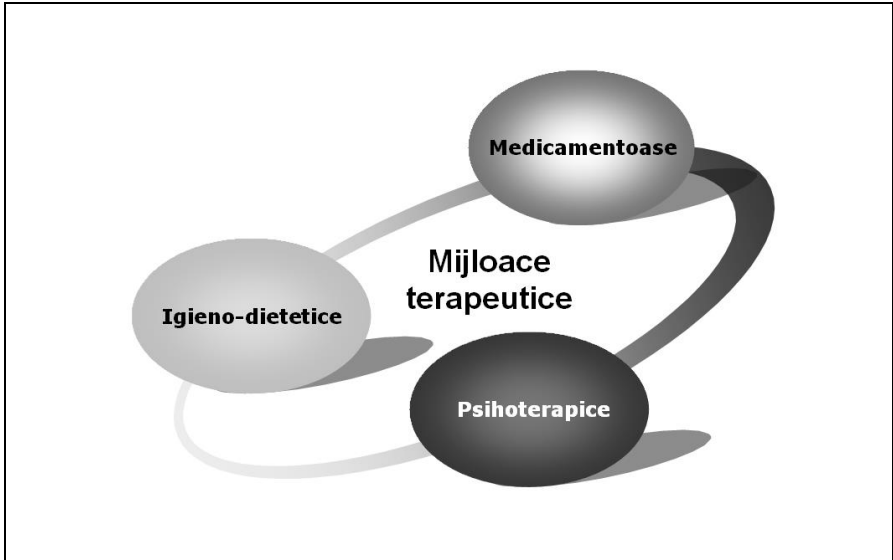


## Sindromul de intestin iritabil

# Tratament



*Fig. 1: Arsenalul terapeutic în sindromul de intestin iritabil*

Tratamentul are eficiență limitată și cuprinde mai multe mijloace terapeutice: măsuri generale, regim alimentar, tratament medicamentos, tratament psihiatric sau psihoterapeutic, tratament balnear, tratamente alternative.

## **Tratamentul igieno-dietetic**

Tratamentul igieno-dietetic reprezintă un element important al măsurilor de combatere a bolii, schimbarea stilului de viață și a modului de alimentație fiind suficiente în formele ușoare de boală.

### **Măsurile generale**

- Evitarea suprasolicităților profesionale și respectarea unui orar echilibrat de muncă;
- Realizarea unui echilibru între perioadele de muncă și odihnă;
- Integrare familială, socială și profesională a bolnavului;
- Stabilirea unei puternice relații medic-pacient.
- Asigurarea clară a pacientului că nu suferă de cancer, având în vedere că majoritatea bolnavilor prezintă cancerofobie.



**DE RETINUT!**

Deseori, cel mai bun tratament este un terapeut cu tact și răbdare care poate identifica atât simptomele, cât și temerile bolnavului, care îi poate explica în ce constă boala și nu în ultimul rând, care îi poate tempera solicitările de noi investigații diagnostice sau mijloace terapeutice, invazive sau nu, utile sau nu.

## Daniel Țuculanu: Principii de tratament

---

- Informarea pacientului că deși suferă de o boală cronică, ea nu se va complica în timp cu alte suferințe de natură inflamatorie sau malignă.
- Creerea cadrului instituțional și participarea bolnavilor la grupe de discuții pe tema colonului iritabil.



## DE RETINUT!

Neîncrederea pacienților în mijloacele terapeutice recomandate de medic precum și în benignitatea afecțiunii trebuie combătută prin elaborarea unor materiale de educație sanitară.

Foarte utilă este punerea bolnavului în legătură cu alți pacienți care au învățat să-și controleze boala sau la care tratamentul a dat rezultate bune.

## **Regimul alimentar**

Tratamentul dietetic al sindromului de intestin iritabil se bazează pe următoarele principii:

- Adoptarea unei diete sănătoase care să prevină apariția altor boli;
- Respectarea normele de cruțare termică, osmolară, chimică și mecanică a tubului digestiv;
- Identificarea și evitarea alimentelor pe care fiecare pacient nu le tolerează;



## DE REȚINUT!

Trebuie precizat că pacienții au atât intoleranțe alimentare comune, dar și unele neobișnuite, motiv pentru care este important ca regimul alimentar să fie strict individualizat;

- Deoarece mulți pacienți prezintă intoleranță la lactoză, se recomandă excluderea laptelui din alimentație (precum și a produselor lactate care mai conțin zer);
- Regimul alimentar trebuie adaptat modificărilor de tranzit pe care pacientul le prezintă la un moment dat;
- În perioadele cu diaree se prescrie un regim alimentar care să contribuie la scăderea numărului și creșterea consistenței scaunelor;



## DE REȚINUT!

Medicul curant trebuie să dețină suficiente cunoștințe de nutriție și să aibă o atitudine binevoitoare pentru a face față la întrebările frecvente ale pacienților despre alimentele cele mai potrivite pentru un regim cât mai eficient.



## DE REȚINUT!

Pentru a nu provoca neîncrederea bolnavului în medic și regim, el trebuie prevenit că de-a lungul evoluției bolii recomandările dietetice se pot schimba în funcție de tranzitul intestinal.

- În perioadele cu constipație, se vor recomanda alimente bogate în fibre alimentare, aproximativ 30-40 g/zi. Fibrele alimentare sunt ieftine și au efecte secundare nesemnificative (rareori balonări sau dureri abdominale);
- În cazul în care bolnavii prezintă balonare, se vor exclude fructele și legumele care favorizează fermentația intestinală: ceapa, fasolea, mazărea, linteaa, țelina, morcovii, prunele, caisele, strugurii;



## DE REȚINUT!

Respectarea cantității zilnice de fibre din rația alimentară pune deseori la încercare voința și disciplina bolnavului, dar are și un efect placebo important și totodată contribuie la credința pacientului că face tot ce trebuie pentru tratamentul bolii.

## Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:

---

- Deși nu există o legătură cauzală între tutun și colonul iritabil, pacienții vor fi sfătuiți să renunțe la fumat;
- Cafeaua poate fi permisă în cantități moderate, cu condiția să nu accentueze insomnia ori starea de neliniște și iritabilitate a bolnavului;
- Alcoolul poate fi permis în cantități mici, dar vor fi evitate anumite produse netolerate de pacienți (bere, lichior, vermouth, etc.). Vinul și berea nu se consumă în perioadele cu diaree.



## DE REȚINUT!

Cafeaua în cantități rezonabile este recomandată mai ales în perioadele cu constipație deoarece, alături de alte măsuri, poate contribui la ameliorarea tranzitului intestinal.

## Tratamentul farmacologic

Deoarece în sindromul de intestin iritabil s-au identificat mai multe verigi patogenice (unele insuficient elucidate), de-a lungul timpului au fost încercate numeroase medicamente, dar efectul lor nu a fost pe deplin satisfăcător, astfel încât pentru moment nu există un medicament ideal.

## Daniel Țuculanu: Principii de tratament

---

Deoarece cauzele sunt insuficient precizate, deocamdată colonul iritabil nu beneficiază de tratament etiologic, în schimb se cunosc numeroase medicamente care se adresează diverselor verigi patogenice (Tab. I). Tratamentul patogenic permite totodată ameliorarea sau chiar dispariția simptomelor bolnavului.

