

## اثر فلوکستین در بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر با غلبه درد و یبوست

دکتر همایون واحدی<sup>۱</sup>، دکتر شاهین مرآت<sup>۲</sup>، دکتر آناهیتا رشیدیون<sup>۳</sup>، دکتر علیرضا قدوسی<sup>۴</sup>،

دکتر گلرخ الفتی<sup>۴</sup>، دکتر رضا ملک زاده<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۴</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۵</sup> 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 ۴۰-۵۰ درصد از بیماران تحت نظر یک متخصص دیده می شود. این بیماری با مهارکننده های بازجذب سروتونین (\*\*SSRIs) درمان می شود، ولی در مطالعات بالینی، شواهد کافی مبنی بر اثربخشی این داروها وجود ندارد.

#### روش بررسی

۴۴ فرد مبتلا به IBS تشخیص داده شده براساس معیارهای روم II (Rome II)، با غلبه علائم درد و یبوست در این مطالعه شرکت داشتند. علل عضوی به وسیله شرح حال کامل، معاینه بالینی، آزمونهای آزمایشگاهی و کولونوسکوپی رد شد. سپس شرکت کنندگان به طور تصادفی، به منظور دریافت فلوکستین یا دارونما به مدت ۱۲ هفته، به دو گروه تقسیم شدند. این افراد با استفاده از یک سیستم رتبه بندی ساده براساس علائم (simple symptom score system) در طول درمان و ۴ هفته پس از اتمام درمان تحت پیگیری قرار گرفتند.

#### یافته ها

فلوکستین به طور واضحی نسبت به دارونما در کاهش ناراحتی شکمی، تخفیف احساس نفخ، افزایش تعداد حرکات روده ای و کاهش قوام مدفوع، مؤثرتر بود. رتبه کلی علائم (total symptom score) در گروهی که فلوکستین مصرف کرده بودند از ۱۰/۷ به ۲/۸ و در گروه شاهد از ۱۰/۵ به ۶/۷ کاهش یافت ( $p < 0/001$ ).

#### نتیجه گیری

فلوکستین یک درمان مؤثر و کوتاه مدت قابل تحمل برای بیماران مبتلا به IBS با غلبه درد و یبوست است.

**کلید واژه:** اختلالات روده ای، تداخلهای حرکتی و عصبی - گوارشی، سندرم روده تحریک پذیر، فلوکستین

گوارش / دوره ۹، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۳، ۲۲۶-۲۳۱

#### زمینه و هدف

IBS اختلال بسیار شایعی است. IBS و انواع مختلف آن در مجموع اختلالات عملکرد روده ای گوارشی خوانده می شوند که حدود ۴۰-۵۰ درصد از کل بیماران ویزیت شده توسط متخصصین گوارش را در کشورهای غربی تشکیل می دهند. (۱)

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

تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد

تلفن: ۸۸۰۱۲۹۹۲، نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: malek@ams.ac.ir

اصول دارو درمانی در شرایطی که لازم باشد، شامل لوپرامید برای اسهال، فیبرو مسهلهای اسموتیک (مانند نمکهای منیزیم یا لاکتولوز) برای یبوست، و آنتی کولینرژیک ها یا شل کننده های عضلانی برای درد، گاز و نفخ و ضد افسردگیهایی مانند ایمی پرامین، فلوکستین و بسیاری از داروهای دیگر است. اخیراً تگاسرود (Tegaserod)، یک آگونیست گیرنده سروتونین (\*\*\*)<sub>4</sub>-HT<sub>5</sub>، مورد استفاده قرار گرفته است. (۱ و ۲)

\* Irritable Bowel Syndrome

\*\* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\*\*\* 5-hydroxytryptamine

**جدول ۱: ملاکهای تشخیصی روم II برای سندرم روده تحریک‌پذیر**

- حداقل ۱۲ هفته که ممکن است متوالی نباشند، طی دوازده ماه پیش، دچار درد یا ناراحتی شکمی با حداقل دو ویژگی از سه ویژگی زیر باشد:
- ۱- برطرف شدن درد با اجابت مزاج
  - ۲- شروع علائم همراه با تغییر در دفعات اجابت مزاج
  - ۳- شروع علائم همراه با تغییر در شکل مدفوع
- علائمی که در مجموع از تشخیص IBS حمایت می‌کنند:
- 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 / مدفوع 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

