

# بررسی اثربخشی افزودن فلووکسامین بر شدت علائم بالینی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر

حمید افشار<sup>۱</sup>، مریم بهاری زاده<sup>۲</sup>، حامد دقاق زاده<sup>۳</sup>، نسرین مسایلی<sup>۴</sup>، محمدرضا مرآتی<sup>۵</sup>، پیمان ادیبی<sup>۶</sup>

## چکیده

**زمینه و هدف:** با توجه به شیوع زیاد اضطراب و افسردگی در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر (irritable bowel syndrom یا IBS)، استفاده از داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRI) در این بیماران توصیه می‌شود. هدف این مطالعه تعیین اثر داروی فلووکسامین بر شدت علائم IBS و کیفیت زندگی بیماران بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسو کور است، که در کلینیک‌های گوارش الزهرا (س) و نور انجام شد. در این کارآزمایی افراد ۵۰-۲۰ سال با تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر، بر اساس معیارهای Rome III توسط متخصص گوارش در کلینیک‌های گوارش الزهرا (س) و خورشید، به طور متوالی انتخاب و سپس به صورت تصادفی در دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. گروه اول با فلووکسامین و گروه دوم به عنوان گروه شاهد با دارونما تحت درمان قرار گرفتند. قبل از شروع مطالعه، ماه اول و ماه سوم برای بیماران هر دو گروه، پرسش‌نامه شدت علائم بالینی و پرسش‌نامه کیفیت زندگی تکمیل گردید. در نهایت کلیه داده‌ها به وسیله آزمون ANCOVA با اندازه‌گیری مکرر مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین شدت علائم بالینی در گروه تحت درمان با فلووکسامین قبل از شروع مداخله ۲۰۶/۸ گزارش شد، ولی این میزان یک ماه پس از شروع مداخله ۱۶۵/۲ و سه ماه پس از شروع مداخله ۱۳۷/۵ نمره به دست آمد، که در مقایسه با زمان قبل از شروع مداخله مقادیر کمتری را نشان داد. هر چند در هر دو گروه میانگین نمره شدت علائم بالینی در ماه‌های اول و سوم پس از شروع مداخله نسبت به زمان قبل از شروع مداخله کاهش داشته است، اما از لحاظ آماری این کاهش تنها در گروه تحت درمان با فلووکسامین معنی‌دار بوده است ( $P=0/032$ ). میانگین نمره کیفیت زندگی بیماران تحت درمان با فلووکسامین در زمان قبل از شروع مداخله ۵۵/۳، یک ماه پس از شروع مداخله ۶۳ و سه ماه پس از شروع مداخله ۶۸/۱ بود، که در ماه‌های اول و سوم نسبت به زمان قبل از شروع مداخله افزایش داشته است، ولی این افزایش معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** مطالعه حاضر نشان می‌دهد که استفاده از داروی فلووکسامین در درمان بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر منجر به کاهش شدت علائم بالینی این بیماران می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم روده تحریک‌پذیر، فلووکسامین، کیفیت زندگی، مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین.

## نوع مقاله: پژوهشی

دریافت مقاله: ۸۹/۷/۱۸

پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۱۶

- ۱- دانشیار، گروه روان‌پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۲- روان‌پزشک، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۳- استادیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۴- کارشناس پژوهشی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. (نویسنده مسؤول)
- ۵- دانشیار، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
- ۶- دانشیار، گروه داخلی، مرکز تحقیقات سایکوسوماتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: masaeli@bsrc.mui.ac.ir

