

## سندروم روده تحریک پذیر

سندروم روده تحریک پذیر (IBS)<sup>۱</sup> یک سندروم گوارشی بوده که مشخصه آن درد مزمن شکمی و تغییر در عادات روده‌ای در غیاب علل ارگانیکی می‌باشد و در بین اختلالات گوارشی، از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار است.

### **اپیدمیولوژی**

طبق مطالعات انجام شده در شمال آمریکا و اروپا، شیوع IBS حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد گزارش شده‌است، اگرچه تفاوت‌های زیادی در شیوع آن بین کشورهای مختلف وجود دارد. IBS در هر سنی بروز می‌کند ولی شیوع آن در خانم‌ها و جمعیت جوان بیشتر می‌باشد.

### **پاتوفیزیولوژی**

گرچه پاتوفیزیولوژی دقیق IBS هنوز کامل شناخته شده نمی‌باشد ولی یک سری تغییرات سوماتوویسرال و اختلال عملکرد موتور روده را دربروز آن دخیل می‌دانند. ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی در پردازش سیگنال‌های آوران در مسیرهای خاص عصبی و ایجاد ازدیاد حساسیت احشایی که یک پدیده نوروانتریک مستقل از اختلالات موتیلیته و سایکولوژیک می‌باشد را به عنوان پاتوفیزیولوژیک بیماری مطرح کردند فاکتورهای شناخته شده در بروز این تغییرات شامل: ژنتیک، التهاب، عفونت کولون، فاکتورهای موتیلیته، تحریک مکانیکی اعصاب موضعی، استرس و دیگر فاکتورهای سایکولوژیک می‌باشند.

## گیرنده‌های سروتونینی

درصد قابل توجهی از ۵- هیدروکسی تریپتامین (سروتونین، 5HT) در سیستم عصبی روده‌ای مستقر می‌باشند که به دو صورت سروتونین نوع ۳ (HT3) و سروتونین نوع ۴ (HT4) بوده و مسئول ترشح، حساس سازی و موتیلیته در روده می‌باشند. طبق مطالعات انجام شده سطح ۵-HT پس از غذا در افراد مبتلا به IBS با غلبه اسهال بیش از سایرین می‌باشد، در نتیجه بخش قابل توجهی از تحقیقات نوین دارویی بر روی آگونیست، و ر

## تظاهرات بالینی

سندروم روده تحریک پذیر به دو صورت با علائم غالب اسهال و یبوست می‌باشد و می‌تواند با تظاهراتی چون درد نواحی تحتانی شکم، اختلال در دفع و یبوست، اسهال (یا الگوی متناوبی از هر دو) و نفخ در غیاب فاکتورهای ساختاری یا بیوشیمیایی توجیه کننده علائم، همراه باشد (جدول ۱۰). از آنجایی که IBS می‌تواند با علائم و نشانه‌های مختلفی همراه باشد و معیار مانینگ<sup>۱</sup> که اولین بار در سال ۱۹۷۸ پیشنهاد شده و معیار رم<sup>۲</sup> که در سال ۱۹۹۹ مطرح و در سال ۲۰۰۶ بازنگری شد، می‌تواند در بیمار با شک به IBS به تشخیص بیماری کمک کنند. جدول ۱۱- علائم IBS را در هر دو معیار تشخیصی نشان می‌دهد.

از پروسه‌هایی چون سیگموئیدوسکوپ یا کولونوسکوپ و آزمایشاتی چون بررسی خون مخفی، تخم وانگل در مدفوع، شمارش کامل گلبولهای خونی (ESR و CBC) و الکترولیت‌های سرم می‌توان در تشخیص کمک گرفت. در صورتی که یافته‌های بدست آمده از ارزیابی‌های بالا در رسیدن به تشخیص IBS کمک نکنند، بررسی‌های رادیوگرافیک مثل CT-scan یا انمای باریم یا باریم خوراکی ممکن است ضرورت پیدا کند.

