

دوکسپین موثرتر از نورتریپتیلین و دارونما در درمان سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال: کارآزمایی بالینی شاهد دار تصادفی سه سوکور با دارونما

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۳/۲۵

چکیده

محمد رضا قدیر^۱، حسینعلی حبیبی نژاد^{۲*}
اکرم حیدری^۳، همایون واحدی^۴

۱- گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۲- محقق، دانشگاه آزاد اسلامی قم، قم، ایران.

۳- گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۴- گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: درمان جاری سندرم روده تحریک پذیر غالباً ناامیدکننده است. چندین مطالعه شاهد دار مزایای داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای را برای سندرم روده تحریک پذیر به‌ویژه هنگامی که درد غالب است به اثبات رسانده‌اند اما اثربخشی ضد افسردگی‌ها در سندرم روده تحریک پذیر مورد اختلاف نظر است. هدف از این مطالعه مقایسه اثر دو داروی دوکسپین و نورتریپتیلین بر درمان سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال بود. **روش بررسی:** ۷۵ بیمار با تشخیص سندرم روده تحریک پذیر بر اساس معیارهای Rome III به مدت دو ماه تحت درمان قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی به یکی از سه گروه تحت درمان با دوکسپین، نورتریپتیلین یا دارونما وارد شدند. یک‌ماه و دو ماه پس از درمان مورد ارزیابی بالینی قرار گرفتند و علائم و عوارض دارویی در پرسشنامه ثبت شد. جمع امتیازات برابر تعداد علائم موجود برای هر بیمار در نظر گرفته شد که بین صفر تا شش بود. **یافته‌ها:** میزان بهبودی درد شکم و نفخ در گروه دوکسپین به طور معنی‌دار بیشتر از نورتریپتیلین و دارونما بود (به ترتیب $P=0/01$ و $P=0/012$). میزان بهبودی اسهال در گروه نورتریپتیلین به طور معنی‌دار بیشتر بود ($P=0/018$). میانگین میزان بهبودی بیماران دو ماه پس از درمان در گروه دوکسپین ۲/۵۶، در گروه نورتریپتیلین ۲ و در گروه دارونما ۰/۶ بود ($P<0/05$). **نتیجه‌گیری:** دوکسپین یا نورتریپتیلین در درمان سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال در دوره درمانی دو ماه سودمند است. هم‌چنین داروی دوکسپین نسبت به نورتریپتیلین اثربخشی بهتری در درمان سندرم روده تحریک پذیر با غلبه اسهال دارد. با این حال، مطالعات مقایسه‌ای بزرگ‌تر توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: دوکسپین، نورتریپتیلین، سندرم روده تحریک‌پذیر.

* نویسنده مسئول: قم، بلوار ۱۵ خرداد، دانشگاه آزاد اسلامی قم
تلفن: ۰۲۵۱-۷۲۰۸۳۹۲
email: ali.medicine@yahoo.com

مقدمه

مبتلایان به IBS رخ می‌دهد. در IBS با غلبه اسهال، اسهال می‌تواند اثر قابل توجهی بر روی کیفیت زندگی داشته باشد.^۱ داروهای جدیدتری که برای IBS با غلبه اسهال تجویز می‌شود شامل آلوسترون و سیلانسترون (آنتاگونیست‌های 5-HT₃)، آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده M₃ و لوکسی گلواماید (یک آنتاگونیست کله سیستوکینین) می‌باشند.^۲ ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (TCAs) به طور گسترده برای IBS استفاده می‌شوند.^۳ چندین مطالعه کنترل شده مزایای این گروه دارویی را برای IBS به‌ویژه هنگامی که درد غالب است به اثبات رسانده است.^۴ ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای تمایل به ایجاد بیوست دارند و از این رو ممکن است بیشترین فایده را در IBS با غلبه اسهال داشته باشند.^۵ از آن‌جا که مطالعه در زمینه مقایسه اثر داروهای ضد