*Tab. I: Principalele medicamente utilizate în intestinul iritabil*

Simptom	Clase de medicamente
<b>Durere abdominală</b>	Anticolinergice
	Miorelaxante musculotrope
	Antagoniști de calciu
	Agoniști opiacei
	Antiserotoninergice
	Antidepresive
<b>Constipație</b>	Laxative
	Derivați de prostaglandine
	Prokinetice
<b>Diaree</b>	Agoniști opiacei
	Diosmectită
	Chelatori de acizi biliari
<b>Balonare</b>	Cărbune
	Dimeticon
	Simeticon



## DE REȚINUT!

Având în vedere tipul de personalitate și sugestibilitatea pacienților, este posibil ca medicația administrată să aibă efect favorabil chiar dacă nu combate diverșii factori patogenici (50-80% din rezultatele terapeutice se pot datora efectului placebo).

Ținând seama de aceste aspecte, în cazurile mai dificile se recomandă schimbări repetate ale preparatelor medicamentoase și utilizarea unor produse nou introduse pe piață până la găsirea unui preparat în care bolnavul să aibă încredere.

### **Anticolinergicele**

Acetilcolina este cel mai puternic prokinetic al tubului digestiv\*, astfel încât antagoniștii colinergici care acționează prin blocarea receptorilor colinergici de pe membrana celulară au efect antispastic la nivelor mai multor organe, inclusiv la nivelul tractului gastro-intestinal unde scad forța contracției musculare și reduc peristaltica digestivă astfel încât sunt recomandate în tratamentul durerilor provocate de spasmele intestinale.

---

\* – *agoniștii colinergici* (betacholină, betanechol), ar putea fi utilizați ca agenți prokinetici puternici precum și pentru creșterea tonusului sfincterelor digestive dar folosirea lor în practica uzuală este limitată din cauza reacțiilor adverse importante.



În funcție de tipul de receptori blocați și locul de acțiune, anticolinergicele sunt neselective și respectiv selective.

Efectele secundare se corelează cu doza și tipul medicamentului, fiind mai rare și de intensitate mai redusă în cazul anticolinergicilor selective.

Efectele secundare sunt reprezentate de uscăciunea gurii, scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior, întârzierea evacuării gastrice, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, retenția de urină, tulburările de vedere prin dificultăți de acomodare la distanță (important la șoferi!).

## **Anticolinergicele neselective**

Anticolinergicele neselective sunt substanțe vagolitice care blochează receptorii colinergici de la nivelul tubului digestiv având efect antispastic și antisecretor. Efectul antispastic se datorează atât acțiunii parasimpaticolitice a medicamentelor cât și a celei ganglioplegice.

Ca anticolinergice neselective se pot utiliza în administrare orală următoarele medicamente:

- butilscolopamina (Buscopan<sup>®</sup>, Buscorem<sup>®</sup>, Buscovital<sup>®</sup>, Farcorelaxim<sup>®</sup>, Scobunord<sup>®</sup>, Scobusol<sup>®</sup>, Scobutil<sup>®</sup>, Scopantil<sup>®</sup>, Uscosin<sup>®</sup>), în doze de  $3-4 \times 10-20$  mg/zi;
- oxifenoniu (Oxifenoniu<sup>®</sup>),  $3-4 \times 5$  mg/zi;
- propantelina (Propantelina<sup>®</sup>)  $3-4 \times 15-30$  mg/zi;
- extractul de alcaloizi totali din rădăcina de beladonă (Foladonul<sup>®</sup>)  $3 \times 0,25$  mg/zi.

În mod excepțional în caz de urgență (crampe intestinale intense), se poate recurge la administrarea parenterală (subcutanată, intramusculară sau intravenoasă) utilizându-se următoarele preparate:

- atropină sulfurică (Atropină<sup>®</sup>) pe cale subcutanată  $1 \times 1$  mg/zi;

---

## Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:

---

- butilscolamina ((Scobutil<sup>®</sup>) pe cale intramusculară sau intravenoasă) 1-3 × 10 mg /zi.

### Anticolinergicele selective

Anticolinergicele selective în doze uzuale au afinitate mai mare pentru receptorii colinergici muscarinici, asigurând un efect oarecum selectiv:

- antisecretor gastric prin blocarea receptorilor colinergici de tip muscarinic M<sub>2</sub> (pirenzepina–Gastrozepin<sup>®</sup>, telenzepina) de pe membrana celulei parietale gastrice fără să afecteze, în dozele terapeutice, motilitatea gastrică și esofagiană;
- antispastic prin blocarea receptorilor colinergici de tip muscarinic M<sub>3</sub>,

Antagoniștii colinergici selectivi M<sub>3</sub> sunt substanțe relativ recent introduse în practica medicală, indicate doar în perioadele dureroase în administrare orală în formele clinice în care predomină durerea sau asocierea durere-constipație. Din această categorie fac parte:

- ◆ bromura de otiloniu (Spasmomen<sup>®</sup>) 2-3 × 40 mg/zi;
- ◆ cimetropium.

Deși considerate selective, anticolinergicele M<sub>3</sub> pot avea aceleași efecte adverse ca și anticolinergicele clasice dacă se administrează în doze mai mari sau la persoane predispuse.

### Miorelaxantele musculotrope

Antispasticele musculotrope sunt medicamente care acționează la nivel periferic pe efectorul muscular. Datorită efectului miorelaxant ele se folosesc în intestinul iritabil în scop patogenic pentru inhibarea contractilității musculaturii netede intestinale și simptomatic pentru combaterea durerii.



## DE REȚINUT!

Dacă pacienții cu intestin iritabil prezintă ca patologie asociată hipertrofie prostatică, retenție acută sau cronică de urină, glaucom cu unghi închis, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, bloc atrio-ventricular, bronhopneumopatie cronică obstructivă, boală de reflux gastro-esofagian cu sau fără esofagită, anticolinergicele, fie selective ori neselective trebuie înlocuite cu trimebutină (Colospasmin®).



## DE REȚINUT!

Deoarece anticolinergicele determină tulburări vizuale (de acomodare la distanță), trimebutina este, de asemenea, preferată la șoferi, la cei care mănuiesc diverse mașini-unelte sau cei care desfășoară activități de mare finețe (ceasornicari, bijutieri etc.).

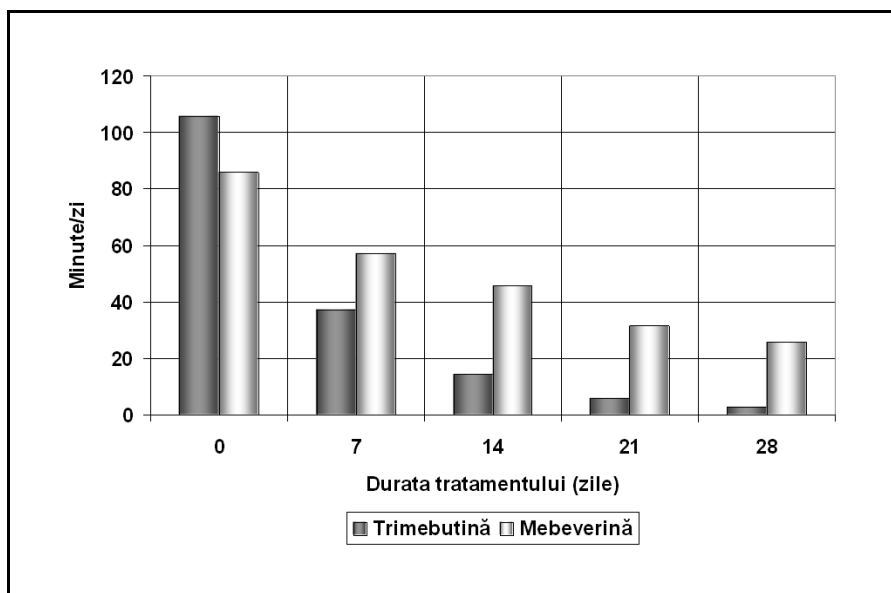
În funcție de gradul de selectivitate, există mai multe substanțe folosite:

- papaverina,
- drotaverina,
- mebeverina,
- alverina,

## Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:

### ➤ trimebutina\*

Deoarece acționează printr-un mecanism unic, eficacitatea spasmoliticelelor periferice este mai redusă, motiv pentru care se recomandă la cazurile mai ușoare de colon iritabil, manifestate prin durere, diaree asociată cu crampe abdominale sau constipație de tip spastic (Fig. 2).



