

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Anita Gąsiorowska

Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Zastosowanie mebeweryny w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego

Mebeverine for treatment of irritable bowel syndrome

Streszczenie

Kryteria rzymskie IV opublikowane w 2016 r. stanowią najnowszą aktualizację kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego określanych zgodnie z nową definicją jako zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Zgodnie z tymi kryteriami zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) jest definiowany jako nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, który spełnia co najmniej 2 z 3 kryteriów: 1) związany jest z defekacją, 2) związany jest ze zmianą częstości wypróżnień, 3) związany jest ze zmianą konsystencji stolca. Wyróżniamy cztery podtypy IBS: z zaparciami, z biegunką, z naprzemiennymi zaparciami lub biegunką oraz postać niesklasyfikowaną. Leczenie IBS jest ukierunkowane na opanowanie zaparć, biegunek i bólów brzucha i obejmuje różne typy farmakoterapii oraz modyfikacje stylu życia. Chlorowoderek mebeweryny należy do spazmolityków muskulotropowych, działa bezpośrednio rozkurczająco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, nie wywierając wpływu na prawidłową motorykę jelit. Mebeweryna nie ma działania cholinolitycznego, dlatego też nie wykazuje typowych antycholinergicznym efektów ubocznych, takich jak suchość w ustach, niewyraźne widzenie czy zaburzenia mikcji. Lek ten jest obecnie sprzedawany w ponad 50

Abstract

The Rome IV criteria published in 2016 are the latest update of diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders, defined also according to the new definition, as disorders of gut-brain interaction. According to these criteria irritable bowel syndrome (IBS) is currently defined as recurrent abdominal pain, on average, present at least one day per week in the last 3 months, associated with 2 out of 3 criteria: 1) related of defecation, 2) associated with a change in frequency of stool, 3) associated with a change in form (appearance) of stool. There are four IBS subtypes: those with predominant constipation, those with predominant diarrhea, those with mixed bowel habits and unsubtyped IBS. The treatment of IBS is targeted at the management of constipation, diarrhea, and abdominal pain and usually includes different type of pharmacotherapy and lifestyle modifications. Mebeverine hydrochloride is a muscletropic antispasmodic with a direct effect on the smooth muscle of the gastrointestinal tract, relieving spasm without affecting normal gut motility. During oral administration it shows no typical anticholinergic side effects, such as dry mouth, blurred vision, and impaired micturition. This agent is now sold in more than 50 countries all

krajach na całym świecie, a jego skuteczność i tolerancję wykazano w licznych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Słowa kluczowe

zespół jelita nadwrażliwego, mebeweryna, bóle brzucha

Wstęp

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego należą do najczęstszych chorób gastroenterologicznych. Określenie „czynnościowe” oznacza zespół dolegliwości ze strony układu trawienia, których nie można wytłumaczyć chorobą organiczną, układową ani metaboliczną. Do najczęściej rozpoznawanych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego zaliczamy zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS). Szacuje się, że IBS występuje u 5,8–35,5% populacji osób dorosłych w zależności od kraju i położenia geograficznego, istotnie częściej u kobiet [1]. Połowa pacjentów zgłasza objawy IBS przed 35. rokiem życia. Patogeneza IBS ma charakter wieloczynnikowy. Koncepcje patogenetyczne uwzględniają rolę zaburzeń osi mózgowo-jelitowej, nadwrażliwości trzewnej, czynników neurohormonalnych, psychologicznych i genetycznych [2]. Najnowsze rekomendacje podkreślają także udział zaburzeń mikrobiomu jelitowego w patogenezie IBS [3]. W 2016 r. opublikowano kryteria rzymskie IV, zgodnie z którymi do kategorii C – zaburzenia jelit – zalicza się sześć różnych zaburzeń, w tym IBS [4]. Aktualnie zaburzenia te postrzegane są jako spektrum objawów, a nie oddzielne jednostki chorobowe. W praktyce klinicznej często obserwuje się nakładanie się tych objawów [5]. Zespół jelita nadwrażliwego charakteryzuje się nawracającymi bólami brzucha, które występują co najmniej w 1 dzień w tygodniu w ostatnich 3 miesiącach, z towarzyszącymi dwoma lub więcej następującymi objawami: ból jest związany z wypróżnieniem, towarzyszą mu zmiany w częstotliwości wypróżnień oraz towarzyszy mu zmiana w wyglądzie stolca (według klasyfikacji bristolskiej). Kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem objawów 6 miesięcy przed rozpoznaniem. W kryteriach rzymskich IV utrzymano dotychczasowy podział na cztery podtypy: IBS z zaparciem, IBS z biegunką, postać mieszana IBS i postać niesklasyfikowana IBS [6]. Rozpoznanie choroby powinno być poprzedzone szczegółowym wywiadem lekarskim, badaniem fizykalnym i wykonaniem niezbędnych badań labo-