ثابت شده با معاینه بالینی، آزمونهای آزمایشگاهی، یا کولونوسکوپی داشتند، از طرح خارج می‌شدند. آزمونهای آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلولهای خونی، میزان سدیمانتاسیون، آزمایشهای عملکرد کبدی و کلیوی، آزمایشهای عملکرد تیروئید، آزمایش همچنین اگر بیماران رضایت به انجام مطالعه نداشتند یا یکی از وضعیتهای ذکر شده در ذیل را دارا بودند، از مطالعه حذف می‌شدند: شروع بیماری پس از ۵۰ سالگی، شدت علائم به تدریج افزایش یافته، علائم هشداردهنده شایع، تب، کاهش وزن، از دست دادن آب بدن، مصرف مخدر (تریاک)، حاملگی، مصرف مواد مسهل و پیشبرنده، دمانس یا اختلال روانپزشکی شدید.

بیماران به‌طور تصادفی با استفاده از جدول تصادفی کامپیوتر، برای گرفتن فلوکستین (شرکت دارویی دکتر عبیدی، ایران) ۲۰ mg در روز برای ۱۲ هفته یا یک دارونما (گروه شاهد) به دو گروه تقسیم شدند. هم بیماران و هم محققین از هویت واقعی داروی تجویز شده بی‌خبر بودند. ۵ علامت اصلی که توسط معیارهای روم II ذکر شده بود، مورد مطالعه قرار گرفت: ناراحتی واضح شکمی، احساس واضح نفخ، قوام سفت مدفوع، تعداد اجابت مزاج کمتر از ۳ بار در هفته و تغییر اجابت مزاج. ناراحتی واضح شکمی و احساس نفخ در صورتی که با فعالیتهای روزانه بیمار تداخل داشته باشد، در نظر گرفته می‌شود. در طول مطالعه، بیماران هر هفته ویزیت می‌شدند. یک ویزیت نهایی ۴ هفته پس از اتمام درمان انجام شد. در هر ویزیت، وجود علائم فوق ثبت می‌گردید. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد.

**محاسبه حجم نمونه**

در مطالعات مورد-شاهدی بر روی IBS، به‌طور شایع حدود ۵۰٪

\* Obsessive-Compulsive Disorder

در میان بیماران با علائم واضح روحی روانی، دوزهای پایین ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای در کاهش درد، افسردگی و اسهال مؤثر بوده است. (۱)، در یک مطالعه بزرگ، تری‌میپرامین ظاهراً در کاهش درد شکم، تهوع و اسهال اثربخش بوده است. (۳)، متأسفانه، به نظر نمی‌رسد که ضدافسردگیهای سه حلقه‌ای در IBS با غلبه یبوست، خیلی مفید باشند و حتی گاهی یبوست را تشدید می‌کنند. (۱)

درمانهای اخیر برای IBS با غلبه یبوست مطلوب نیستند. مقادیر بالایی از فیبر، بیشتر از ۲۰ گرم در روز، گاهی موجب تولید گاز و نفخ شدیدی می‌شود. ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای به‌طور مؤثری در بهبود درد و اسهال به کار می‌روند، اما ممکن است یبوست را بدتر کنند. به نظر نمی‌رسد که دیگر ضدافسردگیها، به غیر از مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین، خیلی مفید باشند. در نهایت، مسهلهایی که در کنترل یبوست مؤثر می‌باشند، تأثیر اندکی بر روی درد دارند. تمایلی به استفاده از SSRIs در IBS با غلبه درد و یبوست وجود دارد ولی مطالعات مورد شاهدهی در این زمینه پراکنده می‌باشند. (۴-۶)

عوامل روان‌شناسی، نوروترانسمیترهایی مانند سروتونین و گیرنده‌هایی مانند 5-HT<sub>3</sub> و 5-HT<sub>4</sub> در پاتوژنز IBS دخیل می‌باشند. فلوکستین مدت مدیدی است که به‌عنوان یک درمان مؤثر، برای بسیاری از اختلالات روانپزشکی مانند افسردگی و اختلالات وسواسی جبری (OCD\*) به کار می‌رود. (۷)