## مقدمه

نشانگان روده تحریک‌پذیر (Irritable bowel syndrome یا IBS) مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌ها است که شامل درد شکم، آروغ زدن، اسهال، یبوست، نفخ شکم و اشکال در اجابت مزاج می‌شود و به طور عمده روده را درگیر می‌کند (۱). در این بیماری کمبودهای مختلف و متنوع روان‌شناختی و روان‌پزشکی گزارش شده است. اضطراب و افسردگی در بیماران IBS شایع است و در پاره‌ای از موارد نیاز به مشاوره با روان‌پزشک وجود دارد (۲). درمان‌های مختلف دارویی و غیر دارویی برای IBS به کار رفته است. IBS درمان قطعی ندارد، اما می‌توان مداخلاتی انجام داد که علائم کاهش یابد. این اقدامات شامل موارد تغییر رژیم غذایی، دارو درمانی، کنترل یا مدیریت استرس است (۳). در مطالعه Tack و همکاران بیماران غیر افسرده مبتلا به IBS با مصرف سیتالوپرام به طور قابل توجهی بهبود علائم درد شکمی، نفخ و تأثیر روی علائم روزانه و احساس بهبود کلی در مقایسه با پلاسبو داشتند، که ارتباطی با تغییر در افسردگی و اضطراب آن‌ها نداشته است (۴). مطالعه Tabas و همکاران بهبودی کلی بیماران IBS را با پاروکستین ۲۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه در مقایسه با پلاسبو نشان داد و این تفاوت حتی در بیماران غیر افسرده نیز مشهود بود. همچنین پاروکستین به عنوان درمان تکمیلی در افرادی که به درمان ۷ هفته‌ای رژیم پرفیبر (بیش از ۲۵ میلی‌گرم در روز) پاسخ ندادند در کاهش شدت علائم IBS مفید گزارش شد (۵). در مطالعه‌ای درمان با پاروکستین به مدت ۱۲ هفته (۴۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه) اثر قابل ملاحظه‌ای در کاهش شدت علائم IBS نسبت به پلاسبو داشته است (۶). با توجه به موارد ذکر شده مشخص می‌شود که داروهای ضد افسردگی مختلفی برای کنترل علائم IBS استفاده می‌شوند، ولی لازم به ذکر است که هیچ کدام از این داروها هنوز برای درمان IBS توسط FDA تأیید نشده است. کارآزمایی‌های بالینی متعددی از مفید بودن سیتالوپرام، پاروکستین و فلوگستین در کاهش شدت علائم بیماری IBS حمایت می‌کند (۴، ۵). در خصوص تأثیر فلوروکسامین بر

کاهش علائم IBS گزارش‌های اندکی در دست می‌باشد و با توجه به این که هنوز درمان استاندارد برای بیماران IBS وجود ندارد و انجام Trial‌های مختلف دارویی برای یافتن دارویی که بیشترین تأثیر را بر کاهش شدت علائم و بهبود کیفیت زندگی بیماران داشته باشد، ادامه دارد و یافته‌های موجود بر تأثیر SSRI در طب گوارش برای کاهش شدت علائم FGID و به خصوص IBS تأکید دارد. در این مطالعه سعی شده است یکی از داروهای SSRI که دارای طیف تأثیر وسیع بر افسردگی، اضطراب و سواس می‌باشد، مورد بررسی در کارآزمایی بالینی قرار گیرد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی دوسویه کور با گروه شاهد است. افراد بین ۵۰-۲۰ سال مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر که در سال ۸۷ به کلینیک‌های گوارش بیمارستان‌های الزهرا (س) و خورشید واقع در شهر اصفهان مراجعه می‌کردند، تحت مصاحبه و معاینه تشخیصی توسط متخصص گوارش بر اساس معیارهای Rome III قرار می‌گرفته، افراد دارای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر وارد مطالعه شدند. حجم نمونه مورد نیاز در گروه مداخله و شاهد هر کدام ۳۰ نفر بر اساس فرمول مناسب حجم نمونه که به صورت تصادفی با بلوک‌های دوتایی به گروه مداخله و شاهد تخصیص داده شدند، محاسبه شد. اهداف و برنامه مطالعه برای بیماران یا همراهان آن‌ها توضیح داده شد و رضایت‌نامه کتبی نیز از آن‌ها دریافت شد. همچنین پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه مورد تأیید قرار گرفت.

## ابزارها

۱- پرسش‌نامه شدت علائم سندرم روده تحریک‌پذیر: شامل ۵ بخش است که علائم IBS را شامل درد، اختلال عادت اجابت مزاج، احساس نفخ، اثر بیماری بر فعالیت‌های روزانه زندگی و علائم خارج روده‌ای را با مقیاس (IBSI یا IBS Severity Index) بررسی می‌کند. میانگین نمره هر بخش