سندرم روده تحریک‌پذیر (IBS) Irritable Bowel Syndrome یک اختلال عملکردی روده است که با درد یا ناراحتی شکم و تغییر عادات روده در غیاب ناهنجاری‌های ساختمانی قابل کشف مشخص می‌شود.^۱ IBS به دلیل شیوع بالا، ابتلا قابل توجه و هزینه‌های گزاف مهم است.^۲ درمان جاری IBS غالباً نارضایت‌بخش و ناامیدکننده است.^۳ درمان IBS شامل تغییر عادات غذایی، روان درمانی و داروها می‌شود.^۴ عوامل دارویی متنوع برای درمان IBS استفاده می‌شود شامل افزایش دهنده‌های حجم، عوامل ضد اسهال، ملین‌ها، ضد اسپاسم‌ها، ضد افسردگی‌ها، آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین، آنتی‌بیوتیک‌ها و پروبیوتیک‌ها.^۵ IBS با غلبه اسهال در حدود یک سوم

درمانی است مطلع نبودند. تمام قرص‌های مورد استفاده در طرح به‌وسیله یک شرکت داروسازی تولید شده بودند (شرکت داروپخش، تهران، ایران). دوکسپین، نورتریپتیلین و دارونما در یک بسته کاغذی بسته‌بندی شدند (بسته‌های ۳۰ تایی). برای مطلع نبودن بیماران از نوع درمان اختصاص یافته، تنها کد درمان روی بسته‌ها درج شده بود. دستورات مصرف دارو و عوارض دارو به کلیه بیماران توضیح داده شد و از بیماران خواسته شد پرسش‌نامه مربوط به ثبت علائم و عوارض دارو را به مدت یک‌ماه (به‌صورت هفتگی) تکمیل نمایند. این پرسشنامه حاوی گزینه بلی یا خیر به این علائم بود: وجود یا عدم وجود درد شکم، نفخ، دفع موکوس، احساس دفع ناکامل، دفع مدفوع شل و اسهال (به صورت اجابت مزاج بیش از سه بار در روز). به ازای داشتن هر کدام از علائم عدد یک و در صورت عدم وجود عدد صفر تعلق گرفت و در نهایت مجموع این امتیازات برای هر بیمار محاسبه شد (که بین صفر تا شش بود). بیماران در پایان ماه اول توسط متخصص گوارش مورد ارزیابی قرار گرفتند و تغییرات در علائم یا عوارض دارویی در پرسشنامه ثبت شد. پرسشنامه‌های قبلی جمع‌آوری شدند و بیماران یک بسته دیگر محتوی ۳۰ عدد قرص (نورتریپتیلین یا دوکسپین یا دارونما) و یک پرسشنامه دیگر برای ثبت علائم هفتگی برای یک ماه آینده دریافت کردند. ارزیابی نهایی توسط متخصص گوارش در پایان ماه دوم انجام و پرسشنامه‌ها جمع‌آوری شدند. میزان بهبودی علائم کلی به صورت اختلاف میانگین تعداد علائم (جمع امتیازات) در بدو درمان و دو ماه پس از درمان محاسبه شد. چنانچه هر بیماری در دوره مطالعه دچار عوارض شدید دارویی می‌شد یا داروها را به‌طور مرتب مصرف نمی‌کرد و یا پرسشنامه را تکمیل نمی‌کرد از مطالعه خارج می‌شد. به بیماران در مورد انجام مطالعه از ابتدا توضیح داده و رضایت شخصی اخذ می‌شد. این مطالعه با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قم انجام شد و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (IRCT138903114017N3) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی آمریکا (NCT01268709) به ثبت رسید. تفاوت‌های آماری با استفاده از آزمون‌های χ^2 Student's t-test و ANOVA Paired t-test شد. جهت مقایسه قبل و بعد از مداخله از آزمون Paired t-test استفاده شد. $P < 0/05$ در این مطالعه معنی‌دار در نظر گرفته شد. با توجه به سه سوکور بودن مطالعه متخصص آمار نیز از نوع دارویی استفاده شده در هر گروه درمانی مطلع نبود.

