

# Trimebutyna w terapii zespołu jelita drażliwego oraz zespołów nakładania się objawów różnych chorób przewodu pokarmowego

---

Dr hab. n. med. Beata Kasztelan-Szczerbińska

Lek. Anna Rycyk

Prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach

Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach

 **Debretin**  
trimebutini maleas

PRZYWRACA NATURALNĄ PRACĘ  
PRZEWODU POKARMOWEGO\*



\*Trimebutyna pobudza motorykę przewodu pokarmowego w stanach hipokinezy, a hamuje aktywność motoryczną przy hiperkiniezii.

\*\* w postaci tabletek.

 **polpharma**

Dr hab. n. med. Beata Kasztelan-Szczerbińska, lek. Anna Rycyk,  
prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach

Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach

# Trimebutyna w terapii zespołu jelita drażliwego oraz zespołów nakładania się objawów różnych chorób przewodu pokarmowego

---

*Trimebutine in the treatment of irritable bowel syndrome and overlapping syndromes of various gastrointestinal diseases*

## **Summary**

Trimebutine maleate has been known and used in the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract, including the most common irritable bowel syndrome (IBS), since the late 1960s. The effectiveness of this drug in relieving abdominal pain has been confirmed in numerous clinical trials. The exceptionally broad spectrum of trimebutine action includes the agonist interaction with peripheral  $\mu$ ,  $\delta$  and  $\kappa$  opioid receptors, the modulation of gastrointestinal peptide release, the induction of premature III phase of the migrating motor complex in the small intestine, the regulation of colonic contraction, and the impact on visceral nociception. The well-documented pharmacological safety of the drug makes it possible to use it even in the treatment of children over 1 month of age. The article presents an overview of the current knowledge on the complex mechanism of action of trimebutine and the possibility of its use in the treatment of various diseases of the digestive system.

**Keywords:** trimebutine, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, functional gastrointestinal disorders, overlap syndrome

**Słowa kluczowe:** trimebutyna, zespół jelita drażliwego, choroba refluksowa przełyku, dyspepsja czynnościowa, czynnościowe zaburzenia układu pokarmowego, zespół nakładania

---

Maleinian trimebutyny jest znany i stosowany od późnych lat 60. XX wieku w leczeniu czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego, w tym najczęstsze z nich – zespołu jelita drażli-

wego (IBS). Skuteczność tego leku w łagodzeniu bólu brzucha potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Wyjątkowo szerokie spektrum działania trimebutyny obejmuje agonistyczną interakcję z ob-

wodowymi receptorami opioidowymi  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , modulację uwalniania peptydów żołądkowo-jelitowych, indukcję wczesnego etapu III fazy migrującego kompleksu motorycznego w jelicie cienkim, regulację czynności skurczowej okrężnicy oraz wpływ na noccepcję trzewną. Dobrze udokumentowane bezpieczeństwo farmakologiczne leku sprawia, że można go stosować również w leczeniu dzieci powyżej 1 miesiąca życia. Artykuł prezentuje przegląd aktualnej wiedzy na temat złożonego mechanizmu działania trimebutyny oraz możliwości jej zastosowania w terapii różnych chorób układu pokarmowego.

## Wprowadzenie

Właściwe postępowanie u chorych z czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego, w tym z najczęstszym wśród nich – zespołem jelita drażliwego (IBS), od dawna skupia uwagę międzynarodowych ekspertów, ponieważ terapia jednym lekiem rzadko kiedy łagodzi uciążliwe objawy tych chorób u większości pacjentów. Odzwierciedleniem tego zainteresowania była modyfikacja rekomendacji ustalonych w celu poprawnego diagnozowania i różnicowania wymienionych chorób. W maju 2016 roku opublikowano nowe Kryteria Rzymskie IV, które zaktualizowały zasady rozpoznawania oraz wytyczne dotyczące leczenia czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego. W ostatniej dekadzie (poprzednia wersja wytycznych, Kryteria Rzymskie III, została opublikowana 10 lat wcześniej) zgromadzono więcej informacji oraz podjęto kolejne próby opracowania nowych środków farmakologicznych i metod postępowania niefarmakologicznego. Między innymi, w przeciwieństwie do dotychczasowych rekomendacji, najnowsze wytyczne zalecają spożycie błonnika rozpuszczalnego, który występuje w surowych jarzy-