با احتساب نقش روزافزون نوروترانسمیترهای سروتونرژیک در پاتوژنز IBS، انتظار می‌رود فلوکستین اثر درمانی در این بیماری ایفا کند. تعداد معدودی مطالعات بالینی کنترل شده تصادفی، در این زمینه وجود دارد. در یک مطالعه که بر روی اثر فلوکستین در بیماران IBS انجام شده است، این دارو تنها بر روی درد شکم و فقط در بیماران دچار فشار خون بالا تأثیر داشته است و در دیگر زیرگروهها و بر روی علائم دیگر بیماری مؤثر نبوده است. (۸)، در این مطالعه، کل زیرگروههای IBS در نظر گرفته شدند که این خود ممکن است باعث کم‌رنگ شدن اثرات دارو بر روی زیرگروه خاصی شود. تاکنون هیچ مطالعه بالینی کنترل شده تصادفی دوسوکوری در زمینه تأثیر فلوکستین در IBS با غلبه درد و یبوست به چاپ نرسیده است. بنابراین ما این مطالعه را به منظور مقایسه اثرات درمانی فلوکستین و دارونما بر روی شکایت شایع بیماران IBS با غلبه درد و یبوست، در قالب یک مطالعه بالینی کنترل شده تصادفی دوسوکور طراحی کردیم.

**روش بررسی**

بیماران ارجاع شده به درمانگاه گوارش بیمارستان شریعتی تهران، برای ورود به طرح مورد ارزیابی قرار گرفتند. موارد IBS با غلبه درد و یبوست که با معیارهای روم II تشخیص داده شده بودند، وارد طرح شدند (جدول ۱). (۹)، اگر بیماران هرگونه علائمی از بیماری عضوی،

بود (برای هر علامت  $p < 0.05$ ). این برتری تا پایان هفته ۱۲ پس از درمان ادامه یافت. این مطلب جالب توجه بود که حتی پس از گذشت ۴ هفته از پایان درمان، هنوز ۴ تا از ۵ علامت اصلی به طور واضحی در گروه دریافت‌کننده فلوکستین شیوع کمتری داشت. تنها تغییر در اجابت مزاج، در هفته ۱۶ و ۴ هفته پس از اتمام درمان در بین دو گروه شیوع یکسانی داشت.

میانگین تعداد علائم بیماری در هر فرد بعد از ۲ هفته در گروه فلوکستین در مقایسه با گروه دارونما، به طور بسیار واضحی کاهش یافت ( $p < 0.005$ ) و در طول مطالعه تا هفته ۱۶ ادامه پیدا کرد ( $p < 0.001$ ). شیوع علائم مختلف و میانگین تعداد علائم در هر فرد در طول دوره درمانی و پیگیری در شکل ۱ نشان داده شده است.

عوارض ناخواسته مشاهده شده در طول مطالعه بین دو گروه تفاوت واضحی نداشت (جدول ۳). هیچ عارضه‌ای آنقدر شدید نبود که منجر به قطع درمان دارویی شود.

جدول ۳: عوارض ناخواسته مشاهده شده در بیماران IBS درمان شده با فلوکستین در برابر دارونما

دارونما	فلوکستین	عوارض ناخواسته
۳	۴	تهوع
۱	۵	بی‌اشتهایی
۱	۳	اسهال
۲	۳	تحریک پذیری
۲	۴	ترمور
۱	۳	اضطراب
۳	۲	بی‌خوابی
۴	۵	سر درد
۲	۴	کرامپ شکمی
۰	۲	ازوفازیت

### بحث

درمان بیماران مبتلا به IBS همواره برای متخصصین گوارش یک مسئله جدال‌انگیز بوده است. درمانهای اخیر به کار برده شده برای بیماران IBS با غلبه یبوست شامل افزایش دریافت فیبر یا مسهلهای برای تخفیف یبوست و ضدافسردگیها به منظور کاهش احساس نفخ و ناراحتی شکمی است. متأسفانه، این درمانها نیز خود مشکلات زیادی به همراه دارند. دریافت فیبر، به خصوص اگر بیشتر از ۲۰ گرم در روز باشد، گاهی منجر به تجمع گاز و نفخ می‌شود. ضد افسردگیهای سه حلقه‌ای که برای درد و نفخ مؤثر می‌باشند، معمولاً یبوست را بدتر

\* Inflammatory Bowel Disease

پاسخ نسبت به دارونما دیده شده است. در مطالعات سرگشاده (Open-label) میزان پاسخ به ضدافسردگیها تا ۸۹٪ مشاهده گردیده است. (۱۱)، با در نظر گرفتن این اعداد و با یک قدرت ۸۰٪، حجم نمونه ۲۲ نفری برای هر گروه در نظر گرفته شد.