افسردگی سه حلقه‌ای در IBS با غلبه اسهال بسیار محدود است و تاکنون مطالعه‌ای در زمینه مقایسه اثر دو داروی نورتریپتیلین و دوکسپین (به عنوان دو داروی ضد افسردگی سه حلقه‌ای) صورت نگرفته است لذا هدف از این مطالعه مقایسه اثر دو داروی مذکور بر روی IBS با غلبه اسهال بود.

روش بررسی

مطالعه حاضر یک کارآزمایی بالینی به صورت Randomized triple-blind می‌باشد. در این مطالعه ۷۵ بیمار مبتلا به IBS با غلبه اسهال که به یکی از مراکز درمانی سرپایی در شهر قم مراجعه نمودند از ابتدای آذر ۸۸ لغایت آبان ۸۹ شرکت داده شدند. تشخیص IBS بر اساس معیارهای ROMEIII (جدول ۱) (تجدیدنظر شده ROMEII در سال ۲۰۰۶) بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ۱- تاریخچه کاهش وزن قابل ملاحظه (۵٪ وزن بدن در ظرف شش ماه)، ۲- علائم شبانه، ۳- خون‌ریزی گوارشی ۴- سابقه خانوادگی سرطان کولون، ۵- مصرف الکل، دارو و مواد مخدر بودند. هم‌چنین بیمارانی که در معاینه بالینی، تست‌های آزمایشگاهی، بررسی بارיום روده باریک یا رکتوسیگموئیدوسکوپی هر گونه بیماری اثبات شده عضوی داشتند از مطالعه خارج شدند. تست‌های آزمایشگاهی شامل CBC، ESR، تست‌های عملکرد کلیه و کبد و تیروئید، آزمایش مدفوع و تست‌های سرولوژیک بیماری سلیاک بودند. اطلاعات مربوط به سن، جنس و وضعیت تأهل، علائم بیماری، مدت بیماری و شدت بیماری در پرسشنامه ثبت شد. با این روش تعداد ۷۵ بیمار (بر اساس محاسبه حجم نمونه) وارد این مطالعه شدند که به‌طور تصادفی (با استفاده از Block randomization) وارد یکی از سه گروه تحت درمان با نورتریپتیلین یا دوکسپین یا دارونما (به‌طور مساوی) شدند. بر این اساس هر کدام از بیماران یک بسته محتوی ۳۰ قرص که یا نورتریپتیلین (شرکت داروپخش، تهران، ایران) (۱۰mg) و یا دوکسپین (شرکت داروپخش، تهران، ایران) (۱۰mg) یا دارونما بود دریافت کردند که باید هر شب مصرف کنند. داروها و دارونمای مورد استفاده ظاهر مشابه داشتند. دستیار طرح نوع دارویی مورد استفاده برای هر بیمار را بر اساس کدهایی که در پاکت‌های در بسته که با شماره‌های تصادفی مشخص شده بود، اختصاص می‌داد. هم‌بیماران و هم‌محققین مسئول ارزیابی بالینی از این که هر بیمار متعلق به کدام گروه

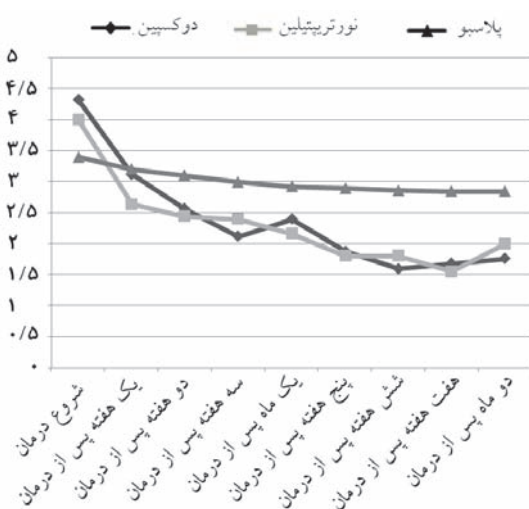
جدول- ۱: معیارهای تشخیصی سندرم روده تحریک پذیر (ROMEIII)