over the world, and its efficacy and tolerability have been demonstrated in several controlled studies and in many open clinical trials.

Key words

irritable bowel syndrome, mebeverine, abdominal pain

ratoryjnych, a w uzasadnionych przypadkach także wykonaniem kolonoskopii [7]. Pacjenci z IBS mogą zgłaszać także objawy spoza układu pokarmowego, takie jak: uczucie przewlekłego zmęczenia, zaburzenia osobowości, zaburzenia snu, nudności, bóle pleców, częstomocz, bolesne stosunki płciowe. W wywiadzie należy zwrócić szczególną uwagę na objawy alarmujące, m.in. krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, chudnięcie, objawy nocne, których przyczynę stanowią choroby organiczne. U części pacjentów objawy IBS współistnieją z objawami innych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego, takich jak dyspepsja czynnościowa lub nadwrażliwość na refluks [8].

Leczenie zespołu jelita nadwrażliwego

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z IBS składa się z zaleceń dotyczących diety i modyfikacji stylu życia, a także zaleceń farmakologicznych. Leczenie farmakologiczne ma na celu podawanie pojedynczego leku lub kilku leków wpływających na dominujące objawy kliniczne, takie jak bóle w jamie brzusznej, zaburzenia rytmu wypróżnień w postaci zaparcia i biegunki oraz wzdęcia.

We wszystkich postaciach IBS stosuje się spazmolytyki muskulotropowe, takie jak drotaweryna, alweryna, mebeweryna. Leki te hamują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich poprzez pobudzenie adrenergicznych receptorów błonowych. W tej heterogennej grupie leków rozkurczowych warto zwrócić uwagę na mebewerynę, która od wielu lat jest z sukcesem stosowana w leczeniu IBS [9].

Mebeweryna

Obecnie mebeweryna sprzedawana jest w ponad 50 krajach na całym świecie, a jej skuteczność i dobra tolerancja zostały potwierdzone w licznych kontrolowanych badaniach klinicznych [10]. Chlorkowodorek mebeweryny dostępny jest na rynku polskim w postaci następujących preparatów: Duspatalin, Duspatalin retard i Auroverin MR. Postać leku o przedłużonym lub zmodyfikowanym uwalnianiu pozwala na dawkowanie w schemacie 2 razy

na dobę. Preparat Auroverin MR ze względu na korzystną cenę może być dobrą opcją dla pacjentów, którzy z przyczyn ekonomicznych rezygnowali z terapii lub pomijali dawki leku.

Mebeweryna jako spazmolityk należy do leków wpływających bezpośrednio rozkurczająco na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, bez oddziaływania na prawidłową motorykę jelit. Po podaniu doustnym w postaci tabletek mebeweryna jest szybko wchłaniana, podlega metabolizmowi w wątrobie, a metabolity wydalane są z moczem. Ze względu na brak działania cholinolitycznego mebewerynę (w przeciwieństwie do większości leków o działaniu rozkurczowym na mięśnie gładkie) można stosować u chorych na jaskrę lub łagodny rozrost gruczołu krokowego.