اطلاعی نداشتند. روان‌پزشک مسؤول شروع درمان بیماران (با دارو یا دارونما) بود. هر دو گروه داروهای روتین گوارشی را با تجویز متخصص گوارش در صورت لزوم دریافت می‌کردند. برای یک گروه داروی فلووکسامین ساخت کارخانه سبحان و برای گروه دیگر دارونما ساخته شده توسط دانشکده داروسازی تجویز می‌شد. بیماران موارد جدید یا قبلی IBS بودند، ولی هیچ درمان روان‌پزشکی دریافت نکرده بودند. با توجه به این که بیماران مشکلات گوارشی داشتند و با توجه به تجربیات درمان‌گران، برای افزایش تحمل دارویی و همکاری درمانی بیماران فلووکسامین با دوز ۲۵ میلی‌گرم شروع و حداکثر تا ۱۰۰ میلی‌گرم اضافه می‌شد و بر اساس میزان تحمل و علائم و عوارض جانبی بیمار تنظیم می‌گردید. در طی درمان، عوارض دارویی توسط روان‌پزشک ثبت و در صورت لزوم درمان می‌شدند. در صورتی که بیماران از قبل درمان‌های غیر روان‌پزشکی برای IBS می‌گرفتند، در هر دو گروه توسط متخصص گوارش تنظیم و یکسان می‌شد. ملاک‌های ورود به مطالعه: پس از توضیحات ارایه شده در مورد طرح علاقمند به شرکت در مطالعه، دارای تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر باشند. ملاک‌های خروج از مطالعه: سابقه ابتلا به بیماری‌های روانی، مصرف داروهای روان‌پزشکی، ابتلا به بیماری‌های قلبی، کلیوی و یا سایر بیماری‌های گوارشی. پی‌گیری بیماران با استفاده از شماره (کد) انجام می‌شد. بیماران در زمان پذیرش، یک ماه و سه ماه پس از شروع درمان مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. در ضمن در ابتدای تکمیل پرسش‌نامه‌های اصلی یک سری اطلاعات دموگرافیک توسط بیمار تکمیل می‌شد (علائم حیاتی، قد، وزن، وضعیت مصرف سیگار و مواد، سابقه روان‌پزشکی و سابقه درمان و عوارض جانبی داروها). تمامی داده‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS<sup>۱۳</sup> با استفاده از آزمون ANCOVA با اندازه‌گیری مکرر مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

#### یافته‌ها

میانگین سنی بیماران در گروه تحت درمان با فلووکسامین

حداکثر ۱۰۰ و نمره کل پرسش‌نامه حداکثر ۵۰۰ می‌باشد. موارد خفیف و متوسط و شدید با نمرات ۷۵ تا ۱۷۵، ۱۷۵ تا ۳۰۰ و بیشتر از ۳۰۰ به ترتیب نمایش داده می‌شوند. ضریب همبستگی درونی مقیاس  $0/۸۶$  و Chronbach's alpha آن  $0/۶۹$  گزارش شده است. اگر چه هیچ یک از ابزارهای سنجش شدت علائم IBS به طور کامل تأیید نشده‌اند، ابزار ذکر شده در حال حاضر بهترین ابزار گزارش شده است، که در بیشتر مطالعات مشابه استفاده شده است (۷).

۲- پرسش‌نامه کیفیت زندگی در مبتلایان به سندرم روده تحریک‌پذیر خود گزارشی بوده، که به طور اختصاصی کیفیت زندگی بیماران مبتلا به IBS را می‌سنجد. این ابزار ۳۴ گزینه و هر گزینه ۵ پاسخ دارد. این ابزار در کشورهای قبیل انگلستان، فرانسه و ایتالیا بر طبق فرهنگ آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است و روایی ساختاری آن با استفاده از ابزارهای SF3 ( $r = 0/۳۰ - 0/۴۴$ ) SCL-90 ( $r = -0/۲۷ - r = -0/۴۶$ ) گزارش شده است (۸). همچنین پایایی آن از طریق Chronbach's alpha  $0/۹۵$  گزارش شده است (۹، ۱۰). این پرسش‌نامه در سال ۸۷ توسط حقایق و همکاران (به نقل از Moja و همکاران) به صورت مقدماتی ترجمه و پایایی آن  $0/۹۳$  و روایی آن  $0/۶۱$  گزارش شد (۱۱).

در این مطالعه از میان بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر که از فروردین لغایت اسفند ۸۷ به کلینیک‌های گوارش بیمارستان‌های الزهرا (س) و خورشید مراجعه کردند و شرایط (بیماران از هیچ گونه داروی ضد افسردگی، آنتی‌سایکوتیک یا تثبیت‌کننده خلقی استفاده نمی‌کردند) شرکت در طرح را داشتند (بر اساس شرح حال روان‌پزشکی و لیست مصرف یا عدم مصرف داروهای روان‌پزشکی) تعداد ۶۰ نفر به صورت متوالی با این توضیح که نفر اول پس از قرعه‌کشی به یکی از دو گروه درمان با دارو و دارونما تعلق و نفرات بعدی به ترتیب تا ۶۰ نفر بین دو نفر تقسیم شدند. بیماران مذکور از نظر شدت علائم بالینی و کیفیت زندگی مورد بررسی قرار گرفتند. متخصص گوارش (مسؤول درمان) و پژوهشگر (تکمیل‌کننده پرسش‌نامه) از نوع درمان بیماران

جنس، سطح سواد، تأهل و سن در مدل، تنها متغیر سن در مدل باقی ماند و بقیه به دلیل عدم تأثیرگذاری بر روی برازش آن (Goodness of fit) از مدل حذف شدند. عدم معنی‌داری تأثیر جنس، سطح سواد و تأهل بر متغیرهای وابسته از آن‌ها به عنوان متغیرهای اصلاح کننده در مدل استفاده نشد. نتایج آن در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار شدت علائم بیماری در افراد مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر در دو گروه تحت درمان با فلوکسامین و تحت درمان با دارونما.