درد یا ناراحتی راجعه شکم در حداقل سه روز در ماه در سه ماه گذشته که همراه با دو یا بیشتر از علائم زیر باشد:
۱- بهبودی همراه با اجابت مزاج
۲- شروع علائم همراه با تغییر در فراوانی مدفوع
۳- شروع علائم همراه با تغییر در شکل مدفوع

یافته‌ها

۸۷ بیمار با تشخیص IBS با غلبه اسهال وارد مطالعه گردیدند که به طور تصادفی به یکی از سه گروه تحت درمان با دوکسپین، نورتریپتیلین یا دارونما وارد شدند. در مجموع ۱۲ بیمار (چهار مورد از هر گروه) از مطالعه خارج گردیدند. یک مورد از گروه نورتریپتیلین به دلیل عارضه خواب‌آلودگی و بقیه به دلیل عدم تکمیل پرسشنامه و قطع درمان از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۷۵ بیمار (هر گروه ۲۵ بیمار) مطالعه را تا پایان دو ماه تکمیل کردند و مورد تحلیل قرار گرفتند. میانگین سن ۷۵ بیمار، ۳۴/۹۰ با انحراف معیار ۹/۵۸ بود. ۴۱ نفر (۵۴/۷٪) بیماران مرد و ۳۴ نفر (۴۵/۳٪) بیماران زن بودند. ۲۰ نفر (۲۶/۷٪) مجرد و ۵۵ نفر (۷۳/۳٪) متأهل بودند. میانگین طول مدت بیماری ۲۲/۲۶ ماه با انحراف معیار ۳۰/۸۹ بود. حداقل مدت بیماری شش ماه و حداکثر آن ۲۴۰ ماه بود. ۱۶ نفر (۲۱/۳٪) بیماری خفیف، ۳۰ نفر (۴۰٪) بیماری متوسط و ۲۹ نفر (۳۸/۷٪) بیماری شدید داشتند. توزیع فراوانی سنی، جنسی، وضعیت تأهل، طول مدت بیماری و شدت بیماری بیماران مورد مطالعه به تفکیک هر یک از گروه‌های درمانی در جدول ۲ نشان داده شده است. از نظر علائم بالینی، ۶۲ نفر (۸۲/۷٪) از درد شکم و نفخ، ۳۱ نفر (۴۱/۳٪) از دفع موکوس، ۴۸ نفر (۶۴٪) از احساس دفع ناکامل، ۵۷ نفر (۷۶٪) از دفع مدفوع شل و ۳۴ نفر (۴۵/۳٪) از اجابت مزاج بیش از سه بار در روز رنج می‌بردند. بنابراین شایع‌ترین علامت بالینی در بیماران مورد مطالعه در بدو درمان درد شکم و نفخ بود. توزیع فراوانی علائم بالینی بیماران به تفکیک گروه‌های درمانی در ابتدای درمان، یک ماه پس از درمان و دو ماه پس از درمان در جدول ۳ نشان داده شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود میانگین علائم بیماران در هر سه گروه پس از درمان به طور معنی‌داری کاهش داشت. میزان بهبودی هر یک از علائم بیماران و علائم کلی به تفکیک گروه‌های درمانی در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود میزان بهبودی