W celu oceny równoważności dwóch postaci chlorowodoru mebeweryny: kapsułek 200 mg i tabletek 135 mg, zaprojektowano wieloosrodkowe badanie z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą. Wykazano poprawę w zakresie objawów IBS po 8-tygodniowym leczeniu u 75% pacjentów stosujących mebewerynę w dawce 135 mg 3 razy na dobę i u 81% stosujących mebewerynę w dawce 200 mg 2 razy na dobę. Ocena efektu terapeutycznego dokonana przez lekarzy dotyczyła odpowiednio 64% i 70% leczonych chorych. Uzyskane wyniki potwierdziły, że obie formy i dawki leku nie różnią się pod względem efektu terapeutycznego. Nie stwierdzono niepokojących objawów niepożądanych [11]. Podobny wniosek wyciągnięto z badania, w którym porównywano parametry farmakokinetyczne kapsułek mebeweryny 200 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu z tabletkami mebeweryny 135 mg. Lek o zmodyfikowanym uwalnianiu cechował się optymalną biodostępnością, a tryb stosowania 2 razy na dobę wpłynął korzystnie na poprawę przestrzegania zaleceń przez pacjentów [12].

W metaanalizie obejmującej 23 badania z randomizacją oceniono skuteczność i tolerancję różnych leków wpływających relaksująco na mięśnie gładkie, m.in. mebeweryny. W czterech analizowanych pracach lek stosowano przez 4–16 tygodni w dawce dobowej 400 mg. Uzyskano istotną poprawę ogólnego samopoczucia podczas stosowania mebeweryny vs placebo oraz poprawę w zakresie bólów w jamie brzusznej [13]. W innej metaanalizie potwierdzono przewagę leków rozkurczowych nad placebo w leczeniu IBS, nie wykazując istotnych działań niepożądanych [14].

W 2010 r. Darvish-Damavandi i wsp. opublikowali systematyczny przegląd ośmiu badań z randomiza-

cją, z których w sześciu porównywano mebewerynę z placebo, w dwóch analizowano efekt stosowania różnych dawek mebeweryny [10]. Do badań włączono 555 chorych, w tym 63% kobiet i 37% mężczyzn. Mimo niewykazania istotnej statystycznie przewagi mebeweryny nad placebo w niwelowaniu dolegliwości związanych z IBS stwierdzono, że mebeweryna w dawce 200 mg 2 razy na dobę jest tak samo skuteczna jak mebeweryna w dawce 135 mg 3 razy na dobę w niwelowaniu bólów brzucha. Obie dawki mebeweryny były skuteczne u ponad 80% chorych. Autorzy wykazali także bardzo dobrą akceptację leku przez chorych oraz brak groźnych objawów niepożądanych. Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu są preferowane w leczeniu przewlekłym ze względu na zmniejszenie liczby dziennych dawek z 3 do 2. W innych badaniach podczas podawania mebeweryny w dawkach 135–270 mg 3 razy na dobę nie wykazano niepożądanych objawów antycholinergicznym, takich jak suchość w ustach, nieostre widzenie i zaburzenia oddawania moczu. W prospektywnym badaniu z randomizacją oceniano skuteczność i akceptację następujących dwóch form leczenia: mebeweryna i dieta wysokobłonnikowa vs mebeweryna i błonnik w postaci łuski babki jajowatej (3,5 g 2–3 razy dziennie). Po 8 tygodniach leczenia w obu grupach badanych wykazano istotną poprawę w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych w jamie brzusznej. W grupie przyjmującej błonnik w postaci babki jajowatej 28% pacjentów zgłosiło, że produkt jest niesmaczny, co ogranicza jego zastosowanie w terapii przewlekłej [15].

Autorzy z Tajwanu porównywali skuteczność leczenia mebeweryną w dawce 100 mg 3 razy dziennie w porównaniu z lekiem rozkurczowym – bromkiem otilonu u pacjentów z IBS. Po 8 tygodniach leczenia wykazano podobną, dobrą skuteczność obu leków w niwelowaniu objawów bólowych, wzdęć oraz w normalizacji rytmu wypróżnień. Do najczęstszych objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem obu preparatów zaliczono suchość w jamie ustnej, natomiast u chorych leczonych bromkiem otilonu istotnie częściej występowały nudności i zawroty głowy [16].