**Fig. 2: Evoluția perioadelor dureroase în intestinul iritabil după 4 săptămâni de tratament cu trimebutină și respectiv mebeverină**

\*-Trimebutina este un miorelaxant musculotrop datorită acțiunii pe musculatura netedă intestinală, dar efectul său benefic în colonul iritabil se datorează în principal blocării receptorilor opioizi de la nivel intestinal.

## Papaverina

Papaverina hidroclică (Papaverină<sup>®</sup>) este un spasmolitic periferic neselectiv care relaxează musculatura netedă a tubului digestiv, tractului biliar, tractului uro-genital, arborelui bronșic, musculatura intrinsecă a ochiului precum și musculatura vaselor sanguine (inclusiv coronariene și cerebrale).

Medicamentul acționează de asemenea la nivelul miocardului de lucru dar și al țesutului excito-conductor (fasciculul atrio-ventricular) unde prelungește perioada refractară și scade excitabilitatea.

Papaverina trebuie asociată cu prudență cu medicația  $\beta$ -adrenergică (risc de aritmii) sau cu medicația antihipertensivă (risc de hipotensiune arterială).

Efectele papaverinei sunt amplificate de anestezice generale, analgezice, sedative, sau tranchilizante.



# DE REȚINUT!

Dacă pacienții cu intestin iritabil necesită și asocierea medicației sedative, pentru a evita reacțiile adverse, papaverina este înlocuită cu trimebutină (Colospasmin<sup>®</sup>).

Datorită acțiunii neselective poate să determine reacții adverse și din acest motiv este contraindicată în caz de hipertrofie prostatică, glaucom, hipertensiune intracraniană, hipotensiune arterială, bloc atrio-ventricular.

Papaverina poate provoca atât insomnie cât și somnolență, astfel încât la conducătorii auto trebuie înlocuită cu alte

## **Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:**

antispastice, de exemplu trimebutină care deși acționează pe receptorii opioizi nu afectează capacitatea de concentrare și reflexele pacienților.

Papaverina se poate administra pe cale orală ( $2-4 \times 100$  mg/zi) sau parenteral lent (intramuscular, intravenos) în urgență în caz de dureri (crampe) intestinale intense ( $1-3 \times 40$  mg/zi diluată în ser fiziologic sau în perfuzie).

## **Drotaverina**

Drotaverina (No-Spa<sup>®</sup>) este un derivat isochinolic spasmolitic periferic prin mai multe mecanisme:

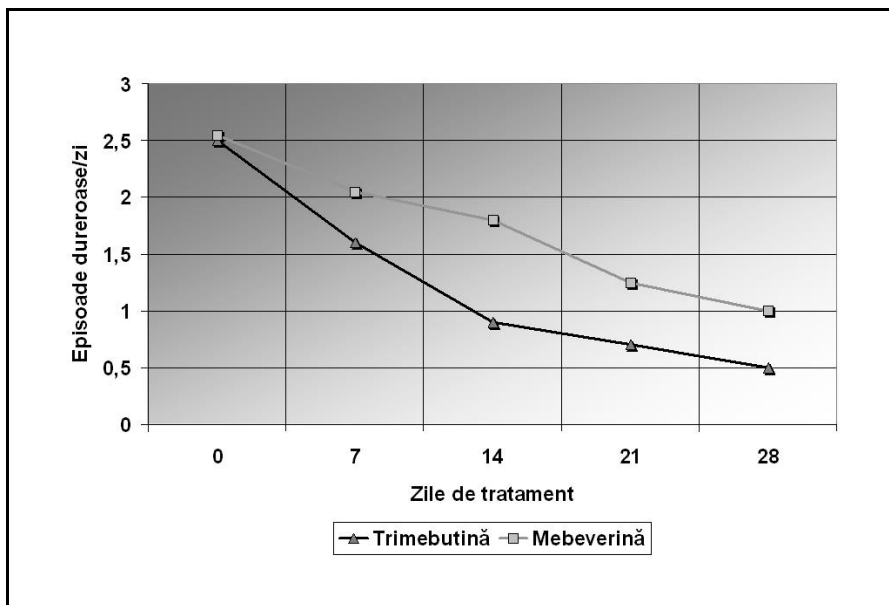
- modificarea permeabilității și potențialului transmembranar prin legarea pe suprafața fibrei musculare netede;
- inhibiția fosfodiesterazei musculare cu creșterea AMP<sub>c</sub>-ului intracelular;
- favorizarea captării intracelulare a calciului.

Atunci când se indică în intestinul iritabil, drotaverina se poate administra oral ( $3 \times 40-80$  mg/zi) și mai rar parenteral în doză de  $1-3 \times 40$  mg/zi (pe cale subcutanată, intramusculară sau intravenoasă).



# DE RETINUT!

Deoarece comprimatele de drotaverină conțin ca excipient lactoza, ea poate provoca diaree, dureri abdominale sau borborisme la bolnavii cu deficit de lactază.



**Fig. 3: Reducerea numărului de episoade dureroase după tratamentul cu mebeverină și trimebutină**

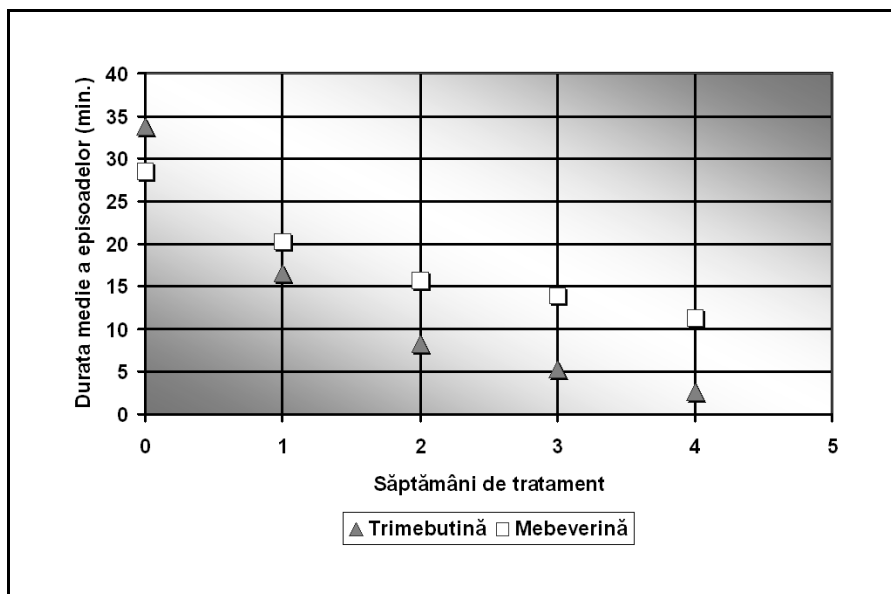
Drotaverina are un efect mai puternic, rapid și prelungit comparativ cu papaverina, iar datorită acțiunii asupra fosfodiesterazei, prezintă o oarecare selectivitate pe musculatura tractului intestinal, biliar și uro-genital ceea ce determină mai puține reacții adverse și contraindicații ca în cazul papaverinei.