گروه	میانگین	انحراف معیار
قبل از مداخله	۲۰۶/۸	۸۶/۱
دارونما	۲۳۷/۵	۷۰/۷
ماه اول مداخله	۱۶۵/۲	۷۴/۴
دارونما	۱۹۳/۷	۵۸
ماه سوم مداخله	۱۳۷/۵	۶۵/۷
دارونما	۱۶۷/۲	۶۲/۴

با استفاده از آزمون ANCOVA با اندازه‌گیری‌های مکرر میزان کاهش شدت علائم بالینی بیماران تحت درمان با دارو در ماه ۱ و ۳ بیشتر بوده است و اختلاف بین کاهش شدت علائم بالینی در گروه تحت درمان با فلوکسامین و دارونما از لحاظ آماری معنی‌دار است ( $P = ۰/۰۳۲$ )، یعنی فلوکسامین به میزان بیشتری شدت علائم بالینی بیماران مبتلا به IBS را کاهش داده است. ولی اختلاف بین زمان‌های پی‌گیری بیماران در قبل از مداخله، ۱ ماه و ۳ ماه پس از مداخله آزمون اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $P = ۰/۰۸۴$ ).

(۱۱/۳) ۳۴/۸ سال و در گروه تحت درمان با دارونما (۱۱/۹) ۳۴/۲ سال بود. در گروه مداخله ۲۳ نفر زن (۷۶/۷ درصد) و ۷ نفر مرد (۲۳/۳ درصد) و در گروه شاهد ۲۵ نفر زن (۸۳ درصد) و ۵ نفر مرد (۱۶/۷ درصد) شرکت داشتند. تعداد افراد مجرد در گروه تحت درمان با فلوکسامین ۶ نفر و در گروه تحت درمان با دارونما ۵ نفر بود؛ در حالی که متأهلین در گروه تحت درمان با فلوکسامین و گروه تحت درمان با دارونما به ترتیب ۲۴ و ۲۵ نفر بودند. در گروه مداخله ۱ نفر بی‌سواد، ۹ نفر دارای تحصیلات ابتدایی، ۱۷ نفر دارای تحصیلات متوسطه و ۳ نفر دارای تحصیلات عالی بودند و در گروه شاهد ۱ نفر بی‌سواد، ۵ نفر تحصیلات ابتدایی، ۱۶ نفر تحصیلات متوسطه و ۸ نفر تحصیلات عالی داشتند. میانگین (انحراف معیار) شدت علائم بالینی در گروه تحت درمان با فلوکسامین قبل از شروع مداخله (۸۶/۱) ۲۰۶/۸ گزارش شد، ولی این میزان یک ماه پس از شروع مداخله (۷۴/۴) ۱۶۵/۲ و سه ماه پس از شروع مداخله (۶۵/۷) ۱۳۷/۵ به دست آمد، که در ماه‌های ۱ و ۳ نسبت به قبل کمتر بود. از طرف دیگر میانگین (انحراف معیار) شدت علائم بالینی در گروه تحت درمان با دارونما قبل از شروع مداخله (۷۰/۷) ۲۳۷/۵، یک ماه پس از شروع مداخله (۵۸) ۱۹۳/۷ و سه ماه پس از شروع مداخله (۶۲/۴) ۱۶۷/۲ امتیاز به دست آمد، که در ماه‌های ۱ و ۳ نسبت به قبل کمتر بود (جدول ۱).

بنابراین در هر دو گروه تحت درمان با فلوکسامین و دارونما شدت علائم بالینی در بعد از ۴ و ۱۲ هفته کاهش داشته است.