nach i owocach. Natomiast nie zaleca się spożywania błonnika nierozpuszczalnego, zawartego np. w suchych otrębach, który może być przyczyną nasilonych wzdęć i dolegliwości bólowych brzucha<sup>[1]</sup>. Niektóre leki ze względu na swoją skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa niezmiennie wymieniane są jako stały element w schematach terapeutycznych proponowanych do zastosowania u pacjentów z rozpoznaniem wymienionych chorób. Należy do nich trimebutyna.

## Mechanizm działania trimebutyny – różne oblicza jednego leku

Maleinian trimebutyny, znany i stosowany od późnych lat 60. XX wieku, jest stosunkowo dobrze tolerowanym i bezpiecznym lekiem, dlatego może być wykorzystany w terapii również u dzieci i niemowląt (powyżej 1 miesiąca życia)<sup>[2]</sup>. W trakcie terapii wyjątkowo mogą wystąpić reakcje alergiczne. Trimebutyna nie jest zalecana w pierwszym tryestrze ciąży<sup>[3]</sup>. Lek ten posiada unikalny podwójny mechanizm działania, co warunkuje możliwość jego zastosowania w odmiennych sytuacjach klinicznych: zarówno w przypadku obniżonej aktywności skurczowej mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego (oddziaływanie poprzez receptory  $\mu$  i  $\delta$ ), jak i w przypadku nadmiernie pobudzonej perystaltyki (oddziaływanie poprzez receptory  $\kappa$ )<sup>[4,5]</sup>. Mimo że często jest utożsamiana z lekami spazmolitycznymi, właściwości trimebutyny czynią ją lekiem wielozadaniowym. Najnowsze badania wskazują nawet, że może ona wywierać efekt przeciwotworowy w obrębie przewodu pokarmowego oraz mózgu<sup>[4,6]</sup>. Liczne badania kliniczne potwierdziły skuteczność tego leku w łagodzeniu dolegliwości bólowych jamy brzusznej – wiodącego problemu u pacjentów z IBS. Na przeciwbólowe działanie trimebutyny składa się nie tylko efekt

spazmolityczny, ale również jej oddziaływanie poprzez obwodowe receptory opioidowe oraz modulowanie uwalniania peptydów żołądkowo-jelitowych. Odgrywa ona także istotną rolę w regulacji wrażliwości trzewnej. Opisano, że u zwierząt i ludzi trimebutyna jest metabolizowana w wątrobie do aktywnej pochodnej zwanej N-demetylotrimebutyną, która blokuje aktywność kanałów sodowych i wykazuje silne działanie miejscowo znieczulające<sup>[7]</sup>. Kilka badań wykazało, że trimebutyna jest regulatorem multijonowych kanałów ( $\text{Ca}^{2+}$  i  $\text{K}^{+}$ ) w jelitach<sup>[8,9]</sup>. Ponadto prawdopodobnie oddziałuje ona na komórki śródmiąszkowe Cajala (ICC), tj. wyspecjalizowane komórki mięśniowe przewodu pokarmowego pełniące funkcję rozrusznikową i umożliwiające skoordynowany skurcz mięśni gładkich. Komórki ICC występują w całym przewodzie pokarmowym, począwszy od przetyku, po wewnętrzny zwieracz odbytu<sup>[10]</sup>. Ważne jest to, że jako syntetyczny agonista obwodowych receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  trimebutyna może wywierać bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego bez penetracji i negatywnych działań w obrębie OUN.