## **Mebeverina**

Mebeverina (Colospasmin<sup>®</sup>, Duspatalin<sup>®</sup>, Spastalin<sup>®</sup>) este un spasmolitic musculotrop care acționează selectiv asupra musculaturii intestinale dar care are un preț de cost relativ mare.

În mod uzual mebeverina se administrează oral în doză de  $2-3 \times 100-200$  mg/zi.

Având doar efect periferic asupra fibrei musculare netede, rezultatele terapeutice sunt mai modeste comparativ cu antispasticele cu acțiune complexă, așa cum este trimebutina



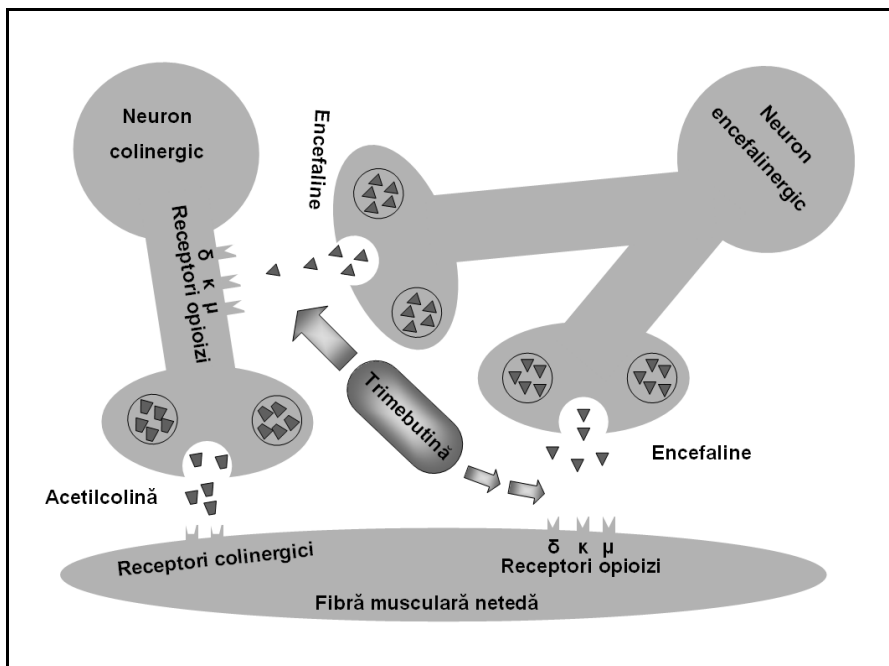
**Fig. 4: Reducerea duratei episoadelor dureroase după tratamentul cu mebeverină și trimebutină**



(Colospasmin<sup>®</sup>), substanță care acționează și asupra receptorilor opioizi de la nivelul neuronilor encefalinergici (Fig. 3, Fig. 4).

## **Alverina**

Citratul de alverină (Meteospasmyl<sup>®</sup>) este un spasmolitic musculotrop periferic care se administrează oral în doză de 2-3 × 20-40 mg/zi.



*Fig. 5: Modul de acțiune al trimebutinei*

## **Trimebutina**

Trimebutina (Colobutine<sup>®</sup>, Debridat<sup>®</sup>, Ibutin<sup>®</sup>, Promebutin<sup>®</sup>) este doar în mod secundar un spasmolitic musculotrop, principalul său beneficiu terapeutic exercitându-se pe cale nervoasă (Fig. 5) și endocrină deoarece substanța are efecte complexe fiind un agonist opioid puțin selectiv (are afinitate asemănătoare față de receptorii opioizi  $\delta$ ,  $\kappa$  și respectiv  $\mu$ ).

Principalele sale modalități de acțiune asupra tubului digestiv dunt reprezentate de:

- *efectul antispastic* prin acțiune asupra neuronilor colinergici și respectiv adrenergici datorită favorizării transmisiei mediată de encefalină și alți opioizi locali (efect agonist opioid);
- *efectul spasmolitic direct* pe fibra musculară netedă intestinală, tot la nivelul receptorilor opioizi de la suprafața membranei celulare;
- *efectul prokinetic* prin stimularea producției de motilină;
- *efectul modulator al contracțiilor intestinale* influențate de acțiunea locală a altor hormoni (gastrină, glucagon, insulină, polipeptid pancreatic, polipeptid gastric inhibitor–GIP polipeptid intestinal vasoactiv–VIP). Acțiunea motorie complexă a trimebutinei se poate datora fie stimulării producției locale a acestor hormoni prin intervenția asupra celulelor endocrine din mucoasa digestivă, fie prin interceptarea acțiunii locale a peptidelor biologice active;

## **Agoniștii opiacei**

Opiaceele au o acțiune multimodală la nivelul tubului digestiv datorită acțiunii locale cât și la nivelul sistemului nervos central:

## Daniel Țuculanu: Principii de tratament

---

- diminuează contracțiile peristaltice propulsive prin inhibarea eliberării acetilcolinei în plexul mienteric (legarea de receptorii opioizi la nivelul neuronilor motori colinergici);
- stimulează contracțiile segmentare (circulare) nepropulsive (legarea de receptorii opioizi  $\mu$  la nivelul fibrelor musculare netede intestinale);
- scad motilitatea intestinală fiind antagoniști ai canalelor de calciu și complexului calciu-calmodulină și prin aceasta determină:
  - ◆ reducerea fluxului intracelular de  $Ca^{++}$  în miocite și consecutiv scăderea motilității intestinale;
  - ◆ reducerea eliberării neurotransmițătorilor în terminațiile nervoase;
  - ◆ interferarea mecanismelor de difuziunea facilitată în enterocit (efect antidiareic);
- scad secreția intestinală de apă și săruri minerale mediată de diverse substanțe cu acțiune locală (antagoniști ai  $AMP_c$ , VIP, exo- și endotoxinelor bacteriene) în urma legării de receptorii opioizi  $\mu$ ;
- crește absorbția intestinală (prin legarea receptorilor opioizi  $\delta$  enterocitari);
- blochează mecanismele de transmitere a durerii viscerale (prin legarea receptorilor opioizi  $\delta$  și  $\kappa$  se inhibă propagarea influxului nervos prin aferențele nervoase care culeg informații de la osmo-, chemo- și mai ales mecanoreceptorii din peretele intestinal).

Utilizarea și clasificarea medicamentelor opiacee depinde de capacitatea lor de a străbate bariera hemato-encefalică și de tipul de receptori opiacei de care se leagă, în practică fiind cunoscute mai multe substanțe medicamentoase opiacee:

- opiacee clasice, cu acțiune centrală și periferică;
- opiacee periferice care acționează la nivelul sistemului nervos enteric;

- opiacee endogene.

## **Opiacee clasice**

Opioizii clasici (morfină, preparate pe bază de opiu) sunt substanțe neselective care au capacitatea de a străbate bariera hemato-encefalică și prin aceasta au numeroase efecte adverse (somniață, grețuri, vărsături, depresie respiratorie, depresie nervoasă, dependență psihică la drog) datorită cărora sunt puțin folosite în prezent în patologia intestinală funcțională.