---

1. Manning Criteria

2 . Rome criteria

جدول ۱۰: تظاهرات بالینی IBS

علائم و نشانه‌ها
<ul style="list-style-type: none"> <li>• درد نواحی تحتانی شکم</li> <li>• نفخ و انبساط شکمی</li> <li>• علائم اسهال بیش از ۳ بار دفع در روز</li> <li>• احساس نیاز شبیه به دفع</li> <li>• دفع موکوس</li> <li>• علائم یبوست، کمتر از ۳ بار دفع در هفته، فشارهنگام دفع و تخلیه ناکافی</li> <li>• علائم سایکولوژیک مانند افسردگی و اضطراب</li> </ul>
علائم غیر گوارشی
<ul style="list-style-type: none"> <li>• علائم ادراری</li> <li>• خستگی</li> <li>• مقاربت دردناک<sup>۱</sup></li> </ul>
دیگر علائم همراه
<ul style="list-style-type: none"> <li>• فیبروز میالژی</li> <li>• سوء هاضمه عملکردی</li> <li>• سندروم خستگی مزمن</li> </ul>
کاهش کیفیت زندگی

جدول ۱۱: معیارهای تشخیص سندروم روده تحریک پذیر

<ul style="list-style-type: none"> <li>• معیار مانینگ<sup>۲</sup></li> </ul> <p>درد شکمی مزمن یا عود کننده حداقل به مدت ۶ ماه به همراه دو یا چند مورد از موارد زیر:</p> <p>درد شکمی که با دفع بهبود یابد</p> <p>درد شکمی همراه با دفع مکرر مدفوع</p> <p>درد شکمی همراه با مدفوع شل</p> <p>انبساط شکم</p> <p>دفع موکوس</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• معیارهای رم III</li> </ul> <p>درد یا ناراحتی شکمی عود کننده حداقل ۳ روز در ماه، طی ۳ ماه گذشته به همراه دو یا چند مورد از موارد زیر:</p> <p>بهبود درد به دنبال دفع</p> <p>شروع آن همراه با تغییر در دفعات دفع باشد.</p> <p>شروع آن همراه با تغییر در شکل ظاهری مدفوع باشد.</p>

1. dyspareunia

2. manning

## درمان IBS

### رویکرد کلی درمان

رویکرد درمان در IBS با توجه به علائم غالب و شدت آن‌ها متفاوت می‌باشد (شکل ۳). بیماری با شدت و دفعات عود کم‌تر می‌توان با اعمال محدودیت‌های غذایی، رژیم غذایی پرفیبر و در صورت لزوم اضافه کردن ملین‌های حجم‌دهنده، کنترل کرد. در موارد شدیدتر بیماری ممکن است از ترکیبات مختلف ضداسپاسم یا ضداسهال مانند لوپرامید نیز استفاده شود. اخیراً موارد شدید بیماری با تجویز داروهای مؤثر بر اختلالات زمینه‌ای نوروهورمونات مانند آگونیست 5HT<sub>3</sub> مانند آلوسترون کنترل می‌کنند.

### رژیم غذایی و پروبیوتیک

عدم تحمل غذایی ممکن است علائمی شبیه به علائم IBS ایجاد نماید. به عنوان مثال بیماران مبتلا به عدم تحمل لاکتوز از عوارضی مانند درد، نفخ و اسهال پس از مصرف محصولات حاوی شیر رنج می‌برند. لذا با بررسی رژیم غذایی در بیماران مبتلا به IBS و پرهیز از غذاهایی که سبب بروز علامت در این بیماران می‌گردد می‌توان از بروز عوارض ناشی از عدم تحمل غذا جلوگیری کرد.

رژیم‌های غذایی فاقد گلوتن با حذف گلوتن گندم و جو و طیف گسترده‌ای از غذاهای فرآوری شده را شامل می‌شود.

رژیم فود مپ با حذف کربوهیدرات با زنجیره کوتاه مانند به الیگوساکاریدهای تخمیر پذیر، دی‌ساکاریدها، مونوساکاریدها، به دلیل جذب نامناسب در بیماران IBS سبب ایجاد گاز می‌شود.

در گایدلاین‌های اخیر به استفاده از رژیم<sup>1</sup> LOW-FODMAP و فاقد گلوتن اشاره شد اما اثرات دقیق آن هنوز تحت بررسی بیشتر قرار دارد. علاوه بر این گایدلاین‌های اخیر علی‌رغم وجود اثرات ضدنفخ توسط پروبیوتیک‌ها، استفاده این دسته دارویی را در بیماران IBS مستلزم تحقیقات بیشتر می‌داند. به طور واضح بیماران مبتلا به بیماران به IBS با ارجحیت (IBS-C) از دریافت رژیم غذایی با فیبر بالا سود می‌برند اما مصرف زیاد فیبرهای نامحلول مانند سبوس سبب تشدید نفخ و درد شکم می‌شود. رژیم غذایی در بیماران IBS شامل: توصیه به یادداشت کردن وعده‌های به منظور ارزیابی و تشخیص عدم تحمل غذا، استفاده از رژیم فاقد گلوتن و LOW-FODMAP، گاهی استفاده از پروبیوتیک و در صورت بروز IBS-C استفاده از فیبر محلول مانند پلیسیوم به منظور کاهش درد و تولید گاز شکمی می‌باشد.