W badaniach potwierdzono również, że lek ten przyspiesza opróżnianie żołądka poprzez indukcję wczesnej III fazy migrującego kompleksu motorycznego (MMC)<sup>[11,12]</sup>. MMC generuje skurcze ułatwiające przesuwanie się treści jelitowej, co w okresie między posiłkami oczyszcza jelito z zalegającej treści i zapobiega nadmiernemu rozrostowi bakterii<sup>[12]</sup>. Skojarzony wpływ trimebutyny na motorykę przewodu pokarmowego łączy więc w sobie kolejno przyspieszenie opróżniania żołądka, inicjację III fazy MMC w jelicie cienkim i modulację skurczowej czynności okrężnicy. Ponadto trimebutyna pobudza uwalnianie peptydów przewodu pokarmowego, takich jak motylina, wazoaktywny peptyd jelitowy, gastryna, insulina i glukagon<sup>[3]</sup>. Motylina oraz in-

ne substancje oddziałujące poprzez receptory motyliny okazały się odgrywać znaczącą rolę w regulacji III fazy MMC u ludzi. Potwierdzono również, że oddziaływanie trimebutyny na motorykę jelit w obliczu stresu wykazuje znaczące skrócenie czasu trwania III fazy MMC<sup>[13,14]</sup>.

W ostatnim okresie opracowano kilka nowych związków zawierających trimebutynę, np. sól trimebutyny na bazie nitroargininy, która może uwalniać tlenek azotu. Mediator ten, oddziałując z agonistą opioidów, wzmacnia jego działanie przeciwbólowe<sup>[15]</sup>. Wallace i wsp. opracowali inną innowacyjną sól trimebutyny, zdolną do uwalniania in vivo siarkowodoru, gazowego mediatora, o którym wiadomo, że redukuje nocycepcję<sup>[16]</sup>. Biorąc pod uwagę jej spektrum działania, wydaje się, że trimebutyna jest skuteczna we wszystkich postaciach zespołu jelita drażliwego (IBS). Skuteczność w łagodzeniu zarówno ostrych, jak i przewlekłych objawów tego zespołu została potwierdzona zarówno w badaniach porównawczych z placebo, jak i w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w tym wskazaniu. Jej aktywność obserwowana na różnych etapach funkcjonowania przewodu pokarmowego, od modyfikacji motoryki po kontrolę bólu, sprawia, że lek ten można wykorzystać w leczeniu zarówno zaburzeń wynikających z nadpobudliwości, jak i obniżonej motoryki występujących w IBS i innych czynnościowych zaburzeniach układu pokarmowego (FGID). Właściwości biochemiczne, szeroki zakres działania oraz korzystny profil bezpieczeństwa sprawiają, że lek ten jest chętnie stosowany w codziennej praktyce lekarskiej.

### Trimebutyna w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS)

Zespół jelita drażliwego (IBS) należy do najbardziej znanych czynnościowych chorób przewodu

pokarmowego<sup>[17]</sup>. Jest obecnie najczęściej rozpoznawaną przewlekłą chorobą jelita<sup>[18]</sup>. Niestety, brak tanich, nieinwazyjnych metod służących rozpoznaniu zaburzeń czynnościowych sprawia lekarzom trudności w postawieniu właściwej diagnozy<sup>[17]</sup>. Nieracjonalne i/lub nadmierne mnożenie badań dodatkowych prowadzi do generowania kosztów w systemach zdrowotnych na całym świecie, których można by było uniknąć, gdyby rozpoznanie IBS opierało się na prostych i łatwych do

**Tabela 1.** Kryteria Rzymskie IV dla rozpoznania zespołu jelita drażliwego (IBS)

<b>Nawracający ból brzucha, występujący przynajmniej 1 dzień w tygodniu, w ciągu ostatnich 3 miesięcy, spełniający co najmniej 2 z 3 poniższych kryteriów:</b>
1. związany jest z wypróżnieniem
2. związany jest ze zmianą częstości wypróżnień
3. związany jest ze zmianą konsystencji stolca

*Powyższe kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, przy czym początek objawów powinien przypadać na minimum 6 miesięcy przed postawieniem diagnozy.*