În practică se mai folosește rareori tinctura de opiu (tinctura Davila) și ceva mai des codeina (3-4 × 15 mg/zi).

## **Opiacee periferice**

Opioizii cu acțiune periferică acționează la nivelul sistemului nervos enteric unde se leagă de unul sau mai multe tipuri de receptori opioizi locali.

## **Opiacee selective $\mu$**

Agoniștii opiacei  $\mu$  au o puternică acțiune antidiareică deoarece inhibă mișcările propulsive ale intestinului și scad secreția intestinală de apă și săruri minerale.

Cel mai utilizate opiacee selective de tip  $\mu$  sunt reprezentate de:

- loperamid (Dissent<sup>®</sup>, Imodium<sup>®</sup>, Loperamid<sup>®</sup>, Loperasid<sup>®</sup>, Neo-Enteroseptol<sup>®</sup>), în doză de atac de 1-3 × 2 mg/zi și în doză de întreținere (în cure prelungite) 1-2 × 2 mg/zi. În urgențe (în cazul diareei profuze), se administrează câte 2 mg la fiecare scaun moale (diareic), fără a depăși 6-8 mg/zi;
- difenoxilat (Lomotil<sup>®</sup>, Reasec<sup>®</sup>) care se administrează câte 3-4 × 2,5 mg/zi. În urgențe se administrează câte 5-10 mg la fiecare scaun moale (diareic);

- difenoxină care se administrează câte 2 mg la fiecare scaun moale (diareic).

### ***Opiacee $\mu$ , $\delta$ și $\kappa$***

Agoniștii  $\delta$  și  $\kappa$  reduc stimularea aferențelor nervoase și, astfel, percepția durerii.

Compuși care stimulează atât receptorii  $\delta$  și  $\kappa$ , cât și receptorii  $\mu$  pot fi utilizați în tratamentul mai multor simptome din sindromul intestinului iritabil: diaree, durere, constipație (acest din urmă efect prin stimularea fazei III a CMM din intestinul subțire).

Din această categorie de substanțe cu afinitate asemănătoare pentru receptorii opioizi  $\delta$ ,  $\kappa$  și respectiv  $\mu$  fac parte:

- fedotozina care are efect terapeutic în sindromul de intestin iritabil doar la doze mari;
- trimebutina (Colobutine<sup>®</sup>, Debridat<sup>®</sup>, Ibutin<sup>®</sup>, Promebutin<sup>®</sup>) care ameliorează simptomatologia intestinului iritabil și îmbunătățește calitatea vieții pacienților.

### **Trimebutina**

În sindromul de intestin iritabil trimebutina se administrează pe cale orală timp de 2-4 săptămâni în doză de 1-3 × 100 mg/zi sau 1-2 × 300 mg/zi (preparate retard). În mod excepțional (de exemplu atunci când pacientul prezintă ca patologie asociată dispepsia gastrică de tip dismotilitate), dozele se pot crește la 3 × 200 mg/zi. Administrarea intravenoasă este permisă la pacienții cu crampe abdominale intense.

Trimebutina este un medicament excelent tolerat chiar la doze mari, rarele reacții adverse precum erupțiile cutanate (< 2% din cazuri), insomnia (<0,08% din cazuri), astenia fizică, cefaleea, xerostomia, constipația, diareea sau vărsăturile (<0,01% din cazuri pentru fiecare manifestare), apărute spre exemplu în caz de supradozaj, necesitând doar tratament simptomatic.

## Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:

Medicamentul prezintă foarte puține contraindicații:

- intoleranța la trimebutină (rar);
- enteropatia glutenică (afecțiune care, în principiu, exclude diagnosticul de colon iritabil);
- sarcina (datorită studiilor insuficiente legate de administrarea substanței la gravide). Se cunoaște însă din experimentele pe animale că trimebutina nu are efect teratogen asupra fătului și nici nu trece bariera fetoplacentară. De asemenea, trimebutina nu trece în lapte.



# DE REȚINUT!

Trimebutina trebuie evitată la femeile aflate în primul trimestru de sarcină, dar se poate administra cu precauție în caz de indicații stricte în următoarele două trimestre de gestație.

Administrarea medicamentului este permisă la femeile care alăptează.

Trimebutina este foarte bine tolerată la copii unde sunt permise doze de până la 6 mg/kg corp/zi.

Trimebutina este un medicament larg utilizat în sindromul de intestin iritabil și în alte tulburări funcționale gastro-intestinale datorită acțiunii complexe (vezi Modul de acțiune al trimebutinei – pg. 17) și multietajate (la diverse niveluri ale tractului gastrointestinal).



## DE REȚINUT!

Datorită efectului digestiv multimodal și multietajat, trimebutina este medicamentul de primă intenție la bolnavii cu intestin iritabil, indiferent de forma clinică sau simptomul dominant (Tab. II, Fig. 6).

*Tab. II: Principii de tratament în intestinul iritabil, în funcție de simptomul dominant*

<b>Tratament</b>	<b>Durere</b>	<b>Durere și diaree</b>	<b>Durere și constipație</b>
<b>Dietetic</b>	Fibre ↑	Proteine ↑ Grăsimi ↓	Fibre ↑
<b>Farmacologic</b>	Trimebutină Antispastice	Trimebutină Antidiareice Bromură de otiloniu	Trimebutină Laxative Prokinetice Bromură de otiloniu

În plus, medicamentul trebuie indicat chiar dacă diagnosticul diferențial cu alte tulburări digestive funcționale este dificil sau incert, precum și în cazul în care pacienții prezintă o patologie funcțională intricată.

Din aceste motive se poate spune, dar nu neapărat în glumă, că tratamentul cu trimebutină scutește medicul de un raționament clinic mai amănunțit în cazul consultării unor pacienți cu manifestări de intestin iritabil.

### Opiacee endogene

Opioizi endogeni sunt reprezentați de encefalină, substanțe *enkefalin-like* și inhibitori de encefalinază (Acetorfan®)

Acetorfanul este utilizat în practica medicală ca antidiareic. El nu este însă un opiaceu pur deoarece inhibă și peptidazele.

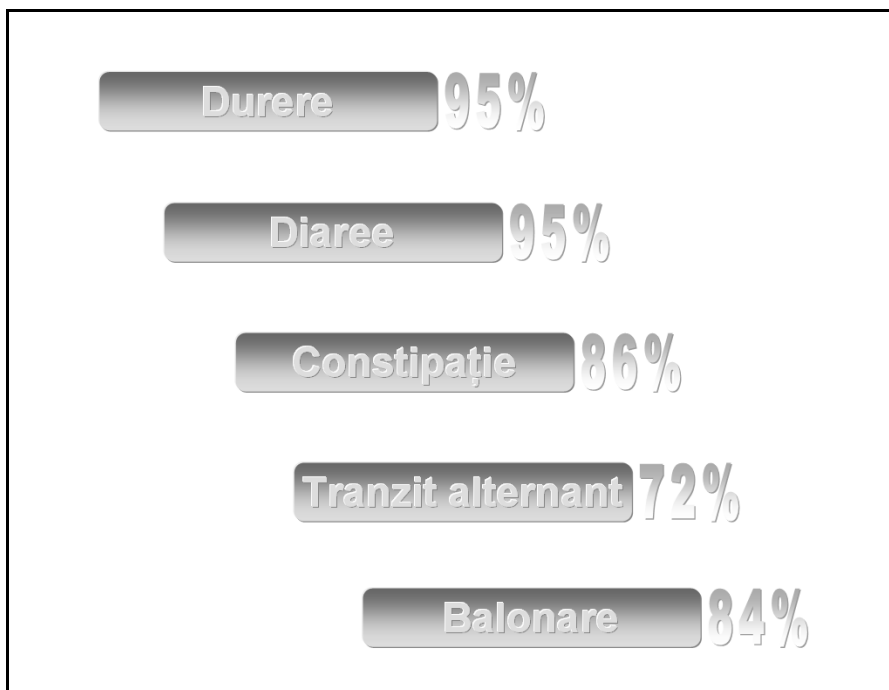


# DE RETINUT!

Datorită mecanismelor de acțiune complexe trimebutina este mult mai eficace decât mebeverina, substanță spasmolitică musculotropă.