### دارو درمانی IBS-C<sup>2</sup>

در بیماران IBS-C که رژیم غذایی شامل فیبر محلول سبب بهبود نگردیده، استفاده از ملین‌ها می‌تواند سبب بهبود علائم بیمار شود. این ملین‌ها می‌تواند شامل پلی‌اتیلن گلايگول، سنا، لاکتوز، شیرمنیزیوم، باشد. این رژیم‌های درمانی معمولاً به خوبی تحمل می‌شوند و به ندرت عوارضی از جمله درد و نفخ را به همراه دارند. از دیگر عوارض جانبی مسهل‌ها می‌توان به ایجاد اسهال، ایجاد تغییر در طعم دهان و افزایش سطوح منیزیم اشاره کرد. به صورت کلی این نوع رژیم درمانی سبب بهبود یبوست می‌گردد اما بر سایر علائم از جمله درد شکمی تأثیر ندارد بنابراین بسیاری از بیماران نیاز به رژیم‌های متنوع دارویی دارند.

---

1. Fermentable Oligosaccharide, Disaccharide, Monosaccharide, and polyols (FODMAP)  
2. Constipation Predominant IBS

## تگاسرود<sup>۱</sup>

با تحریک رسپتور 5-HT<sub>4</sub> سبب تسریع انتقال محتویات روده بزرگ می‌شود. در ابتدا این دارو در ایالت متحده آمریکا برای خانم‌هایی که حداقل به مدت ۳ ماه مبتلا به IBS-C بودند تأیید شد. علی‌رغم اثرات مثبت این دارو در درمان، مطالعات بعد از ورود دارو به بازار دارو از بروز علائمی از جمله سکته مغزی، حمله قلبی و آنژین ناپایدار می‌شود. در نهایت آپریل ۲۰۰۸ تولید این دارو متوقف شد.

## لوبی پروستون<sup>۲</sup>

لوبی پروستون یک فعال کننده کانال کلر دستگاه گوارش می‌باشد که سبب افزایش ترشحات روده می‌گردد و توسط سازمان غذا و دارو آمریکا به عنوان ملین در خانم‌های بالای ۱۸ سال استفاده می‌شود.

این دارو سبب افزایش زمان انتقال محتویات روده بزرگ و کوچک و کاهش سرعت تخلیه معده می‌شود.

دوز این دارو برای بیماران مبتلا به IBS-C، ۸ میلی گرم دوبار در روز همراه با آب و غذا می‌باشد، از دوزهای پایین تر این دارو برای درمان یبوست ایدیوپاتیک مزمن استفاده می‌شود.

تنها منع مصرف مطلق استفاده از لوبی پروستون انسداد دستگاه گوارش است. تحلیل دو کارآزمایی اخیر بالینی نشان داد لوبی پروستون در مقایسه پلاسبو سبب بهبود یبوست بیماران IBS-C می‌شود و همچنین در این کارآزمایی بیماران عوارض از جمله تهوع و استفراغ نشان دادند که با استفاده دارو بعد از غذا بهبود می‌یافت.

به دلیل عوارض تراژئون این دارو در حیوانات استفاده در خانم‌های باردار ممنوع می‌باشد و قبل از دریافت در او توصیه به انجام تست بارداری می‌شود و همچنین در طی دریافت دارو بیماران می‌باید از روش‌های جلوگیری از

---

1. Tegaserod (Zelnorm)

2 . Lubiprostone (Amitiza)

بارداری استفاده کنند. لوبی پروستون نسبت به سایر ملین‌ها گران‌تر است و به برای بیماران مقاوم به درمان استفاده می‌شود.

## لیناکلوتاید<sup>۱</sup>، پلکاناتاید<sup>۲</sup>

لیناکلوتاید (لینزس) و پلکاناتاید یک اگونیست گوانیل سیکلار - (GC-C) می‌باشد. این دارو همراه با متابولیت فعال آن به گیرنده‌های GC-C متصل می‌شوند و به صورت موضعی در سطح مجرای اپی‌تلیوم روده اثر می‌کند و سبب افزایش مونوفسفات گوانوزین حلقوی درون سلولی و خارج سلولی (cGMP) می‌شود. و در نتیجه سبب تحریک ترشح کلرید و بی‌کربنات داخل لومن روده، افزایش فعالیت دستگاه گوارش و کاهش پاسخ به درد می‌شود. استفاده از این دارو توسط بررسی نتایج دو کارآزمایی بالینی دوسویه کور که در آن لینا کلوتاید سبب کاهش اندک اما معنی‌دار درد شکم، نفخ و یبوست مورد تأیید قرار گرفت.