**Tabela 2.** Wytyczne AGA 2020 dla określenia podtypu zespołu jelita drażliwego (IBS)

<b>Określenie podtypu IBS w oparciu o wytyczne AGA 2020</b>
1. Konsystencja stolca powinna być określona w oparciu o brytolską skalę uformowania stolca.
2. Należy określić konsystencję pierwotnego stolca tylko w dniach, kiedy pacjent zgłasza nietypową perystaltykę. Ten warunek powinien być określony, gdy pacjent nie stosuje leków wpływających na perystaltykę. Powinno się prowadzić codzienne obserwacje przez 2 tygodnie celem jak najdokładniejszego oszacowania wyniku.
3. Po określeniu konsystencji stolca, podtyp choroby jest określany w oparciu o Kryteria Rzymskie IV: <ol style="list-style-type: none"> <li>IBS-C: postać zaparciowa, czyli: &gt;25% wypróżnień powiązanych z BSFS 1 lub 2 oraz BSFS 6 lub 7 pojawiająca się w mniej niż 25% wypróżnień,</li> <li>IBS-D: postać biegunkowa, czyli: &gt;25% wypróżnień związanych z BSFS 6 lub 7 oraz mniej niż 25% wypróżnień z BSFS 1 lub 2,</li> <li>IBS-M: postać mieszana, czyli: &gt;25% wypróżnień powiązanych z BSFS 1 lub 2 oraz &gt;25% wypróżnień powiązanych z BSFS 6 lub 7,</li> <li>IBS-U: postać niesklasyfikowana.</li> </ol>

przeprowadzenia w codziennej praktyce lekarskiej procedurach.

Zespół jelita drażliwego to choroba przewlekła, która istotnie wpływa na zmniejszenie jakości życia pacjentów nią dotkniętych. Najczęściej dotyczy ona kobiet przed pięćdziesiątym rokiem życia<sup>[19]</sup>. Pacjenci z IBS doświadczają nawracających dolegliwości jamy brzusznej oraz objawów jelitowych w postaci zaparć, biegunek lub typu mieszanego, które zgodnie z IV Kryteriami Rzymskimi powinny trwać od co najmniej 6 miesięcy przed postawieniem diagnozy oraz doskwierać pacjentowi przez ostatnie 3 miesiące (Tabela 1).

Kryteria Rzymskie IV, opublikowane w 2016 roku, stanowią międzynarodowy konsensus dotyczący chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. Wśród nich wyróżnia się choroby czynnościowe jelit (kategoria C), spośród których najczęściej występującą jest zespół jelita drażliwego<sup>[20]</sup>. W grudniu 2020 roku, z uwagi na rozpowszechnienie IBS oraz nowe możliwości terapeutyczne, po raz pierwszy opracowano zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczące tej jednostki chorobowej. Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi przed rozpoznaniem zespołu jelita drażliwego należy wykluczyć inne choroby z podobnymi objawami. Badania serologiczne pomagają wykluczyć celiakię u pacjentów z postacią biegunkową IBS. Nie zaleca się natomiast rutynowego wykonywania posiewów kału, testów w kierunku alergii pokarmowych ani wykonywania kolonoskopii u pacjentów z IBS poniżej 45 roku życia bez objawów alarmowych. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego należy określić podtyp IBS w celu potencjalnej poprawy efektu terapeutycznego (Tabela 2). Do określenia podtypu choroby wykorzystuje się brytolską skalę uformowania








stolca (BSFS) przedstawioną schematycznie na rycinie 1<sup>[19]</sup>.

