مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره۲۶، شماره ۱،بهار ۱۳۸۷: ۱۰۱-۹۶

● **مقاله تحقیقی** کد مقاله:۱۳۰۰

مقایسه اثر آمی تریپتیلن و نورتریپتیلن در بیماران با سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال

دکتر محمدرضا قدیر ۱*
دکتر هومن خادمی۲
دکتر علیرضا بخشی پور۳
دکتر محمد باقری۴
دکتر احمد عباسیان۵
دکتر سید حسن عادلی۶

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
٤- فوق تخصص بیماریهای گوارش و کبد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
٥- متخصص داخلی، بیمارستان امام خمینی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
٦- استادیار دانشگاه علوم پزشکی قم.

* ***نشانی نویسنده مسئول*** تهران- تهران
خیابان کارگر شمالی بیمارستان شریعتی
مرکزتحقیقات گوارش و کبد
تلفن: ۸۸۰۱۹۰۰۸
فاکس: ۸۸۰۱۲۹۹۲
پست الکترونیک:
ghadir@ddrc.ac.ir

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 تریپتیلن و نورتریپتیلن را در درمان این بیماری با هم مورد مقایسه و بررسی قرار دهد.

روش کار : ٦٠ 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 (مشتمل بر آزمون های سلیاک) علل عضوی رد شدند. این بیماران بطور تصادفی در یکی از دو گروه آمی تریپتیلن ۱۰ میلی گرم و یا نورتریپتیلن 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 تریپتیلن از ٤٩٪ به ۹٪ و در گروه نورتریپتیلن از ٥٢٪ به ۸٪ در پایان ماه سوم رسید.

نتیجه گیری : آمی تریپتیلن و نورتریپتیلن ، 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 تریپتیلن، نورتریپتیلن

تاریخ دریافت مقاله:۸٦/۲/۱۰ تاریخ اصلاح نهایی:۸٦/۱۱/۱ تاریخ پذیرش مقاله:۸٦/۱۰/۸

بسمه تعالی

بدین وسیله به اطلاع خوانندگان محترم مجله علمی می رساند، این مقاله که قرار بود در فصلنامه دوره ۲۵ شماره ٤ زمستان ۸٦ چاپ گردد، بدلیل اشکال در چاپ ، در این فصلنامه به شرح ذیل تصحیح و چاپ می گردد.

مدیر اجرایی مجله

Archive of SID
www.SID.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 آمی تریپتیلن، دوکسپین، ایمی 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 آمی تریپتیلن و نورتریپتیلن 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 علایم 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، ESR، CRP، 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 آمی تریپتیلن و نورتریپتیلن در دو گروه مساوی تقسیم گردیدند. به تمامی افراد اعم از گروه تحت درمان با آمی تریپتیلن یا گروه تحت درمان با نورتریپتیلن 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 آمی تریپتیلن یا نورتریپتیلن 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

Archive of SID

www.SID.ir

بیمار به ازای داشتن هر کدام عـدد ۱ و در صورت عدم وجود هر کدام عـدد ۰ تعلـق گرفتـه در نهایـت مجمـوع ایـن امتیـازات برای هر بیمار محاسبه می گردیـد. انجـام این مطالعه مورد تایید کمیته اخـلاق قـرار گرفـت. داده هـا وارد نـرم افـزار SPSS گردید و بـا اسـتفاده از آزمـون کـای دو و t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قـرار گرفت.

جدول ۱-معیار های تشخیصی Romellجهت 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 تریپتیلن و ۳۰ نفر در گروه تحت درمان با نورتریپتیلن قرار گرفتند. از این میان در گروه آمی تریپتیلن ۲۵ نفر دوره را تکمیل کردند و در گروه نورتریپتیلن 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 تریپتیلن**	**گروه نورتریپتیلن**	**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)	۳۰/۳	۳۱/۴	> 0.5
شدت بیماری (ضعیف – متوسط – شدید)	۹ – ۱۴ – ۲	۱۱ – ۱۵ – ۱	> 0.5

www.SID.ir

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 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 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.

جدول ۳- توزیع متغیرهای مورد بررسی در شروع، ۱ ماه و ۳ ماه پس از درمان

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

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

بحث

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 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 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

Archive of SID

www.SID.ir

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 دزیپیرامین 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 تریپتیلن (۱۰ میلی گرم روزانه) و گروه دوم دارونما داده شد. در پایان میزان بهبود کلی علائم ۲۹٪ در گروه تحت درمان با آمی تریپتیلن مشاهده شد که درمقایسه با گروه تحت درمان با دارونما (۱۵٪) تفاوت معنی داری را نشان می داد. نویسندگان این گونه نتیجه گیری کردند که آمی تریپتیلن 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 کرده‌اند و چنین نتیجه کرده‌اند 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 تریپتیلن 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 تریپتیلن و نورتریپتیلن مشاهده نشده است می توان چنین نتیجه گرفت که داروی نورتریپتیلن نیز به همان میزان آمی تریپتیلن اثر درمانی در درمان IBS دارد و از داروی نورتریپتیلن می توان بعنوان یک داروی جایگزین برای آمی تریپتیلن در درمان بیماران مبتلا به IBS با غلبه درد شکم و اسهال استفاده نمود.

Archive of SID

www.SID.ir

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 Enform 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, Rateliffe 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.*

Archive of SID

www.SID.ir