### تحلیلهای آماری

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱.5 انجام گرفت. به منظور مقایسه بین گروهها از آزمون t-test نمونه مستقل (independent sample t-test) و در هر جایی که لازم بود از آزمون کای-دو استفاده شد.

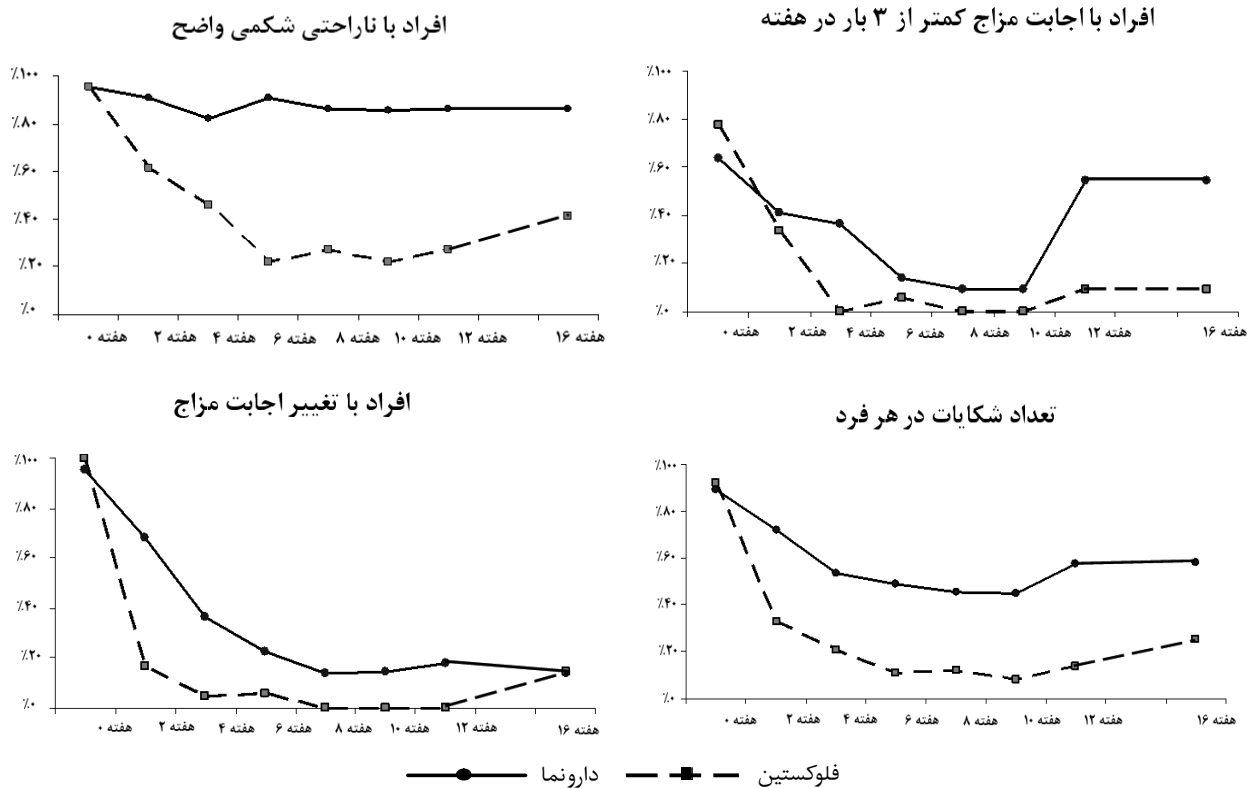
### یافته‌ها

۶۴ بیمار IBS با غلبه درد و یبوست به منظور ورود به طرح مورد ارزیابی قرار گرفتند. ۱۴ بیمار به دلیل فقدان معیارهای لازم، از طرح خارج شدند؛ ۲ بیمار شروع بیماریشان در سن بالای ۵۰ سال بود، ۲ بیمار باردار بودند، یک بیمار مشکوک به بیماری التهابی روده (IBD\*) بود، ۳ بیمار شکایت خاصی نداشتند، ۴ بیمار معتاد به تریاک بودند، ۳ بیمار افسردگی شدید ملانکولیک داشتند و یک بیمار مشکوک به سرطان بود. ۶ بیمار دیگر نیز، رضایتی برای انجام پروتکل مطالعه نداشتند. ۴۴ بیمار باقیمانده به طور تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. میانگین سن شرکت‌کنندگان  $34/9 \pm 10$  سال بود. ۱۷ مرد و ۲۷ زن در این طرح شرکت داشتند. توزیع سنی و جنسی در بین گروهها تفاوت محسوسی نداشت.