پلکاناتاید با دوز ۳ میلی گرم روزانه بدون توجه به غذا تجویز می‌شود.

لیناکلوتاید با دوز ۲۹۰ میلی گرم نیم ساعت قبل از صبحانه برای خانم‌ها و آقایان بیشتر از ۱۸ سال مورد استفاده قرار می‌گیرد.

استفاده از هردو داروی فوق در اطفال زیر ۶ سال و افراد مبتلا به انسداد دستگاه گوارش ممنوع است در اطفال بین ۶-۱۷ سال به دلیل مرگ و میر ناشی از دهیدراتاسیون در موش‌های جوان‌تر توصیه نمی‌شود.

به دلیل اثر موضعی این دارو احتمال بروز تداخلات دارویی بعید است و شایع‌ترین عارضه جانبی آن اسهال، درد شکم و نفخ است.

---

1. Linaclotide (Liness)

2. Plecanatide (Trulance)

## دارو درمانی IBS باغلبه دردونفخ<sup>۱</sup>

### ضداسپاسم

داروهایی که معمولاً خاصیت شل کردن عضلات صاف را توسط مسیرهای آنتی کولینرژیک دارند مدتهاست در درمان IBS استفاده می‌شود.

در ایالات متحده، معمولاً دو داروی ضداسپاسم هیوسین و دی‌سیکلومین که دارای خواص آنتی کولینرژیک قابل توجهی هستند تجویز می‌شوند. به‌طور کلی در بررسی‌های سیستماتیک دریافتند که، داروهای شل کننده‌های عضلات صاف نسبت به دارونما در بهبود دردشکم مؤثر بودند اما در بهبود علائم IBS بیمار تأثیر زیادی مشاهده نشد. نتایج مطالعات با این دسته دارویی ضدونقیض بوده و نیاز به بررسی‌های بیشتری وجود دارد اما گایدلاین‌های اخیر به استفاده از ضداسپاسم‌ها به‌عنوان خطوط درمانی درد و نفخ در بیماران IBS اشاره کرده‌اند.

برخی از پزشکان مصرف در صورت نیاز این دارو را به جای مصرف مداوم تجویز می‌کنند.

از کپسول‌های روغن نعناع هم به دلیل اثر شل کنندگی عضلات صاف برای درمان درداسپاسم در بیماران IBS استفاده می‌شود.

### ضدافسردگی‌ها

گایدلاین‌های جدید درمانی استفاده از ضدافسردگی‌های ۳ حلقه‌ای (TCA) و مهار کننده‌های باز جذب سروتونین (SSRIs) را به‌عنوان درمان دردهای شدید و مداوم توصیه نموده‌اند.



اثرات ضددردی این عوامل کاملاً شناخته شده است و همین امر نیز سبب استفاده از این عوامل با مکانیسم مشابهی در درد و نفخ همراه با IBS می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان دادند که TCA با دوز پایین ( به‌عنوان مثال آمی‌تریپتیلین با دوز ۱۰-۲۵ میلی گرم شب‌ها) سبب بهبود درد و اسهال بیماران مبتلا به IBS می‌شود. واضح است که آمین‌های نوع دوم (نورتریپتیلین و دزیپرامین) به علت بروز عوارض آنتی‌کولینرژیک کمتر نسبت به آمین نوع سوم (آمی‌تریپتیلین و ایمی‌پرامین) بهتر تحمل می‌شود.

نتایج مطالعات استفاده از SSRI ضدونقیض است و به مطالعات بیشتر نیاز است اما استفاده از این دسته دارویی در IBS با غلبه درد و نفخ توسط گایدلاین‌ها توصیه می‌شود. در مطالعات اخیر دولکستین نیز سبب بهبود درد و اسهال بیماران می‌شود. به‌صورت کلی انتخاب اصلی از بین داروهای ضداسهال نورتریپتیلین با دوز ۱۰ میلی گرم از زمان شروع علائم است.