Comparativ cu aceasta, trimebutina reduce durata fiecărui episod dureros prezentat de bolnavi (Fig. 2), dar și numărul (Fig. 3) ori durata episoadelor dureroase din cursul unei zile (Fig. 4).





*Fig. 6: Eficacitatea trimebutinei ca tratament simptomatic în sindromul de intestin iritabil*

## **Antagoniștii de calciu**

Antagoniștii ionilor de calciu ( $\text{Ca}^{++}$ ) au efecte antalgice și antidiareice prin mai multe mecanisme:

- blochează influxul intracelular al ionului de calciu ( $\text{Ca}^{++}$ ) în miocite și prin acestea scad motilitatea intestinală;
- inhibă eliberarea transmițătorilor în terminațiile nervoase;

## **Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:**

---

- interferează cu difuziunea facilitată în enterocit.  
Pentru efectul analgic/antispastic și antidiareic/inhibitor al vitezei de tranzit intestinal se pot utiliza în practica medicală următoarele substanțe:
- antagoniști de calciu clasici administrați pe cale orală, dar care au efecte antispastice reduse și pot da diverse reacții adverse cardio-vasculare, motiv pentru care azi se mai iau în discuție doar la pacienții care prezintă colon iritabil asociat cu diverse suferințe cardio-vasculare (hipertensiune arterială, boală coronariană ischemică):
  - ◆ nifedipină în doză de  $3 \times 10$  mg/zi;
  - ◆ diltiazem în doză de  $3 \times 60$  mg/zi;
  - ◆ verapamil în doză de  $3 \times 80$  mg/zi).
- antagoniști de calciu selectivi pe musculatura netedă digestivă care au efecte mai evidente în combaterea durerii (prin scăderea contractilității miocitelor intestinale).
  - ◆ bromură de pinaverium (Dicetel<sup>®</sup>) în doză de  $3 \times 50$ -  
100 mg/zi.

## **Antidepresivele**

Medicația antidepresivă în doze mici a fost introdusă în tratamentul colonului iritabil din mai multe motive:

- determină inhibarea transmiterii durerii cronice prin substanța reticulată ascendentă spre cortex;
- are efect anticolinergic;
- permite tratamentul unor simptome (insomnie, inapetență, astenie, palpitații, impotență) la bolnavii cu intestin iritabil care au asociate tulburări neuro-vegetative, reacții sau dezvoltări nevrotice.

Din această grupă de medicamente se folosesc uzual antidepresivele triciclice și inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei.

## **Antidepresivele triciclice**

Antidepresivele triciclice (amitriptilină, nortriptilină, maprotilină, doxepin) sunt mai des folosite în clinică, dar au efecte secundare antimuscarinice și antihistaminice care determină reacții adverse (hipotensiune arterială, uscăciunea gurii, tulburări de ritm cardiac, tulburări vizuale etc.) astfel încât complianța pacienților la tratament este redusă, mai ales la început când efectele adverse predomină iar cele benefice încă nu s-au instalat.

Din acest motiv se începe cu doze mici (12,5-25 mg/zi) administrate seara la culcare, care ulterior se cresc progresiv până se atinge un nivel de platou terapeutic ( $\approx 100-250$  ng/ml) care se obține cam în 4-10 zile de tratament continuu ( $1 \times 25-50$  mg/zi). Administrarea medicamentelor se continuă câteva săptămâni sau luni fiind eficiente doar în caz de diaree sau durere, mai ales la persoanele cu comportament maladiv sau manifestări psihiatrice.

Pentru ca bolnavii să nu renunțe la preparatele antidepresive, ei trebuie preveniți de reacțiile adverse de la inițierea terapiei precum și că efectul favorabil se instalează treptat și devine evident după 1-2 săptămâni de administrare.

## **Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei**

Inhibitorii selectivi de recaptare a serotoninei (fluoxetină, paroxetină, sertralină) sunt antidepresive din clasa compușilor antiserotoninergici selectivi, cu efect analgic evident și puține reacții adverse, dar care au un preț de cost foarte mare.

Se administrează oral în doză de 10-20 mg/zi pe termen de una sau mai multe luni.

## **Modulatorii serotoninergici**

Sistemul nervos enteric este în strânsă legătură cu sistemul nervos central și include:

## **Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:**

---

- plexul mienteric Auerbach implicat în reglarea activității contractile a tubului digestiv (ganglionii sunt dispuși pe toată circumferința în tunica musculară a tractului digestiv, între stratul muscular longitudinal și cel circular, de la esofagul proximal până la sfincterul anal intern);
- plexul submucos Meissner implicat în schimburile ionice transmembranare și procesele de absorbție/secreție digestivă (ganglionii sunt dispuși pe toată circumferința în tunica submucoasă a tractului gastro-intestinal de la stomac până la anus);
- fibre nervoase care interconectează plexurile enterice între ele precum și cu sistemul nervos central.

Transmiterea influxului nervos este modulată de amine sau peptide biologice active cu rol neurotransmițător (acetilcolină, noradrenalină, endorfine și encefaline, serotonină/5-hidroxitriptamină, somatostatină, colecistokinină, substanță P, polipeptid intestinal vasoactiv, neuropeptid Y etc.) fiecare neuron prezentând unul sau mai mulți (chiar 5-6) receptori membranari diferiți de care se leagă neuromediatorii specifici.

Dintre numeroșii neurotransmițători puși în evidență, în ultima vreme s-a acordat o atenție sporită serotoninei (5-hidroxitriptamina) mediator sintetizat în principal la nivelul intestinului (95% în celulele enterocromafine digestive și numai 5% la nivelul creierului). Din acest motiv concentrația 5-hidroxitriptaminei este mult mai mare în intestin decât în sistemul nervos central.

Serotonina sau 5-hidroxitriptamina (5-HT) intestinală este distribuită predominant în celulele enterocromafine din criptele mucoase și într-o măsură mai redusă în fibrele plexului nervos mienteric și respectiv submucos.