با استفاده از آزمون ANCOVA یا تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر برای داده‌های مذکور بررسی شد. با توجه به وارد نمودن برخی متغیرهای کنترل کننده نظیر

جدول ۲. شدت علائم بالینی بیماران مبتلا به IBS در دو گروه تحت درمان با فلوکسامین و دارونما قبل از درمان، ۴ هفته و ۱۲ هفته پس از شروع درمان

متغیرها	مقدار wilk's lambda	F	درجه آزادی	سطح معنی‌داری
مراحل پی‌گیری شدت علائم	۰/۹۱۶	۲/۵۸	۲ و ۵۶	۰/۰۸۴
گروه‌های درمانی فلوکسامین و دارونما	-	۴/۸۵	۱ و ۵۷	۰/۰۳۲
سن	-	۳/۳۵	۱ و ۵۷	۰/۰۷۲

بیماران در قبل از مداخله، ۱ ماه و ۳ ماه پس از آن آزمون اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ( $P = ۰/۷۶۹$ ). همان طوری که نتایج نشان می‌دهد با وجود معنی‌دار نبودن تغییرات کیفیت زندگی در گروه‌های درمانی، سن در این مدل مؤثر و معنی‌دار نشان داده می‌شود ( $P = ۰/۰۳۸$ ). نکته قابل توجه این که با وجود پایین‌تر بودن کیفیت زندگی در ابتدای مطالعه نسبت به گروه شاهد، ولی شیب افزایش در گروه مداخله بیشتر بوده است و این به معنی اثر متقابل گروه‌های تحت درمان با پی‌گیری کیفیت زندگی است. لازم به ذکر است که اثر متقابل گروه درمانی با مراحل پی‌گیری و همچنین اثر متقابل سن با مراحل پی‌گیری معنی‌دار نشد ( $P > ۰/۰۵$ ).

اثر متقابل سن و گروه‌های درمانی با مراحل پی‌گیری شدت علائم معنی‌دار نشد و نتایج آن در جدول نشان داده نشده است.

با استفاده از آزمون ANCOVA با اندازه‌گیری‌های مکرر و یا تحلیل واریانس که مفروضات آن به طور دقیق مشابه آزمون قبل بود، بررسی شد و مورد تأیید قرار گرفت، که نتایج آن در جدول ۴ آورده شده است.

با توجه به جدول ۴ میزان افزایش نمره کیفیت زندگی بیماران تحت درمان با فلووکسامین نسبت به بیماران تحت درمان با دارونما در ماه ۱ و ۳ بیشتر بوده است، ولی این اختلاف افزایش کیفیت زندگی از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $P = ۰/۵۳۸$ ). همچنین میانگین نمره کیفیت زندگی

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار کیفیت زندگی در افراد مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر در دو گروه تحت درمان با فلووکسامین و تحت درمان با دارونما در سه مرحله قبل از درمان، ۴ هفته و ۱۲ هفته پس از شروع درمان

گروه	میانگین نمره کیفیت زندگی	انحراف معیار
قبل از مداخله	۵۵/۳	۲۶
دارونما	۵۶/۱	۲۴
ماه اول مداخله	۶۳/۰	۲۸/۸
دارونما	۶۰/۱	۲۱/۳
ماه سوم مداخله	۶۸/۱	۲۳/۳
دارونما	۵۹/۰	۲۴/۵

جدول ۴. کیفیت زندگی بیماران در دو گروه تحت درمان با فلووکسامین و دارونما قبل از درمان، ۴ هفته و ۱۲ هفته پس از شروع درمان

متغیرها	مقدار wilk's lambda	F	درجه آزادی	سطح معنی‌داری
مراحل پی‌گیری کیفیت زندگی	۰/۹۹۱	۰/۲۶۴	۲ و ۵۶	۰/۷۶۹
گروه‌های درمانی فلووکسامین و دارونما	-	۰/۳۸۴	۱ و ۵۷	۰/۵۳۸
سن	-	۴/۵۱	۱ و ۵۷	۰/۰۳۸

## بحث

در مطالعه حاضر ۶۰ نفر از افراد مبتلا به IBS با سن ۲۰-۵۰ سال را که تاکنون داروی روان‌پزشکی برای درمان IBS دریافت نکرده بودند و در ضمن اختلال روان‌پزشکی عمده‌ای نیز نداشتند، مورد بررسی قرار دادیم. در این مطالعه کاهش شدت علائم در هر دو گروه با شروع درمان می‌تواند به دلایل احتمالی زیر باشد:

- اثرات پلاسبو در کاهش علائم اکثر اختلالات عملکردی مشهود است. به علاوه بیماران علاوه بر درمان با فلوروسامین در هر دو گروه داروهای روتین گوارشی را به طور یکسان دریافت می‌کردند. از این رو احتمال کاهش شدت در هر دو گروه وجود دارد.

- با توجه به این که یکی از عوامل مهم برای بیماران مبتلا به IBS ویزیت توسط پزشک و اطمینان بخشی است. اغلب بیماران پس از ویزیت یا چند هفته پس از شروع درمان احساس آرامش و راحتی زیادی پیدا می‌کنند، که می‌تواند در کاهش شدت علائم مؤثر باشد. به تدریج با فاصله گرفتن از زمان ویزیت احتمال عود علائم بیشتر می‌شود.