علائم اساسی بیماری نیز در بین دو گروه یکسان بود (جدول ۲). کل ۴۴ بیمار وارد شده در طرح، این مطالعه را تا پایان ادامه دادند. بنابراین، تعداد افراد تحت یک درمان خاص و هر پروتکل یکسان بود. در هفته ۴ پس از شروع درمان، شیوع ۵ علامت اصلی بیماری به طور واضحی در گروه دریافت‌کننده فلوکستین در مقابل گروه دارونما، کمتر

جدول ۲: مشخصات بیماران در شروع مطالعه

مشخصات بیماران	گروه دارونما	گروه فلوکستین	جمع
(SD) میانگین، (سال) سن	۳۲/۸ ± ۹/۵	۳۷ ± ۱۰/۳	۳۴/۹ ± ۱۰
زن / مرد	۱۱/۱۱	۶/۱۶	۱۷/۲۷
افراد با ناراحتی شکمی واضح	٪۹۵	٪۹۵	٪۹۵
افراد با احساس واضح نفخ	٪۹۵	٪۹۵	٪۹۵
افراد با قوام سفت مدفوع	٪۹۵	٪۹۱	٪۹۳
افراد با کمتر از ۳ بار دفع مدفوع در هفته	٪۶۴	٪۷۷	٪۷۰
افراد با تغییر اجابت مزاج	٪۹۵	٪۱۰۰	٪۹۸
تعداد علائم در هر فرد (SD) میانگین	۴/۴۶ ± ۰/۶۰	۴/۵۹ ± ۰/۶۷	۴/۵۲ ± ۰/۶۳



شکل ۱: علایم بیماران درمان شده با فلوکستین در برابر دارونما برای مدت ۱۲ هفته و پیگیری شده تا هفته ۱۶

شاهد و بیماران IBS با غلبه اسهال بالاتر بود. (۱۴)، همچنین، نشان داده شده که SSRIs می توانند زمان عبور غذا را در طول روده کاهش دهند. (۱۲)، بنابراین این خود عاملی و سوسه انگیز برای استفاده از SSRIs در IBS با غلبه یبوست است.

در این مطالعه، ما نشان دادیم که تجویز فلوکستین با دوز پایین به منظور کنترل علائم در IBS با غلبه یبوست مفید است. همان طور که در شکل ۱ مشاهده می کنید، بیشترین اثربخشی در ۴ تا ۶ هفته اول مشاهده شده است. علاوه بر این، این اثربخشی ۴ هفته پس از قطع فلوکستین هم ادامه یافت. نیمه عمر فلوکستین ۶-۴ روز است، اما متابولیت فعال آن نورفلوکستین، نیمه عمری تا ۱۵ روز دارد. (۱۵)، بنابراین سطوحی از فعالیت دارو در بدن بیمار برای یک مدت نسبتاً طولانی باقی می ماند. می توان نتیجه گرفت که دوزهای پایین تر فلوکستین ممکن است در بیماران IBS، حتی وقتی که علائم کنترل شد، باقی بمانند. توضیح محتمل دیگر برای اثر طول کشیده فلوکستین ممکن است این باشد که وقتی علائم کنترل می شود آستانه عود افزایش می یابد. البته هر دوی این توضیحات نیاز به تأیید توسط مطالعات با طراحی خوب دارد. ممکن است که درمان متناوب با

می کنند. مسهلها هم ممکن است موجب بهبود یبوست شوند اما هرگز در تخفیف درد شکمی مؤثر نبوده اند.