Przed kilku laty opublikowano pracę, w której wykazano, że leczenie skojarzone mebeweryną, probiotykiem i riluzolem (antagonista wychwytu zwrotnego glutaminianu i receptora NMDA) powoduje istotną poprawę w zakresie objawów ze strony przewodu pokarmowego poprzez wpływ na nadwrażliwość trzewną [17]. Stwierdzono także pozytywny wpływ mebeweryny na liczbę wypróżnień

i konsystencję stolca u pacjentów z biegunkową postacią IBS [18, 19]. W innej pracy uzyskano zbliżoną skuteczność w odniesieniu do objawów IBS podczas 6-tygodniowego leczenia mebeweryną (135 mg 3 razy dziennie) w porównaniu z metylocelulozą i placebo, a także terapią kognitywną [20]. Wiele chorób czynnościowych, w tym zwłaszcza IBS, ma istotny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem (*health-related quality of life* – HR-QoL) [21]. Problem ten jest często niedoceniany zarówno przez pacjentów, jak i przez lekarzy, mimo że wykazano u pacjentów z IBS istotnie gorszą jakość życia w porównaniu z chorymi na cukrzycę oraz z chorymi przewlekle dializowanymi [22]. Ważnym celem leczenia u pacjentów z IBS jest poprawa jakości życia. W 2014 r. opublikowano wyniki prospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego u pacjentów z IBS przeprowadzonego w następujących czterech krajach: Polska, Egipt, Meksyk i Chiny. Rozpoznanie IBS ustalano na podstawie kryteriów rzymskich III. Celem pracy była ocena jakości życia pacjentów po 4 i 8 tygodniach stosowania mebeweryny w dawkach zaakceptowanych w poszczególnych krajach – w przypadku pacjentów polskich stosowano Duspatalin retard 200 mg 2 razy na dobę, natomiast w Chinach stosowano bromek pinaweryny w dawce 50 mg 3 razy na dobę. Do oceny HR-QoL wykorzystano walidowany kwestionariusz jakości życia w IBS – IBS-QOL, stworzony przez Patricka i Drossmana w latach 90. XX wieku. Kwestionariusz składa się z 34 pytań, na które pacjent odpowiada przy użyciu 5-stopniowej skali Likerta, według której wybór 1 oznacza „wcale”, a 5 – „w bardzo dużym stopniu”. Zgodnie z przyznawaną za każdą odpowiedź punktacją, im wyższy wynik, tym niższa jakość życia. Zastosowanie chlorowodoru mebeweryny wpłynęło na poprawę jakości życia pacjentów z IBS w zakresie wszystkich analizowanych podskal kwestionariusza IBS-QOL. Zarówno w 4., jak i w 8. tygodniu leczenia uzyskano istotny statystycznie wzrost całkowitego wyniku IBS-QOL. Poprawa objawów dotyczyła zarówno pacjentów z dominującymi biegunami, jak i zaparciami. Redukcja zaburzeń rytmu wypróżnień miała także pozytywny wymiar ekonomiczny, bowiem spowodowała zmniejszenie liczby dni spędzonych przez pacjentów w szpitalu oraz absencji w pracy. Ponadto w badaniu potwierdzono korzystny profil bezpieczeństwa obu leków. U 3,3% pacjentów wystąpiły objawy niepożądane, w tym u 3 bóle głowy, a u 4 infekcje górnych dróg oddechowych. Ponadto 2 pacjentów zgłosiło bóle

brzucha i senność, które uznano za potencjalnie związane z przyjmowaniem leku.