- اغلب تأثیر داروهای SSRI در درمان اختلال‌های عملکردی گوارشی مشابه اختلالات روان‌پزشکی با تأخیر و پس از ۴ تا ۶ هفته است. بنابراین اختلاف معنی‌دار در کاهش میانگین شدت علائم پس از ۴ هفته معنی‌دارتر و اغلب پایدارتر است.

مطالعه Moja و همکاران اثر و میزان تحمل پاروکستین (۲۰-۴۰ میلی‌گرم روزانه) را روی ۲۰ بیمار دچار IBS در ۱۲ هفته نشان داده است. ۶۵ درصد از آن‌ها دچار کاهش بیش از ۵۰ درصد در درد شکم و ۵۵ درصد کاهش بیش از ۵۰ درصد در تکرار درد داشته‌اند و در پایان مطالعه ۴۷ درصد بهبودی عالی یا خیلی عالی داشته‌اند (۱۱). در مطالعه Jong سیتالوپرام (۲۰-۴۰ میلی‌گرم روزانه) با دوز میانگین ۳۳/۳ میلی‌گرم روزانه) اثر خوب و تحمل مطلوب در بیماران دچار IBS در ۱۲ هفته مطالعه داشته است. ۸۰ درصد از این بیماران کاهش بیش از ۵۰ درصد در تکرار درد داشته‌اند و نیمی از این

بیماران بیش از ۷۰ درصد بهبودی در درد شکم داشته‌اند (۱۲). در مطالعه Emmanuel و همکاران پاروکستین به عنوان درمان تکمیلی در افرادی که به درمان ۷ هفته‌ای رژیم پر فیبر برای IBS پاسخ نداده بودند، استفاده شد. نتایج نشان داد که در این مطالعه ۱۲ هفته‌ای پاروکستین (۴۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه) اثر قابل ملاحظه‌ای نسبت به پلاسبو داشته است. ۶۳ درصد از بیماران در گروه پاروکستین و ۲۶/۳ درصد در گروه پلاسبو پاسخ دادند. احساس فشار، Urgency و احساس تخلیه ناکامل در گروه پاروکستین ۵۸/۶ درصد و در گروه پلاسبو ۳۲/۴ درصد بود. میزان تقاضا برای ادامه درمان در گروه پاروکستین ۸۴ درصد و در گروه پلاسبو ۳۷ درصد بود (۶).

بزرگترین مطالعه کارآزمایی تصادفی شده مولتی‌سنتر بر روی ۲۵۷ بیمار انگلیسی انجام شده است. در این مطالعه پاروکستین استفاده شده، ولی دارونما داده نشده است. مطالعه بر روی افراد دارای IBS عود کرده صورت گرفت و افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول پاروکستین ۲۰ میلی‌گرم روزانه گرفته، گروه دوم تحت معالجه روتین توسط متخصص گوارش بودند. افراد ۱۲ هفته درمان و ۱۲ ماه پی‌گیری شدند. شدت و تکرار درد شکم در گروه پاروکستین بیش از گروهی بود که درمان‌های گوارشی دریافت کرده بودند. میزان افرادی که درمان با پاروکستین را ادامه ندادند، نسبت به دیگر مطالعات بیشتر بود. علت ادامه ندادن درمان در ۴۶ درصد از افراد به دلیل عوارض جانبی دارو از جمله اختلال خواب و اختلالات جنسی بوده است (۱۳). در مطالعه دیگری فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم روزانه) بر روی ۴۰ بیمار به مدت ۶ هفته به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی شده استفاده شد. نتایج تفاوتی بین فلوکستین (۵۳ درصد) و پلاسبو (۴۳ درصد) در کاهش علائم IBS نشان ندادند. احتمال می‌رود که مطالعه دارای قدرت کافی برای نشان دادن تفاوت‌ها نبوده است. چرا که مدت و دوز مورد استفاده در مطالعه ناکافی بوده است (۱۴). در مطالعه دوسو کور تصادفی شده دیگری ۲۰ میلی‌گرم فلوکستین در مقایسه با

مثل بهبود حرکات گوارشی، اثرات ضد درد دارو و تأثیر بر علائم خارج روده‌ای و احتمال کاهش اشتغال ذهنی بیماران در مورد علائم بیماری قابل توضیح است، اما این اثرات ثانویه به اثرات ضد افسردگی یا اضطراب نیست؛ چرا که بیماران دچار افسردگی یا اختلالات روان‌پزشکی در مطالعه وارد نشدند.