علائم کلی در گروه دوکسپین به طور معنی‌داری بیشتر از نورتریپتیلین و دارونما بود ($P=0/001$). میزان بهبودی درد شکم و نفخ در گروه دوکسپین به طور معنی‌داری بیشتر از نورتریپتیلین و دارونما بود (به ترتیب $P=0/001$ و $P=0/012$). میزان بهبودی اسهال در گروه نورتریپتیلین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/018$). تغییرات هفتگی علائم کلی بیماران (میانگین جمع امتیازات علائم) در نمودار ۱ ترسیم شده است. از نظر عوارض دارویی دو ماه پس از درمان، بیوست در هیچ‌کدام از گروه‌های درمانی مشاهده نشد. خستگی در هشت مورد (۳۲٪) در گروه دوکسپین، هفت مورد (۲۸٪) در گروه نورتریپتیلین مشاهده شد و در گروه دارونما وجود نداشت که اختلاف آماری معنی‌دار بود ($P=0/009$). خواب‌آلودگی در ۱۷ مورد (۶۸٪) در گروه دوکسپین، در ۱۲ مورد (۴۸٪) در گروه نورتریپتیلین مشاهده شد که اختلاف آماری معنی‌دار وجود داشت ($P<0/001$). خشکی دهان در گروه دوکسپین در سه مورد (۱۲٪)، در گروه نورتریپتیلین در پنج مورد (۲۰٪) و در گروه دارونما وجود نداشت که



نمودار- ۱: تغییرات هفتگی علائم کلی بیماران به تفکیک گروه‌های درمانی

جدول-۲: مشخصات فردی بیماران مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های درمانی

P*	دارونما	نورترپیتیلین	دوکسپین	
۰/۶۲۹*	۳۳/۴۸±۹/۰۷	۳۵/۱۶±۹/۸۱	۳۶/۰۸±۱۰/۰۴	سن (سال)
				جنس، (تعداد (%))
	۱۳(%۵۲)	۱۳(%۵۲)	۱۵(%۶۰)	مرد (n)
۰/۸۰۶**	۱۲(%۴۸)	۱۲(%۴۸)	۱۰(%۴۰)	زن (n)
				وضعیت تأهل، (تعداد (%))
	۱۳(%۵۲)	۳(%۱۲)	۴(%۱۶)	مجرد
۰/۰۰۲**	۱۲(%۴۸)	۲۲(%۸۸)	۲۱(%۸۴)	متأهل
				طول مدت بیماری (ماه)
۰/۰۱۲*	۱۸/۳۶±۱۲/۵۳	۳۱/۰۴±۴۶/۲۸	۱۷/۴۰±۲۲/۸۹	شدت بیماری، (تعداد (%))
	۶(%۲۴)	۵(%۲۰)	۵(%۲۰)	خفیف (n)
۰/۹۶۳**	۱۰(%۴۰)	۱۱(%۴۴)	۹(%۳۶)	متوسط (n)
	۹(%۳۶)	۹(%۳۶)	۱۱(%۴۴)	شدید (n)

* آزمون آماری: t-test، **، % مقادیر P<۰/۰۵ معنی‌دار می‌باشد.

جدول-۳: توزیع فراوانی علائم بالینی بیماران در ابتدای درمان، یک ماه پس از درمان و دو ماه پس از درمان به تفکیک گروه‌های درمانی