Kluczem do postawienia właściwego rozpoznania jest równowaga pomiędzy badaniami niezbędnymi do stwierdzenia IBS, jak i badaniami służącymi wykluczeniu patologii organicznej, co zwykle stanowi wyzwanie w dobie dzisiejszych możliwości diagnostycznych. Amerykańskie Towarzystwo Gastroenterologiczne rekomenduje następujące badania diagnostyczne: oznaczenie poziomu białka CRP w surowicy krwi, kalprotektyny lub laktoferyny w kale u pacjentów z postacią biegunkową IBS, bez objawów alarmowych, w celu wykluczenia choroby zapalnej jelita<sup>[19]</sup>. U pacjentów od 50. roku życia powinno się wykonać kolonoskopię w ramach badań przesiewowych, szczególnie jeśli zgłaszane są objawy takie jak dolegliwości bólowe jamy brzusznej, zmiana rytmu wypróżnień, zmiana konsystencji stolca, biegunki lub zaparcia czy objawy alarmowe (Tabela 3).

Nawet wtedy, gdy przestrzegamy aktualnych kryteriów rozpoznania IBS, należy zawsze pamiętać o pewnych aspektach, które mogą mieć potencjalny związek z ryzykiem występowania choroby organicznej jelita grubego. Należą do nich wspomniani wcześniej wiek pacjenta – powyżej 50 r.ż. oraz płeć męska, krótki czas trwania objawów, poprzedzająca dolegliwości antybiotykoterapia, objawy pojawiające się w godzinach nocnych, niezamierzona utrata masy ciała, krwawienia z przewodu pokarmowego, gorączka. Ponadto należy zwrócić uwagę na pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku polipów i raka jelita grubego, celiakii, nieswoistych chorób zapalnych jelit. Należy pamiętać również o objawach pozajelitowych występujących w przebiegu IBS, które obejmują bóle głowy, zaburzenia snu, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia aktywności seksualnej chorych.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić mikroskopowe zapalenie jelita grubego, amyloidozę oraz eozynofilowe zapalenie jelit, które są możliwe do wykluczenia tylko na podstawie badania histopatologicznego wycinków pobranych podczas endoskopii<sup>[21]</sup>. Postać biegunkową zespołu jelita drażliwego należy także różnicować z przewlekłą niewydolnością trzustki, nietolerancją laktozy, a także idiopatycznym zaburzeniem wchłaniania kwasów żółciowych<sup>[22]</sup>.

**Ryc. 1.** Brytolska skala uformowania stolca (BSFS)

Typ 1		Oddzielne twarde grudki, przypominające orzechy (trudne do wydalenia)
Typ 2		Stolec wydłużony, ale grudkowany
Typ 3		Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni
Typ 4		Stolec wydłużony, smukły, gładki i miękki
Typ 5		Miękkie kawałki stolca z wyraźnymi krawędziami (łatwe do wydalenia)
Typ 6		Kłaczkowate kawałki stolca, postrzępione, stolec papkowaty
Typ 7		Stolec wodnisty, bez elementów stałych (całkowicie płynny)

**Tabela 3.** Objawy alarmowe

<input type="checkbox"/> Anemia
<input type="checkbox"/> Krew w stolcu
<input type="checkbox"/> Gorączka
<input type="checkbox"/> Chudnięcie
<input type="checkbox"/> Wiek >45 lat
<input type="checkbox"/> Obciążenie genetyczne nowotworami
<input type="checkbox"/> Objawy wybudzające ze snu
<input type="checkbox"/> Opór wyczuwalny w jamie brzusznej
<input type="checkbox"/> Wodobrzusze

## Trimebutyna w terapii zespołu nakładania się objawów IBS, choroby refluksowej przełyku (GERD) i/lub innych czynnościowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (FGID)

Diagnostując IBS, należy zawsze pamiętać o możliwości współwystępowania innej patologii przewodu pokarmowego, pomimo prawidłowo postawionego rozpoznania zespołu jelita drażliwego (IBS). Współwystępowanie objawów IBS, dyspepsji czynnościowej (FD) i choroby refluksowej przełyku (GERD) jest szeroko raportowane w literaturze<sup>[23-26]</sup>. Większość badań oceniających objawy nakładania się różnych czynnościowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych (FGID) koncentrowała się jednak tylko na kombinacji jednej lub dwóch chorób, głównie IBS i FD. W kilku badaniach potwierdzono również nakładanie się objawów GERD i innych FGID.