La nivel digestiv serotonina este eliberată din celulele enterocromafine sub influența diversilor excitanți (activitatea contractilă digestivă, stimularea mecanică, stimularea nociceptivă)

## Daniel Țuculanu: Principii de tratament

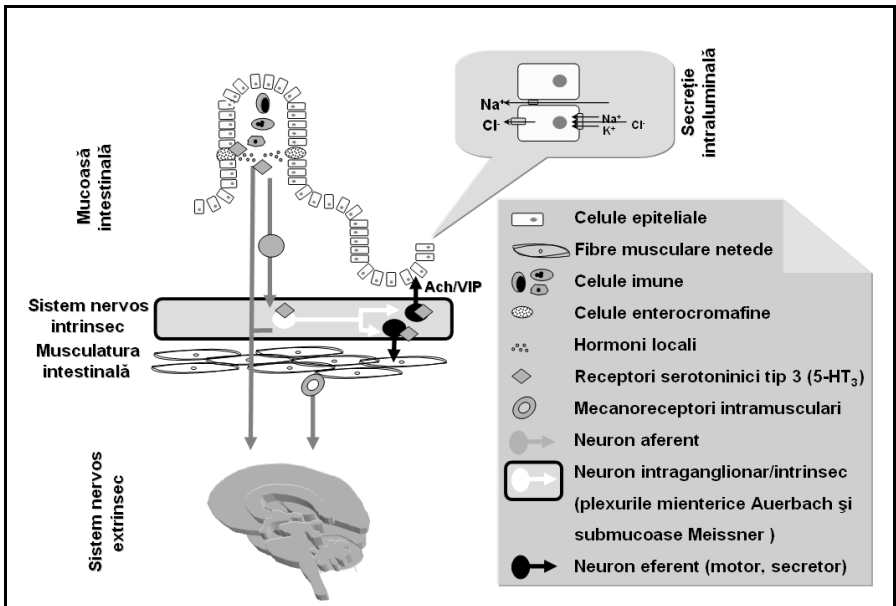
și are rol de neurotransmițător precum și rol de moleculă care modulează semnalele paracrine.

Ca neuromediator, 5-HT este implicată în transmiterea influxului prin:

- fibrele aferente nociceptive (senzitive) și prin aceasta are rol în percepția durerii viscerale;
- fibrele eferente efectorii și prin aceasta are rol în activitatea motorie (contractilă) și secretorie intestinală.

La nivel intestinal există mai multe tipuri de receptori serotoninergici: 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub>.

Stimularea receptorilor 5-HT<sub>3</sub> sau blocarea receptorilor 5-HT<sub>1</sub> de la nivelul neuronilor extrinseci aferenți intestinali amplifică percepția viscerală nociceptivă (dureroasă).



**Fig. 7: Repartiția și rolul receptorilor 5-HT<sub>3</sub> la nivelul intestinului**

## **Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:**

---

Stimularea concomitentă (și nu izolată) a receptorilor 5-HT<sub>3</sub> și 5-HT<sub>4</sub> de la nivelul neuronilor intrinseci aferenți în colonul distal declanșează reflexe intestinale peristaltice și secretorii.

Inhibarea recaptării serotoninei (cu fluoxetină și paroxetină) ori influențarea receptorilor serotoninergici prin substanțe antagoniste sau agoniste (la nivelul neuronilor aferenți intrinseci și extrinseci precum și la nivelul neuronilor eferenți motori) permite tratamentul simptomelor întâlnite în sindromul de intestin iritabil.

### **Agoniștii 5-HT<sub>1</sub>**

Sumatriptanul (Imigranul<sup>®</sup>) este un agonist al receptorilor 5HT<sub>1D</sub> eficient în creșterea pragului percepției viscerale posibil de administrat în intestinul iritabil, dar foarte scump.

Medicamentul se administrează oral (1-2 × 25-50 mg/zi) și mai rar intranasal (într-o singură nară) în caz de urgență (20 mg/puf).

### **Antagoniștii 5-HT<sub>3</sub>**

Antagoniștii 5-HT<sub>3</sub> reduc motilitatea digestivă, fiind utilizați în sindromul intestinului iritabil fie în mod experimental, fie în mod uzual ca tratament simptomatic în caz de diaree sau chiar durere. Ei sunt reprezentați de următoarele substanțe:

- ondansetron (Emeset<sup>®</sup>, Osetron<sup>®</sup>, Zofran<sup>®</sup>) pe cale orală în doză de 8-16 mg/zi,
- granisetron (Kyril<sup>®</sup>) pe cale orală în doză de 1-2 mg/zi,
- alosetron (Lotronex<sup>®</sup>),
- cilansetron.

Antagoniștii 5-HT<sub>3</sub> au o afinitate slabă și față de alte tipuri de receptori de la nivelul sistemului nervos enteric: receptori β-adrenergici, dopaminergici, histaminici și alți receptori serotoninergici (5-HT).

Prețul de cost ridicat și efectele secundare digestive (constipație, diaree, xerostomie), nervoase (cefalee, amețeală, sindrom extrapiramidal, convulsii), cardio-vasculare (tahicardie, bradicardie, hipotensiune, angină pectorală), respiratorii (bronhospasm) și dermatologice au determinat, deocamdată, folosirea lor redusă în practica medicală.

### Agoniștii 5-HT<sub>4</sub>

Agoniștii 5-HT<sub>4</sub> sunt în general substituenți de benzamide, care favorizează transmisia colinergică, prin aceasta având efect prokinetic.

În funcție de gradul de selectivitate asupra receptorilor, există mai multe tipuri de agoniști 5-HT<sub>4</sub>:

- agoniști 5-HT<sub>4</sub> selectivi care acționează la nivelul colonului:
  - ◆ tegaserod, agonist 5-HT<sub>4</sub> eficace doar la femei în forma de colon iritabil cu predominanța constipației, deoarece favorizează fluidificarea și eliminarea materiilor fecalelor;
- agoniști 5-HT<sub>4</sub> neselectivi (prokinetice) care blochează și receptorii dopaminergici (agoniști serotoninergici și antagoniști dopaminergici):
  - ◆ metoclopramid (Cerucal<sup>®</sup>, Gastro-timelets<sup>®</sup>, Gastrobid Continus<sup>®</sup>, Gastrotem<sup>®</sup>, Metoclopramid<sup>®</sup>, Premosan<sup>®</sup>, Primperan<sup>®</sup>, Reglan<sup>®</sup>) în administrare orală 3 × 10-20 mg/zi;
  - ◆ cleboprid (Motilex<sup>®</sup>) în administrare orală 3 × 10-20 mg/zi;
  - ◆ cisaprid (Coordinax<sup>®</sup>, Prepulsid<sup>®</sup>, Propulsan<sup>®</sup>, Uniprid<sup>®</sup>) în administrare orală 3 × 10-20 mg/zi;
  - ◆ alte prokinetice aflate încă în fază experimentală (RO 93877, SDZ HTF919).



## DE REȚINUT!

Metoclopramidul și clebopridul acționează predominant la nivelul tubului digestiv proximal și arborelui biliar, astfel încât ele sunt indicate doar în caz de patologie dispeptică asociată cu intestinul iritabil (în caz de greață, vărsături, reflux gastroesofagian). Ambele substanțe străbat bariera hemato-encefalică și dau reacții adverse neurologice, în principal efecte extrapiramidale (tremurături, hipertonie musculară, agitație, nervozitate, somnolență, dezorientare).

Cisapridul este un prokinetic eficace și pe tubul digestiv distal care se poate administra în constipație, dar datorită inducerii de aritmii cardiace, medicamentul a fost, deocamdată, scos din uz.

### ***Antagoniștii dopaminergici***

Domperidonul (Domstal<sup>®</sup>, Motilium<sup>®</sup>) este un antagonist al receptorilor dopaminergici de tip 2 cu efect prokinetic doar asupra tubului digestiv superior, astfel încât se utilizează în administrare orală  $3 \times 10-20$  mg/zi doar la bolnavii cu manifestări dispeptice asociate intestinului iritabil (ca și metoclopramidul sau clebopridul).

Medicamentul are într-o măsură redusă și efect antagonist 5HT<sub>3</sub> și agonist 5HT<sub>4</sub>.