P*	دارونما	نورترپیتیلین	دوکسپین	متغیر
۰/۱۵۸	۲۴(%۹۶)	۲۰(%۸۰)	۱۸(%۷۲)	درد شکم، تعداد (%)
۰/۰۰۲	۲۱(%۸۴)	۱۱(%۴۴)	۱۰(%۴۰)	یک ماه پس از درمان
<۰/۰۰۱	۲۰(%۸۰)	۹(%۳۶)	۵(%۲۰)	دو ماه پس از درمان
۰/۳۲۳	۲۴(%۹۰)	۱۸(%۷۲)	۲۰(%۸۰)	ابتدای درمان
۰/۰۰۳	۱۹(%۷۶)	۸(%۳۲)	۹(%۳۶)	یک ماه پس از درمان
۰/۰۰۲	۱۹(%۷۶)	۱۰(%۴۰)	۷(%۲۸)	دو ماه پس از درمان
۰/۰۱۵	۵(%۲۰)	۱۱(%۴۴)	۱۵(%۶۰)	ابتدای درمان
۰/۳۵۶	۳(%۱۲)	۶(%۲۴)	۷(%۲۸)	یک ماه پس از درمان
۰/۲۱۲	۳(%۱۲)	۶(%۲۴)	۴(%۱۶)	دو ماه پس از درمان
۰/۱۲۵	۱۲(%۴۸)	۱۸(%۷۲)	۱۸(%۷۲)	ابتدای درمان
۰/۶۸۶	۱۱(%۴۴)	۱۰(%۴۰)	۱۳(%۵۲)	یک ماه پس از درمان
۰/۹۴۶	۱۱(%۴۴)	۱۰(%۴۰)	۱۰(%۴۰)	دو ماه پس از درمان
<۰/۰۰۱	۱۱(%۴۴)	۲۳(%۹۲)	۲۳(%۹۲)	ابتدای درمان
۰/۳۶۳	۱۰(%۴۰)	۱۵(%۶۰)	۱۲(%۴۸)	یک ماه پس از درمان
۰/۶۱۸	۱۰(%۴۰)	۱۳(%۵۲)	۱۳(%۵۲)	دو ماه پس از درمان
۰/۴۲۳	۱۰(%۴۰)	۱۰(%۴۰)	۱۴(%۵۶)	ابتدای درمان
۰/۲	۹(%۳۶)	۴(%۱۶)	۹(%۳۶)	یک ماه پس از درمان
۰/۱۰۵	۸(%۳۲)	۲(%۸)	۵(%۲۰)	دو ماه پس از درمان
۰/۰۳۲	۳/۴	۴	۴/۳۲	ابتدای درمان
۰/۱۳۶	*۲/۹۲	*۲/۱۶	*۲/۴	یک ماه پس از درمان
۰/۰۲۳	*۲/۸۴	*۲	*۱/۷۶	دو ماه پس از درمان

* P<۰/۰۵ در مقایسه با بدو درمان (آزمون تی زوجی)

جدول ۴: میزان بهبودی علائم بیماران دو ماه پس از درمان به تفکیک گروه‌های درمانی

علائم	دوکسپین	نورتریپتیلین	دارونما	P**
درد شکم،#(%)	۱۳/۱۸(۷۲/۲)	۱۱/۲۰(۵۵)	۴/۲۴(۱۶/۷)	۰/۰۰۱**
نفخ،#(%)	۱۳/۲۰(۶۵)	۸/۱۸(۴۴/۴)	۵/۲۴(۲۰/۸)	۰/۰۱۲**
دفع موکوس،#(%)	۱۱/۱۵(۷۳/۳)	۵/۱۱(۴۵/۵)	۲/۵(۴۰)	۰/۲۴۴**
تخلیه ناکامل،#(%)	۸/۱۸(۴۴/۴)	۸/۱۸(۴۴/۴)	۱/۱۲(۸/۳)	۰/۰۷۷**
مدفوع شل،#(%)	۱۰/۲۳(۴۳/۵)	۱۰/۲۳(۴۳/۵)	۱/۱۱(۹/۱)	۰/۱۰۵**
اسهال،#(%)	۹/۱۴(۶۴/۳)	۸/۱۰(۸۰)	۲/۱۰(۲۰)	۰/۰۱۸**
میانگین علائم کلی	۲/۵۶	۲	۰/۶	۰/۰۰۱***

* تعداد بهبودی علامت مربوطه، # تعداد کل، ** آزمون آماری: Mac Nemar، *** آزمون آماری: t-test، مقادیر $P < 0.05$ معنی دار می‌باشد.

بحث

اختلاف آماری معنی دار نبود ($P=0.202$). احتیاس ادرازی نیز تنها در یک مورد (۴٪) در گروه دوکسپین مشاهده شد.