به هر حال در مطالعه حاضر آن چه مشخص است استفاده از فلوکسامین (Luvox) در این کارآزمایی بالینی باعث کاهش شدت علائم IBS شد. توضیح این که تأثیر درمان در بیماران IBS بر کیفیت زندگی نیاز به زمان بیشتری دارد و احتمال می‌رود که ابتدا شدت علائم تحت اثر دارو کاهش می‌یابد و پس از آن به دلایل مختلف (که ممکن است یکی از آن‌ها کاهش شدت علائم بالینی باشد) کیفیت زندگی ارتقاء می‌یابد. در مورد عدم تأثیر دارو به کیفیت زندگی بیماران می‌توان چنین فرض کرد که در ابتدا عوامل متعددی بر کیفیت زندگی بیماران دچار IBS نقش دارد، که یکی از آن‌ها شدت علائم IBS است، سایر عوامل دخیل از جمله عوارض جانبی درمان‌ها، ترس بیمار از عود علائم، تداوم بعضی علائم ناخوشایند نیز باید در نظر گرفته شود، دوم این که عامل مهم‌تر، مدت کوتاه مداخله است؛ چرا که بر اساس تجارب بالینی تأثیر درمان‌های روان‌پزشکی بر عملکرد کلی فرد و کیفیت زندگی اغلب ماه‌ها پس از شروع درمان مشاهده می‌شود. لازم به ذکر می‌باشد که کیفیت زندگی مؤلفه‌های مختلفی دارد که تغییر آن نیاز به زمان طولانی‌تر و تغییر در سایر جنبه‌ها دارد. در این گروه از بیماران نیز به نظر می‌رسد که لازم است مدت مداخله فوق طولانی‌تر (حداقل ۶ تا ۹ ماه) باشد و پس از کاهش قابل توجه علائم و حذف سایر عوامل مخدوش کننده درباره تأثیر دارو بر کیفیت زندگی بیماران قضاوت کرد.

#### محدودیت‌ها

از محدودیت‌های مهم این طرح حجم نمونه می‌باشد و بهتر بود در گروه بزرگ‌تری انجام می‌شد. همچنین با توجه به

پلاسبو برای ۱۲ هفته استفاده شد و فلوکستین اثرات بیشتری نسبت به پلاسبو در بهبود درد، نفخ و یبوست داشته است (۱۵).

در مطالعه دوسو کور ۶ هفته‌ای، سیتالوپرام (۲۰ میلی‌گرم روزانه برای ۳ هفته و ۴۰ میلی‌گرم روزانه برای ۳ هفته) به ۲۳ بیمار غیر افسرده دچار IBS داده شد، نشان داد که سیتالوپرام سبب کاهش شدت علائم IBS نسبت به پلاسبو می‌شود. سیتالوپرام نسبت به پلاسبو باعث کاهش شدت درد شکم، کاهش روزهای درد شکم، کاهش تکرر و شدت نفخ، اثر بر کیفیت زندگی و احساس بهبودی می‌شود. در مطالعه‌ای بدتر شدن علائم IBS پس از مصرف سرتالین گزارش شده است (۱۶).

در بررسی مقالاتی که تا اکتبر ۲۰۰۹ منتشر شده‌اند، تاکنون مطالعه‌ای که اثر فلوکسامین را در IBS به صورت کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی شده بررسی کند، انجام نشده است. اولین بار در سال ۱۹۹۷ Emmanuel و همکاران از فلوکسامین جهت کنترل علائم IBS استفاده نمودند و به صورت Case report نتایج آن را ارائه نمودند (۶). از این رو طبق بررسی‌های ما این مطالعه اولین مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسو کور تصادفی شده است که اثر فلوکسامین را بر روی IBS بررسی می‌نماید.

با توجه به مطالعات ذکر شده در می‌یابیم که تأثیر داروهای SSRI بر علائم IBS متفاوت و گاه به طور کامل متناقض است. ولی مطالعات حاکی از آن است که حداقل در مورد پاروکستین، سیتالوپرام و فلوکستین در اکثر مطالعات در صورتی که دارو با دوز کامل استفاده شود، بهبود علائم IBS و کیفیت زندگی را شاهد هستیم. در مورد سرتالین شدت علائم IBS بدتر شده، در مورد فلوکسامین نیز بررسی‌های دقیق انجام نشده است. در مطالعه حاضر ارجحیت داروی فلوکسامین در کاهش شدت علائم IBS نسبت به دارونما نشان داده شد. همچنین اثرات مفید دارو بر علائم روزانه بیماری و وضعیت کلی بیماران قابل توجه بود. کاهش شدت علائم بیماران با مصرف دارو به دلایلی

### سیاسگزاری

این مقاله برگرفته از طرح دستیاری روان‌پزشکی به شماره ۳۸۸۰۴۸ می‌باشد، که در مرکز تحقیقات علوم رفتاری اصفهان صورت گرفته است. با تشکر از کلیه بیماران که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند.

