴۹٪ به ۲۴٪ در پایان ماه اول و ۹٪ در پایان ماه سوم کاهش یافت که تغییر قابل ملاحظه ای

در جدول ۳ نیز اطلاعات مربوط به میزان هر یک از علائم در شروع مطالعه، بعد از یک ماه از شروع درمان و در پایان ۳ ماه از درمان نشان داده شده است. اسهال (مدفوع شل) متناوب در ۴۶٪ و درد شکم در ۵۴٪ این بیماران علامت غالب بوده است. در پایان ماه اول از شروع درمان کاهش قابل ملاحظه ای در تمام

جدول ۳- توزیع متغیرهای مورد بررسی در شروع، ۱ ماه و ۳ ماه پس از درمان									
پایان ماه سوم			پایان ماه اول			بدو درمان			علامت
p-value	N [#]	A*	p-value	N [#]	A*	p-value	N [#]	A*	
۰/۰۹	۲ (۸٪)	۳ (۱۰٪)	۰/۰۹	۶ (۲۳٪)	۷ (۳۰٪)	۰/۱	۲۱ (۷۸٪)	۲۱ (۸۵٪)	اسهال
۰/۱	۲ (۸٪)	۲ (۹٪)	۰/۰۹	۷ (۲۷٪)	۸ (۳۲٪)	۰/۰۸	۱۶ (۵۹٪)	۱۶ (۶۲٪)	درد شکم
۰/۱	۸ (۲۹٪)	۷ (۲۸٪)	۰/۰۹	۸ (۳۱٪)	۷ (۲۸٪)	۰/۱	۱۶ (۵۹٪)	۱۵ (۵۸٪)	نفخ شکم
۰/۰۹	۱ (۵٪)	۳ (۱۰٪)	۰/۱	۵ (۲۲٪)	۵ (۱۸٪)	۰/۰۹	۱۳ (۴۸٪)	۱۱ (۴۲٪)	احساس دفع ناکامل
۰/۰۹	۱ (۵٪)	۱ (۳٪)	۰/۰۹	۳ (۱۱٪)	۴ (۱۶٪)	۰/۱	۸ (۲۸٪)	۸ (۳۲٪)	اجابت مزاج بیش از ۳ بار در روز
۰/۱	۲ (۸٪)	۲ (۹٪)	۰/۰۹	۵ (۲۲٪)	۶ (۲۴٪)	۰/۰۹	۱۴ (۵۲٪)	۱۲ (۴۹٪)	علائم کلی

A*: گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین N[#]: گروه تحت درمان با نورتریپتیلین

بحث

کم از طریق تأثیر موضعی و مرکزی باعث کاهش علائم بخصوص در افراد با غلبه اسهال و درد می شوند. (۱۳) این داروها می توانند علائم روحی-روانی همراه با IBS بخصوص اضطراب و افسردگی، که باعث تشدید علائم در این بیماران می شود را کاهش دهند. خواب نیز که در

شکم و اسهال متناوب، استفاده می شود. از طرفی پاسخ به درمان با دارونما (Placebo) تقریباً ۴۰٪ می باشد (۱۱) بنابراین تجویز دارونما نیز منطقی به نظر می رسد. ضد افسردگیها اغلب برای بیماران با علائم مقاوم تجویز می گردد. (۱۲) به نظر می رسد که این داروها با دوز

درمان IBS به دلیل عدم فهم کامل و صحیح از پاتوفیزیولوژی آن همواره یک درمان واحد نبوده و درمانهای متعددی همانطور که اشاره شد از قبیل داروهای ضد اسپاسم، فیبرهای غذایی، آنتاگونیست های سروتونین (5HT3) و مهارکننده های کانال کلسیم برای IBS با غلبه درد

غالب این بیماران مختل می باشد با استفاده از داروهای ضد افسردگیهای سه حلقه ای نسبتاً اصلاح می گردد. (۱۰) تا کنون چند کارآزمایی بالینی بر روی اثر آمی تریپتیلین در بیماران IBS صورت گرفته است. در مطالعه ای که توسط Steinhart و همکاران (۱۰) بر روی ۱۴ بیمار با غلبه درد شکم و اسهال صورت گرفت (بر روی بیماران مقاوم به درمانهای رایج) به گروهی از بیماران روزانه ۵۰ میلی گرم آمی تریپتیلین و به گروه دیگر دارونما داده شد. در پایان مطالعه ۷۹٪ گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین احساس بهبودی نمودند که در مقایسه با دارونما تفاوت قابل ملاحظه ای را نشان داد. در مطالعه Heefner و همکاران میزان بهبودی علائم روزانه ۹۲٪ در مقابل ۶۰٪ (گروه دزیبرامین در مقابل دارونما بوده است). (۱۴) در مطالعه ای که توسط