در این مطالعه میزان بهبودی کلی بیماران هم در گروه دوکسپین و هم در گروه نورتریپتیلین به طور معنی داری بیش تر از گروه دارونما بود که این امر حاکی از موثر بودن هر دو دارو در درمان IBS با غلبه اسهال می‌باشد. از طرفی میزان بهبودی بیماران در گروه دوکسپین نیز بیش تر از گروه نورتریپتیلین بود که حاکی از موثرتر بودن دوکسپین نسبت به نورتریپتیلین در درمان IBS با غلبه اسهال می‌باشد. شواهد متناقضی از تاثیر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در درمان IBS وجود دارد^{۱۱} با این حال مطالعات زیادی حاکی از تاثیر داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای در درمان IBS می‌باشند.^{۱۰-۱۲} مکانیسم‌های زمینه‌ای مشخص نیست اما ممکن است به علت کاهش حساسیت اعصاب محیطی یا تغییرات مغزی باشد.^{۱۳} مکانیسم‌های بالقوه دیگری نیز برای این امر پیشنهاد شده‌اند از جمله تغییر حرکات روده و کاهش زمان انتقال دهانی - رکتومی.^{۱۴} از میان مطالعات موجود مطالعات زیادی حاکی از تاثیر آمی‌تریپتیلین بر درمان IBS می‌باشند. در مطالعه‌ای آمی‌تریپتیلین در درمان IBS با غلبه اسهال نسبت به دارونما موثرتر بوده است.^۷ هم‌چنین در مطالعه دیگری آمی‌تریپتیلین نسبت به دارونما در درمان IBS موثرتر بوده است.^{۱۵} در یک مطالعه نیز دزپیرامین در درمان IBS موثر گزارش شده است.^{۱۶} پاسخ بالینی بیماران مبتلا به اختلالات عملکردی روده ارتباطی با دوز دارو ندارد و سطوح خونی قابل کشف دارو با پاسخ بالینی همراه بوده است.^{۱۴} با این حال، برخی پیشنهاد نموده‌اند که علی‌رغم اهمیت درمان دارویی

در IBS، بیماران باید از استرس در تمام جنبه‌های زندگی روزانه که باعث تشدید علائم می‌شود اجتناب کنند.^{۱۷} در زمینه تاثیر نورتریپتیلین و مقایسه اثر آن با دوکسپین تاکنون مقاله معتبری منتشر نشده است اما در یک مطالعه با مقایسه اثر دوکسپین و دارونما دریافتند که دوکسپین نسبت به دارونما تاثیر بهتری در درمان IBS دارد که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد.^{۱۸} البته در این مطالعه از دوز ۷۵mg دوکسپین استفاده نمودند و به مدت شش هفته بیماران را تحت درمان قرار دادند. در مطالعه ما علائم درد شکم، نفخ، دفع موکوس، احساس دفع ناکامل، دفع مدفوع شل و اجابت مزاج بیش از سه بار در روز در گروه دوکسپین و نورتریپتیلین کاهش یافت. در مطالعه مذکور اسهال، درد شکم و احساس تخلیه ناکامل کاهش یافته که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد.^{۱۸} در یک مطالعه دو ماه پس از درمان با آمی‌تریپتیلین مدفوع شل و احساس دفع ناکامل نسبت به دارونما کاهش بیش تری داشته است و هم‌چنین علائم کلی در گروه آمی‌تریپتیلین کاهش بیش تری داشته است^۷ که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد. در مطالعه حاضر با توجه به آن که از دوز پایین دارو استفاده شد عارضه دارویی شدیدی مانند آریتمی مشاهده نشد و تنها یک مورد از گروه نورتریپتیلین به دلیل ایجاد خواب‌آلودگی مطالعه را ترک نمود.