Wpływ mebeweryny na jakość życia pacjentów z IBS był także oceniany w ramach opieki lekarza rodzinnego. Po 8 tygodniach stosowania mebeweryny uzyskano istotną poprawę wskaźnika IBS-QOL o 66%. Spektakularną poprawę obserwowano zwłaszcza w młodszej grupie pacjentów, z krótkim wywiadem dolegliwości, u których objawy IBS miały ścisły związek ze stresem. Nie wykazano różnic dotyczących wpływu mebeweryny na redukcję objawów IBS pomiędzy kobietami a mężczyznami [23].

Poprawę HR-QoL uzyskano także w badaniu klinicznym porównującym mebewerynę w dawce 135 mg 2 razy dziennie i trimebutynę w dawce 100 mg 2 razy dziennie przez 6 tygodni. Analiza kwestionariusza IBS-QOL wykazała poprawę o 21 punktów po leczeniu trimebutyną i o 11 punktów po leczeniu mebeweryną [24].

Podsumowanie

Należy podkreślić istotną rolę mebeweryny w niwelowaniu bólów brzucha i zaburzeń rytmu wypróżnień u pacjentów z IBS. W celu osiągnięcia dobrego efektu terapeutycznego leczenie farmakologiczne należy prowadzić równoległe z leczeniem dietetycznym i modyfikacją stylu życia. Decyzja o wprowadzeniu do leczenia mebeweryny wynika z faktu, że lek ten nie zaburza prawidłowej motoryki jelit, a jedynie zapobiega atonii i powoduje ustąpienie skurczu jelita. Wpływ na kanały potasowe i sodowe powoduje zmniejszenie częstości i nasilenia bólów brzucha u pacjentów z IBS. Wprowadzenie na polski rynek nowego preparatu mebeweryny zwiększa akceptację konieczności przewlekłego stosowania leku przez pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Canon M, Ruiz A, Rondon M i wsp. Prevalence of irritable bowel syndrome and health quality of life in adults aged 18 to 30 years in a Colombian University: an electronic survey. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 67-75.
2. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257-1261.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.
4. Lacy BE, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
5. Mulak A. Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. *Gastroenterologia Kliniczna* 2016; 8: 52-61.
6. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 1-8.

7. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterology Rev* 2018; 13: 1-30.
8. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 712-721.
9. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK i wsp. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 1098-1104.
10. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 547-553.
11. Gilbody JS, Fletcher CP, Hughes IW i wsp. Comparison of two different formulations of mebeverine hydrochloride in irritable bowel syndrome. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 461-464.
12. Winsemius A, Meuwesen IM, Boon C i wsp. A pharmacokinetic comparison of the modified release capsule and a plain tablet formulation of mebeverine. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 659-662.
13. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 355-361.
14. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA i wsp. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77: 82-90.
15. Chapman ND, Grillage MG, Mazumder R i wsp. A comparison of mebeverine with high-fibre dietary advice and mebeverine plus ispaghula in the treatment of irritable bowel syndrome: an open, prospectively randomised, parallel group study. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 461-466.
16. Chang FY, Lu CL, Luo JC i wsp. The evaluation of otilonium bromide treatment in Asian patients with irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 402-410.
17. Mishra SP, Shukla SK, Pandey BL. A preliminary evaluation of comparative effectiveness of riluzole in therapeutic regimen for irritable bowel syndrome. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 4 (Suppl 1): S335-S340.
18. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK i wsp. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 1098-1104.
19. Lu CL, Chen CY, Chang FY i wsp. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 925-930.
20. Everitt H, Moss-Morris R, Sibelli A. Management of irritable bowel syndrome in primary care: the results of an exploratory randomised controlled trial of mebeverine, methylcellulose, placebo and a self-management website. *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 68.
21. Hou X, Chen S, Zhang Y. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 783-793.
22. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A i wsp. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology* 2000; 119: 654-660.
23. Dumitrascu DL, Chira A, Bataga S i wsp. The Use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J Gastrointest Liver Dis* 2014; 23: 431-435.
24. Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M i wsp. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J* 2014; 23: 105-113.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anita Gašiorowska
 Klinika Gastroenterologii
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Plac Hallera 1
 90-647 Łódź
 e-mail: anita@sofcom.pl, Kchpp@toya.net.pl