W 2012 r. Lovell RM i Ford AC. przeprowadzili metaanalizę w celu oszacowania częstości występowania objawów GERD u pacjentów z IBS. Stwierdzono, że całkowity iloraz szans wystąpienia objawów GERD u osób z IBS był czterokrotnie wyższy niż u osób bez IBS, a stopień nakładania się objawów wahał się od 12% do 27%, w zależności od metody diagnostycznej i kryteriów stosowanych do zdefiniowania jednostki chorobowej<sup>[27]</sup>. W kolejnym badaniu Pourhoseingholi i wsp. potwierdzili, że u 74,7% pacjentów z IBS (198 osób, Kryteria Rzymskie III) równocześnie występowały objawy GERD (tj. zgaga i/lub kwaśne regurgitacje przynajmniej jeden raz tygodniowo przez ostatnie 3 miesiące)<sup>[28]</sup>. Opublikowany w 2015 r. raport Rasmussen i wsp. przedstawia analizę objawów u 49 706 losowo wybranych chorych, którzy odpowiedzieli na ankietę internetową. Częstość występowania GERD (definicja montrealaska) i IBS (Kryteria Rzymskie III) wynosiła odpowiednio 11,2% i 10,5%.

Natomiast objawy nakładania się GERD i IBS występowały u 56,9% badanych<sup>[29]</sup>. Kolejne badanie przeprowadzone przez Quigley EM i Lacy BE objęło 100 000 pacjentów. Analiza wyników uzyskanych z ankiet internetowych wykazała, że wśród wszystkich osób spełniających kryteria rozpoznania GERD, FD i IBS 69,3% z nich spełniało kryteria rozpoznania tylko jednej jednostki chorobowej, 22,9% dwóch, a 7,7% wszystkich trzech wymienionych chorób. W badanej grupie pacjentów 30,6% osób prezentowało więc objawy zespołu nakładania, ponieważ spełniało kryteria rozpoznania dwóch lub trzech wymienionych chorób<sup>[25]</sup>.

Przytoczone wyniki badań jednoznacznie wskazują na dość dużą częstość nakładania się objawów zarówno GERD, jak i innych FGID. Stało się to implikacją do dalszych badań w celu określenia efektów działania trimebutyny w tych złożonych sytuacjach klinicznych. Hussain i wsp., prowadząc badania w zwierzęcym modelu nakładania się FD/IBS, wykazali, że trimebutyna korzystnie oddziałuje na funkcję motoryczną górnego oraz dolnego odcinka przewodu pokarmowego, co sugeruje, że może ona być skutecznym lekiem w terapii objawów nakładania FD i IBS u ludzi<sup>[30]</sup>. Wyniki badań uzyskane przez Kountouras i wsp. sugerują, że 3-miesięczna terapia skojarzona omeprazolem z trimebutyną jest istotnie skuteczniejsza zarówno w leczeniu objawów klinicznych GERD ( $p=0,003$ ), jak i zmian zapalnych przełyku ( $p=0,029$ ) w porównaniu do omeprazolu w monoterapii<sup>[31]</sup>.

W 2020 roku ukazał się raport z wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego i kontrolowanego placebo badania prospektywnego z udziałem 211 pacjentów z dyspepsją czynnościową (FD). Uczestnicy przez 4 tygodnie otrzymywali trimebutynę (TM) w dawce 300 mg dwa razy dziennie (108 pacjentów) lub placebo (103 pacjentów). Do oceny objawów FD zastoso-