در نتیجه به نظر می‌رسد تجویز دوکسپین یا نورتریپتیلین در درمان IBS با غلبه اسهال در دوره درمانی دو ماه سودمند است. هم‌چنین داروی دوکسپین نسبت به نورتریپتیلین اثربخشی بهتری در درمان IBS با غلبه اسهال دارد. مطالعات گسترده‌تر با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر به منظور مقایسه اثر این داروها و هم‌چنین بررسی مکانیسم اثر این داروها در IBS توصیه می‌شود.

References

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1889.
2. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2006. p. 2533.
3. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53(1):108-15.
4. Kato O, Misawa H. Treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome with paroxetine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7(4):202.
5. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009;15(13):1548-53.
6. Farthing MJ. Functional diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7(5):350-7.
7. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(8):678-84.
8. Morgan V, Pickens D, Gautam S, Kessler R, Mertz H. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54(5):601-7.
9. Mayer EA. Clinical practice. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2008;358(16):1692-9.
10. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58(3):367-78.
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):74-8.
12. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010;32(7):1221-33.
13. Mertz HR. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2003;349(22):2136-46.
14. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, Toner BB, Hu Y, Morris CB, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol* 2005;100(3):664-71.
15. Rajagopalan M, Kurian G, John J. Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(7):738-41.
16. 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(3):257-66.
17. Sato M, Murakami M. Treatment for irritable bowel syndrome: psychotropic drugs, antidepressants and so on. *Nihon Rinsho* 2006;64(8):1495-500.
18. Vij JG, Jiloha RG, Kumar N, Madhu SV, Malika V, Anand BS. Effect of antidepressant drug (doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatr* 1991;33:243-6.

Doxepin is more effective than nortriptyline and placebo for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized triple-blind placebo-controlled trial

Received: May 02, 2011 Accepted: June 15, 2011

Abstract

Mohammad Reza Ghadir M.D.¹
Hosseinali Habibinejad M.D.^{2*}
Akram Heidari M.D.³
Homayoun Vahedi M.D.⁴

1- Department of Gastroenterology,
Qom University of Medical
Sciences, Qom, Iran.

2- Young Researchers Club, Islamic
Azad University, Qom branch,
Qom, Iran.

3- Department of Social Medicine,
Qom University of Medical
Sciences, Qom, Iran.

4- Department of Gastroenterology,
Tehran University of Medical
Sciences, Tehran, Iran.

Background: The current treatment of IBS is often unsatisfactory and frustrating. Several controlled trials have demonstrated benefits of tricyclic antidepressants for irritable bowel syndrome, especially when pain is a prominent symptom but the efficacy of antidepressants in irritable bowel syndrome is controversial. The aim of this study was to compare the effect of doxepin and nortriptyline on diarrhea-predominant irritable bowel syndrome.

Methods: Seventy-five patients with IBS according to Rome III criteria were treated for two months. The patients were randomly assigned to one of three groups treated with doxepin, nortriptyline or placebo. Subjects were assessed clinically one month and two months after treatment. The symptoms and adverse effects of the drugs were recorded in the questionnaire. The total score was considered as the number of the symptoms for each patient, which ranged between zero and six.

Results: Improvements in abdominal pain and bloating in the doxepin group were significantly higher than the nortriptyline or the placebo groups ($P=0.001$ and $P=0.012$, respectively). However, improvement in diarrhea in patients on nortriptyline was significantly higher than the other groups ($P=0.018$). The average improvement of symptoms in the patients after two months of treatment in doxepin, nortriptyline and placebo groups, respectively were 2.56, 2 and 0.6 ($P<0.05$).

Conclusion: Both doxepin and nortriptyline are effective for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in a period of two months but doxepin seems to be more efficacious than nortriptyline in this regard. However, larger comparative trials are suggested.

Keywords: Irritable bowel syndrome, doxepin, nortriptyline.

* Corresponding author: Islamic Azad
University, Qom branch, 15 Khordad
Blvd, Qom, Iran.
Tel: +98- 251-7208392
email: ali.medicine@yahoo.com