تجویز ضد افسردگیها در IBS یک امر شایع است، گرچه دلایل کافی در این زمینه در دسترس نیست. ضد افسردگیها می توانند علائم روحی روانی همراه با IBS به خصوص افسردگی و اضطراب را که می تواند علائم بیماران IBS را شدت بخشد، کاهش دهند. علاوه بر این، ضد افسردگیها تخفیف دهنده های مرکزی درد می باشند و شواهد مهمی از اختلالات دستگاه عصبی مرکزی در IBS وجود دارد. همچنین این داروها، اثرات موضعی بر روی دستگاه گوارش اعمال می کنند که ممکن است عملکرد حسی-حرکتی روده را بهبود بخشد. (۱۳ و ۱۲)

سروتونین (5-HT) ممکن است نقش مهمی در تنظیم حرکت کولونی در انسان ایفا کند، اگرچه هنوز به طور دقیق مشخص نشده است که تغییرات سیستم سروتونین کولون در پاتوفیزیولوژی IBS نقش دارد. در یک مطالعه بر روی نمونه های گرفته شده از مخاط کولون بیماران IBS، میانگین کلی غلظتهای سروتونین موکوسی به دست آمده از بیماران IBS با غلبه یبوست به طور واضحی نسبت به گروه

با این وجود، کوئیکن و همکاران مشاهده کردند که درد شکم در یک زیرگروه از این بیماران و تنها در بیماران فشار خونی، به طور واضحی به فلوکستین پاسخ داد. (۸)

عوارض ناخواسته در بیماران ما اندک بود و در گروه فلوکستین، شیوع بیشتری نداشت.

ترمور و ازوفازیت به ترتیب در ۴ و ۲ بیمار از گروه فلوکستین دیده شد. هر ۶ بیمار ۴ هفته پس از قطع هر گونه درمان خاصی بهبود یافتند. یک عارضه مهم فلوکستین خونریزی گوارشی است. (۱۹ و ۱۸)، خطر این عارضه، به خصوص موقعی که به همراه این دارو داروهای ضدالتهاپی غیراستروئیدی (\*\*NSAIDs) مصرف شود بالاتر می‌باشد. ما این عارضه را در میان بیمارانمان مشاهده نکردیم.

### نتیجه‌گیری

نتایج ما مؤید این مطلب است که فلوکستین یک درمان مؤثر و قابل تحمل برای بیماران IBS با غلبه درد و یبوست می‌باشد. اگرچه، هنوز نیاز است که مطالعات بیشتری با حجم نمونه بزرگتر و پیگیری طولانی مدت تر برای تأیید نتایج ما صورت گیرد.

### تقدیر و تشکر

این مطالعه توسط مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تصویب شد و مورد حمایت قرار گرفت.

\* Kuiken

\*\* Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

فلوکستین یک انتخاب معقول برای بهبود کیفیت زندگی در بیماران IBS با غلبه درد و یبوست باشد.

پاروکستین (Paroxetine)، SSRI، دیگر هم مورد مطالعه قرار گرفته است. در یک مطالعه انجام شده بر روی ۲۵۸ بیمار مبتلا به IBS شدید، تعداد روزهایی که بیمار درد شکم داشت، به طور واضحی در گروه درمان شده با پاروکستین کاهش یافته بود. (۱۶)، یک مطالعه بالینی کنترل شده با دارو نما هم نشان داد که پاروکستین در کنترل علائم بیماران IBS با غلبه درد و یبوست مفید است. (۱۷)

مکانیسم عملکرد SSRIs مشخص نیست. در یک مطالعه، بیماران غیرافسرده همانند بیماران افسرده از مزایای پاروکستین سود بردند؛ که این خود استدلالی بر ضد وجود اثرات ضدافسردگی این داروها به عنوان مکانیسم عمل آنها است. (۱۷)، در مطالعه دیگری توسط کوئیکن\* و همکاران، نشان داده شد که فلوکستین اثری بر روی حساسیت رکتومی در بیماران IBS ندارد، که این خود بر ضد وجود اثرات ضد درد احشایی این دارو است. (۸)، در این مطالعه، ۴۰ بیمار با IBS به طور تصادفی ۶ هفته دارو نما یا فلوکستین دریافت کردند. علائم و حساسیت رکتومی در پایان مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. هیچ گونه اثربخشی واضحی در گروه فلوکستین نسبت به دارو نما دیده نشد. کوئیکن و همکاران، تمام زیرگروههای IBS را وارد مطالعه خود کرده بودند و تنها ۱۱ بیمار از ۴۰ بیمار IBS با غلبه یبوست داشتند. به نظر می‌رسد که اثر مفید احتمالی فلوکستین بر روی زیرگروه با غلبه یبوست کمتر در این مطالعه در نظر گرفته شده و در نهایت تشخیص داده نشده است.