Vahedi و همکاران (۱۵) بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به IBS انجام گرفت بیماران به دو گروه ۲۵ نفره تقسیم شدند به یک گروه آمی تریپتیلین (۱۰ میلی گرم روزانه) و گروه دوم دارونما داده شد. در پایان میزان بهبود کلی علائم ۲۹٪ در گروه تحت درمان با آمی تریپتیلین مشاهده شد که در مقایسه با گروه تحت درمان با دارونما (۱۵٪) تفاوت معنی داری را نشان می داد. نویسندگان این گونه نتیجه گیری کردند که آمی تریپتیلین در درمان بیماران مبتلا به IBS با غلبه درد شکم و اسهال یک داروی مفید بوده ضمن اینکه عوارض آن نسبت به دارونما بیشتر نبوده، حتی در بعضی موارد کمتر نیز بوده است. در مطالعه ای که توسط Vig و همکاران راجع به تأثیر دوکسپین و مقایسه آن با دارونما انجام شد، میزان بهبود کلی علائم در گروه دوکسپین را ۵۵٪ و در گروه

دارونما ۲۱٪ گزارش کرده اند و چنین نتیجه کرده اند که این دارو در بهبود علائم IBS با غلبه اسهال و درد شکم مفید می باشد. (۱۶) با توجه به نتایج سایر مطالعات اینکه داروی آمی تریپتیلین دارای اثری بیش از دارونما در درمان IBS با غلبه درد و اسهال می باشد تقریباً ثابت شده است. در این تحقیق با توجه به اینکه تفاوت معنی داری بین دو داروی آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین مشاهده نشده است می توان چنین نتیجه گرفت که داروی نورتریپتیلین نیز به همان میزان آمی تریپتیلین اثر درمانی در درمان IBS دارد و از داروی نورتریپتیلین می توان بعنوان یک داروی جایگزین برای آمی تریپتیلین در درمان بیماران مبتلا به IBS با غلبه درد شکم و اسهال استفاده نمود.



مراجع

1. Saito YA, Lock GR, Talley NJ, et al. A Comparison of the Rome and Manning criteria for case identification in epidemiological investigation of IBS. *Dig Dis Sci* 2000; 95(10):2816-24.
2. Balboa A, Mearin F. Epidemiological characteristics and socioeconomic importance of irritable bowel syndrome. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92(12): 806-19.
3. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *BMJ* 1992; 304(6819): 87-90.
4. Longstreth GF. Irritable bowel syndrome: a multibillion dollar problem. *Gastroenterology* 1995; 109(6): 2024-31.
5. Drossman DA, Li Z, Andruzi E, et al. US household survey of functional gastrointestinal disorders prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38(9): 1569-80.
6. Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Ann Intern Med* 2001; 134(9P2): 860-80.
7. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut* 1999; 45(suppl2): 111-15.
8. Wells NE, Hahn BA, Whorwell PJ. Clinical economics review: irritable bowel syndrome. *Prim Care* 1997; 11(6): 1019-30.
9. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120: 625-68.
10. Steinhart MJ, Wong PY, Zarr ML. Therapeutic usefulness of Amitriptyline in spastic colon syndrome. *Int J Psychiatry med* 1981; 11: 45-47.
11. Patel SM, Stason WB, Legedza A, et al. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a metanalysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332-340.
12. Quartero A, Meineche-Schmidt V, Muris JW, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome
13. Talley NJ. Irritable bowel syndrome. *Inter Med Jour* 2006; 36: 724-728.
14. Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID. Irritable colon and depression. *Psychosomatics* 1978; 19: 540-547.
15. Vahedi H,
16. Vig JG, Jilhoa RG, Kumar N. Effect of antidepressant drug (Doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry* 1991; 33: 243-246.