افزایش تأثیر داروهای SSRI، پی‌گیری طولانی‌تر ارزشمند بود.

### پیشنهادات

- آموزش بیشتر بیماران برای تحمل دارو و ادامه طولانی‌تر دارو با دوز بیشتر تا حدود ۲۰۰ mg
- انجام پی‌گیری طولانی برای بیماران

### References

1. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 2120-37.
2. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(11 Suppl): S7-26.
3. Hoseini Asl MK, Amra B. Frequency of irritable bowel syndrome in woman in general population of charmahal & bakhtiary state. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences* 2003; 5(1): 55-60. [In Persian].
4. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55(8): 1095-103.
5. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 914-20.
6. Emmanuel NP, Lydiard RB, Crawford M. Treatment of irritable bowel syndrome with fluvoxamine. *Am J Psychiatry* 1997; 154(5): 711-2.
7. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(2): 395-402.
8. Drossman DA, Patrick DL, Whitehead WE, Toner BB, Diamant NE, Hu Y, et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 999-1007.
9. Tack J, Broekaert D, Corsetti M, Fischler B, Janssens J. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(2): 265-74.
10. Haghaiegh A, Kalaari M, Solati K, Molavi K. Validation of farsi version of IBS-QOL questionnaire in Iran. *Govaresh* 2009; 13(2): 99-105. [In Persian].
11. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002919.
12. Jong K. Exploratory study on gastroenterologists perspective on the role of the antidepressants in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology* 2007; 7: 38-42.
13. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 4(CD005454).
14. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1(3): 219-28.
15. Vahedi H, Merat S, Rashidi A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(5): 381-5.
16. Efremova I, Asnis G. Antidepressants in depressed patients with irritable bowel syndrome. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11): 1627-8.



## The efficacy of fluvoxamine on irritable bowel syndrome severity and patients' quality of life

Hamid Afshar<sup>1</sup>, Maryam Baharizadeh<sup>2</sup>, Hamed Daghaghzadeh<sup>3</sup>, Nasrin Masaeli<sup>4</sup>,  
Mohammad Reza Merasy<sup>5</sup>, Peiman Adibi<sup>6</sup>

### Abstract

**Aim and Background:** Considering the high frequency of anxiety and depressive symptoms in irritable bowel syndrome (IBS) patients, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are recommended by some gastroenterologists for treatment. In this study, the efficacy of fluvoxamine on severity of symptoms and quality of life in IBS patients was assessed.

**Methods and Materials:** A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial was performed on 20-50 year old patients diagnosed with IBS based on the Rome III criteria. Patients were consecutively selected and randomly assigned to fluvoxamine (n = 30) or placebo (n = 30) groups. Efficacy of medication was measured by administering severity scale and quality of life questionnaire on day 0 (baseline), day 28 and day 90 (3<sup>rd</sup> month). All data was finally analyzed by SPSS version 13 using repeated measures ANOVA and t-test.

**Findings:** Mean score of clinical symptoms severity in fluvoxamine group before intervention was 206.8. However, the scores decreased to 165.2 and 137.5 one month and 3 months after intervention, respectively. Although severity of symptoms was decreased in both groups, the difference was only significant in the fluvoxamine group ( $P < 0.05$ ). Mean of quality of life scores in the fluvoxamine group was 55.3, 63.0 and 68.1 before intervention, one month and three months after intervention, respectively. However, this increase was not statically significant ( $P > 0.05$ ).

**Conclusions:** Based on the findings of the present study, administration of fluvoxamine patients with IBS can lead to a decrease in the severity of symptoms.

**Keywords:** Irritable bowel syndrome, Fluvoxamine, Quality of life, Selective serotonin reuptake inhibitors.

**Type of article:** Original

Received: 10.10.2010

Accepted: 6.6.2011

1. Associate Professor, Behavioral Sciences Research Center (BSRC), Psychosomatic Research Center, Department of Psychology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Psychiatrist, Behavioral Sciences Research Center (BSRC). Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Psychosomatic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
4. MA, Psychologist, Behavioral Sciences Research Center (BSRC), Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. (Corresponding Author), Email: masaeli@bsrc.mui.ac.ir
5. Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
6. Associate Professor, Department of Gastroenterology, Psychosomatic Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.