## **IBS با غلبه اسهال IBS-D<sup>1</sup>**

### **داروهای استاندارد ضد اسهال**

سرعت انتقال محتویات روده کوچک و کلون در بیماران IBS افزایش می‌یابد، بنابراین، داروهایی که سبب کند شدن این روند می‌شوند در تسکین اسهال مؤثر است. لوپرامید، یک آگونیست اپیوئیدی با نفوذ کم به سیستم عصبی مرکزی است و درمان ارجح برای IBS-D است. مشابه داروهای ضداسپاسم استفاده از این دارو نیز در صورت نیاز ارجح است. استفاده از دوز پیشگیری کننده دارو قبل از قرار گرفتن در مواقع اضطراری برای بیماران IBS-D کمک کننده است. دیفنوکسیلات با آتروپین به دلیل بروز عوارض آنتی‌کولینرژیک به طور کلی به عنوان خط دوم درمان در نظر گرفته می‌شود.

---

1. Diarrhea Predominant IBS

استفاده از کلستیرامین به عنوان خط آخر درمان در افراد مبتلا به اسهال مقاوم استفاده می‌شود. البته استفاده از این دارو به دلیل طعم بد و تداخلات دارویی زیاد محدود شده است.

## آلوسترون<sup>۱</sup>

آلوسترون یک آنتاگونیست گیرنده بسیار قوی 5-HT<sub>3</sub> است که زمان حمل در کلون کاهش می‌دهد، سرعت جذب سدیم داخل روده را افزایش می‌دهد. و ترشحات روده کوچک را کاهش می‌دهد. یبوست شایع‌ترین عارضه جانبی این دارو است و تقریباً در ۳۰٪ جامعه تحت دریافت آلوسترون دیده می‌شود در بررسی‌های پست مارکت سبب انسداد روده و کولیت ایسکمیک شده است. این دارو در سال ۲۰۰۰ از بازار دارویی جمع‌آوری شد و در سال ۲۰۰۲ با شرایط محدود برای استفاده مجدد، به بازار عرضه گردید. دوز این دارو ۰/۵ میلی گرم روزی دو بار برای مدت ۴ هفته می‌باشد و در صورت تحمل پس از ۱ ماه می‌توان آن را به ۱ میلی گرم دوبار در روز افزایش داد.

بیماران دریافت کننده آلسترون نباید سابقه یبوست، انسداد روده یا کولیت ایسکمیک، IBD و اختلالات انعقادی داشته باشند. در صورت بروز یبوست، تشدید درد شکمی، اسهال خونی و یا خون در مدفوع سریعاً باید دارو قطع گردد.

## درمان‌های نوین IBS

در سال ۲۰۱۵، سازمان غذا و دارو آمریکا دو داروی ریفاکسیمین و الوکسادولین را برای درمان IBS تصویب کرد. داروی ریفاکسیمین آدرگذاشته برای درمان اسهال مسافرتی استفاده می‌شد. به دلیل وجود تئوری دال بر احتمال وجود عفونت دستگاه گوارش و بروز علائم IBS از آنتی‌بیوتیک‌هایی که جذب موضعی ندارند مانند ریفاکسیمین استفاده می‌شود. در مطالعات مشاهده شد ریفاکسیمین با دوز ۵۵۰ میلی گرم ۳ بار در روز برای مدت ۱۴ روز سبب

---

1. Alosetron (Lotronex)

2. Rifaximin

بهبود علائم کلی بیماران مبتلا به IBS در مقایسه با پلاسبو می‌گردد. شایع‌ترین عارضه دارویی ریفاکسیمین تهوع و افزایش سطح آنزیم کبدی ALT است از این‌رو این دارو در بیماران کبدی با احتیاط مصرف می‌شود.

الوکسادولین یک آگونیست گیرنده  $\mu$  اپیوئیدی است آنتاگونیست گیرنده  $\delta$  اپیوئیدی است و از این طریق سبب کاهش درد و اسهال بیماران می‌گردد. دوز این دارو ۱۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز همراه با غذاست. در موارد عدم تحمل، نداشتن کیسه صفرا و نارسایی متوسط و خفیف کبدی می‌توان از دوز ۷۵ میلی‌گرم دوبار در روز استفاده نمود. استفاده از این دارو سبب کاهش درد، افزایش قوام مدفوع می‌شود. شایع‌ترین عوارض جانبی الوکسادولین یبوست، تهوع و درد شکمی است و پرخطرترین عارضه این دارو اسپاسم اسفنگترادی و ایجاد پانکراتیت است.

از این دارو در انسداد مجرای صفراوی، پانکراتیت، اختلال شدید کبدی یا یبوست شدید و الکسیم‌ها استفاده نمی‌شود.

در موارد مزمن نباید از آلوسترون یا لوپرامید در ترکیب با الکسادولین استفاده کرد، همچنین ادغام آنتی‌کولینرژیک‌ها یا اپیوئیدها با آلوسترون به دلیل ایجاد یبوست منع شده است.