## DE REȚINUT!

Domperidonul este un prokinetic al tubului digestiv superior care străbate într-o măsură redusă bariera hemato-encefalică, efectele extrapiramidale fiind rare, dar determină creșterea prolactinei serice stimulând lactația.

### ***Modulatorii adrenergici***

Catecolaminele sunt mediatori importanți ai sistemului nervos vegetativ, dar modulatorii receptorilor adrenergici nu sunt folosiți în tratamentul intestinului iritabil datorită efectelor secundare cardio-vasculare.

Totuși, în formele de intestin iritabil care se manifestă cu diaree refractară la loperamid, se pot utiliza ca agoniști  $\alpha_2$ -adrenergici:

- ◆ clonidină în administrare orală  $3-4 \times 0,1$  mg/zi
- ◆ lidamidina în administrare orală  $1-2 \times 8$  mg/zi.

Agoniștii  $\alpha_2$ -adrenergici dar și agonistul sintetic  $\beta_3$ -adrenergic codificat cu numărul SR 5861 1A pot reduce motilitatea colonică, dar favorizează apariția hipotensiunii ortostatice precum și a altor reacții secundare cardio-vasculare.

## ***Modulatorii neadrenergici și necolinergici***

Oxidul nitric (NO) alături de ATP și de VIP este un neurotransmițător important în sistemul nervos non-adrenergic și non-colinergic.

Donorii de NO (nitroglicerina, nitrații retard) determină relaxarea musculară la nivelul fibrelor musculare netede (vasculare, ureterale, biliare), dar nu au aplicabilitate practică în formele de colon iritabil induse de hipercontractilitatea miocitelor intestinale.

## ***Agoniștii motilinei***

Motilina este un hormon local care stimulează motilitatea digestivă prin inducerea complexului migrator mioelectric (CMM).

Efecte similare (de stimulare a contractilității segmentului superior al tubului digestiv) are eritromicina, medicament care administrat ca antibiotic poate induce diaree, crampe abdominale, grețuri sau vărsături. Reacții adverse similare s-au remarcat și la alte antibiotice din grupa macrolidelor.

Motilidele sunt macrolide sintetice cu efect prokinetic, dar fără efect antibiotic.

Macrolidele sintetice evaluate până acum (ABT 229, EM 574) au un beneficiu terapeutic redus în forma cu constipație a intestinului iritabil deoarece la nivelul colonului receptorii de motilină au o densitate redusă.

## ***Antagoniștii de colecistokinină***

Colecistokinina (CCK) este un hormon care inhibă motilitatea gastro-intestinală și biliară. Deși cel mai intens efect apare la nivelul stomacului, antagoniștii CCK<sub>A</sub>, (loxiglumid,

devazepid) au fost propuși pentru tratamentul constipației din intestinul iritabil.

## ***Tahikininele***

Tahikininele reprezentate de neurokinină (A și B) și polipeptidul P sunt substanțe care stimulează contractilitatea musculaturii netede posibil de folosit în cazul vărsăturilor incoercibile dar fără importanță practică în intestinul iritabil (forma cu predominanța constipației).

## ***Prostaglandinele***

Prostaglandinele sintetice sunt derivați de prostaglandină E, substanță endogenă care are drept precursori acidul arahidonic și acidul linoleic.

Efectul lor terapeutic se exercită prin stimularea contractilității intestinale, astfel încât se pot administra în formele clinice cu contipație:

- ◆ misoprostol (Cytotec<sup>®</sup>) în doză orală de  $2-4 \times 200-400$   $\mu\text{g}/\text{zi}$  ( $800 \mu\text{g}/\text{zi}$ );
- ◆ enprostil (Enprostil<sup>®</sup>) în doză orală de  $2 \times 35 \mu\text{g}/\text{zi}$ .

## ***Chelatorii acizilor biliari***

Colestiramina (Cholestyramin<sup>®</sup>, Questran<sup>®</sup>) în doză orală de  $4 \times 1-2$  g/zi poate fi utilă în unele forme cu diaree trenantă asociată cu malabsorbția de acizi biliari.

## ***Laxativele și purgativele***

Oricare categorie de laxative (de volum, emoliente, hiperosmolare, saline, iritante/de contact) sau de purgative pot fi utilizate, dar este foarte important ca folosirea lor să fie de scurtă

## **Ghid de diagnostic și tratament în intestinul iritabil:**

---

durată, în perioadele cu constipație severă care nu răspunde la măsuri igienico-dietetice sau medicație antispastică.

Pacienții trebuie preveniți că efect nefavorabil pe termen lung asupra tranzitului intestinal o au și ceaiurile laxative/purgative preparate din diverse plante care conțin produși antrachinonici.

### ***Adsorbantele intestinale***

Adsorbantele sau absorbantele intestinale sunt indicate în formele care prezintă manifestări de tip gazos (distensie abdominală, balonare/meteorism, borborisme, flatulență).

Se pot utiliza ca adsorbante următoarele grupe de medicamente:

- cărbune medicinal (Carbo medicinalis<sup>®</sup>, Norit<sup>®</sup>) în doză orală postprandială  $3 \times 1-2$  g/zi;
- combinații de cărbune cu:
  - ◆ antispastice (Spasmocarbine<sup>®</sup>);
  - ◆ bromuri (Bromocarbone<sup>®</sup>);
  - ◆ bromuri, calciu carbonic și fosfați (Carbophos<sup>®</sup>);
  - ◆ *senna* (Eucarbon<sup>®</sup>);
  - ◆ *sterculia* (Carbomucil<sup>®</sup>);
  - ◆ dimeticon (Carbosylane<sup>®</sup>);
- dimeticon/simeticon (Ceolat<sup>®</sup>, Espumisan<sup>®</sup>, Sab simplex<sup>®</sup>) în doză orală postprandială  $3 \times 80-160$  mg/zi;
- subsalicilat de bismut (Pink bismuth tablets<sup>®</sup>);
- diosmectită (Smecta<sup>®</sup>)  $2-3 \times 1-2$  g/zi.

### **Psihoterapia**

Psihoterapia poate fi eficientă în formele clinice cu durere sau diaree, dar este puțin eficace sau ineficace în formele manifestate cu constipație.

În acest sens se pot utiliza diverse tehnici: logoterapie, terapie cognitiv-comportamentală, terapie psihodinamică, tehnici de hipnoză, metode de relaxare și combatere a stresului, metode biofeedback etc.



## DE REȚINUT!

Deși senzația de balonare din intestinul iritabil este în legătură și cu gazele intestinale, apariția ei se datorează contracțiilor intestinale multietajate anarhice (necoordonate) astfel încât efecte similare sau chiar superioare adsorbantelor intestinale asupra dispepsiei gazoase o are trimebutina.

Efectul favorabil al psihoterapiei la bolnavii cu colon iritabil este dificil de cuantificat și este strâns legat de încrederea pe care psihoterapeutul o insuflă bolnavului.

## Tratamentul alternativ

Deoarece tratamentul medicamentos nu dă rezultate mulțumitoare, numeroși pacienți cu intestin iritabil sunt tentați să recurgă la terapii alternative, unele fundamentate științific (acupunctura, electroacupunctura, presopunctura, homeopatia) altele empirice (rezonanța bioenergetică, curele de „dezintoxicare”), bazate pe efectul placebo, pe credulitatea și disperarea pacienților sau pe îndrăzneala, chiar escrocheria „terapeuților”.