### References

1. Camilleri M. Review article: tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 277-89.
2. Muller-Lissner S, Holtmann G, Rueegg P *et al*. Tegaserod is effective in the initial and retreatment of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 11-20.
3. Myren J, Lovland B, Larssen SE *et al*. A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 835-43.
4. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120: 652-68.
5. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G *et al*. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
6. O'Malley PG, Jackson JL, Santoro J *et al*. Antidepressant therapy for unexplained symptoms and symptom syndromes. *J Fam Pract* 1999; 48: 980-90.
7. Gram L. Fluoxetine. *N Engl J Med* 1994; 331: 1354-61.
8. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckstaens 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: 219-28.
9. Camilleri M, Choi MG. Review article: irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 3-15.
10. Shahbazkhani B, Forootan M, Merat S *et al*. Coeliac disease presenting with symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 231-5.
11. Clouse RE, Lustman PJ, Geisman RA *et al*. Antidepressant therapy in 138 patients with irritable bowel syndrome: a five-year clinical experience. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 409-16.

12. 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.
13. Talley NJ. SSRIs in IBS: sensing a dash of disappointment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 155-9.
14. Miwa J, Echizen H, Matsueda K *et al.* Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea-predominant patients and subjects with normal bowel habits. *Digestion* 2001; 63: 188-94.
15. Hirsch M, Birnbaum RJ. Pharmacology and use of antidepressants. In: Rose BD, editor. UpToDate. UpToDate, Wellesley; MA: 2005.
16. Creed F, Fernandes L, Guthrie E *et al.* The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 303-17.
17. Tabas G, Beaves M, Wang J *et al.* Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 914-20.
18. Aranth J, Lindberg C. Bleeding, a side effect of fluoxetine. *Am J Psych* 1992; 149: 412.
19. Yaryura-Tobias JA, Kirschen H, Ninan P *et al.* Fluoxetine and bleeding in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psych* 1991; 148: 949.

## The Effect of Fluoxetine in Patients with Pain and Constipation Predominant Irritable Bowel Syndrome

### ABSTRACT

**Vahedi H**

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

**Merat Sh**

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

**Rashidioon A**

Tehran University of Medical Sciences

**Ghoddooi AR**

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

**Olfati G**

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

**Malekzadeh R**

Digestive Disease Research Center, Tehran University of Medical Sciences

**Corresponding Author:**

Reza Malekzadeh M.D., Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Kargar-e-Shomali Ave., Tehran, Iran.

TeleFax: +98 21 88012992

E-mail: malek@ams.ac.ir

**Background:** Irritable bowel syndrome (IBS) is the most common disorder diagnosed by gastroenterologists seen in about 40-50% of patients seeking care from a specialist. IBS has been treated with selective serotonin reuptake inhibitors, but there is not enough evidence from controlled trials for their effectiveness.

**Materials and Methods:** The aim of the study was to compare the effects of fluoxetine and placebo in the treatment of pain and constipation-predominant IBS in a double-blind randomized controlled trial.

Forty four cases meeting Rome II criteria for IBS with predominance of pain and constipation were included in this study. Organic causes were ruled out by detailed history, physical examination, laboratory tests, and colonoscopy. Participants were then randomly assigned to receive either fluoxetine or placebo for 12 weeks. Subjects were followed using a simple symptom score system during treatment and four weeks after termination of treatment.

**Results:** Fluoxetine was significantly more effective than placebo in decreasing abdominal discomfort, relieving feeling and sense of bloating, increasing frequency of bowel movements and decreasing consistency of stool. The total symptom score decreased from 10.7 to 2.8 in the fluoxetine group vs. 10.5 to 6.7 in controls ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Fluoxetine is an effective and well-tolerated short-term treatment for pain and constipation-predominant IBS. *Govaresh/* Vol. 9, No. 4, Winter 2004; 226-231

**Keywords:** Intestinal disorders, Motility and nerve-gut interactions, Irritable bowel syndrom, Fluoxetine