wano kryteria Glasgow Dyspepsia Severity Score (GDSS). Dodatkowym, pilotażowym, drugorzędowym punktem końcowym była ocena opróżniania żołądka (GE), przeprowadzona w oparciu o badanie scyntygraficzne z użyciem półstałego posiłku znakowanego koloidem  $^{99m}\text{Tc}$  cyny. W grupie chorych otrzymujących TM stwierdzono istotne zmniejszenie punktacji GDSS w okresie pomiędzy pierwszą (2 tygodnie) a ostatnią (4 tygodnie) wizytą ( $p=0,02$ ). Ponadto wykazano, że TM istotnie przyspieszyła opróżniania żołądka (mediana opróżniania 75,5% w grupie TM wobec 66,6% w grupie placebo,  $p=0,036$ ). Działania niepożądane o nasileniu od niskiego do umiarkowanego stwierdzono u 12,3% pacjentów stosujących TM. W podsumowaniu stwierdzono, że monoterapia TM wydaje się skuteczną i bezpieczną metodą leczenia FD, ale przedstawione wyniki wymagają dalszego potwierdzenia w przyszłych badaniach wielośrodkowych<sup>[6]</sup>. Kolejne wyniki badań wskazują, że u chorych z objawami zespołu nakładania GERD/IBS trimebutyna może oddziaływać również poprzez skrócenie tzw. okresu lag (tj. czasu przed rozpoczęciem opróżniania żołądka)<sup>[31]</sup>.

Ostatnio w badaniach *in vitro* wykazano bakteriostatyczne/bakteriobójcze działanie trimebutyny w stosunku do drobnoustrojów kolonizujących przewód pokarmowy i potencjalnie istotnych w poinfekcyjnych, czynnościowych zaburzeniach żołądkowo-jelitowych, tj. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Enterococcus faecalis*<sup>[32]</sup>. Takie przeciwbakteryjne działanie różnych preparatów farmaceutycznych spoza grupy antybiotyków stosowanych w leczeniu chorób niezakaźnych opisywano już wcześniej<sup>[33]</sup>. Również Long i wsp. donosili, że maleinian trimebutyny skutecznie zmniejszał nadmierną kurczliwość mięśni okrężnicy u myszy z poinfekcyjnym zespołem jelita drażliwego<sup>[34]</sup>. Dokładny mechanizm, za pomocą

którego mikrobiota jelitowa może indukować ból trzewny, pozostaje nadal w sferze badań. Złożona i wieloetapowa interakcja między mikrobiotą jelitową a OUN ma daleko idące implikacje, co może okazać się przydatne w terapii pacjentów z FGID, w tym z IBS. Jak wynika z obserwacji klinicznych, ból trzewny w tej grupie chorych istotnie nasila się w sytuacjach stresowych.

Podsumowując, w zespołach nakładania trimebutyna może wywierać swój korzystny efekt jako:

- ❑ regulator motoryki jelit,
- ❑ lek przyspieszający opróżnianie żołądkowe,
- ❑ aktywator uwalniania hormonów jelitowych,
- ❑ modulator wrażliwości trzewnej,
- ❑ potencjalny czynnik modyfikujący skład mikrobioty jelitowej.

Niektóre właściwości trimebutyny wymagają jeszcze potwierdzenia, ale dostępne dowody jednoznacznie wskazują na możliwość jej zastosowania zarówno we wszystkich typach izolowanego IBS, jak i w przypadku chorych ze współistnieniem IBS z innymi chorobami przewodu pokarmowego, np. GERD czy inne FGID<sup>[30,31,35]</sup>. Nasza obecna wiedza na temat zespołów nakładania się objawów GERD i FGID, jak i różnych chorób z grupy FGID, jest ograniczona. Wydaje się, że niedawna modyfikacja definicji czynnościowych zaburzeń przełyku w oparciu o Kryteria Rzymskie IV może zmienić postrzeganie częstości występowania i nakładania się objawów GERD oraz innych FGID.

#### Piśmiennictwo:

1. Skrzydło-Radomańska B.: Zespół jelita drażliwego. Med. Prakt., 2020; 4: 134-138.
2. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w ze-

- spole jelita drażliwego. *Gastroenterology Rev.* 2018; 13(4): 167-196.
- Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: Mechanism of Action, Effects on Gastrointestinal Function and Clinical Results. *Journal of International Medical Research.* September 1997:225-246. doi:10.1177/030006059702500501.
  - Fan, Y.; Liu, P.; Xue, W.; Zhao, W.; Pan, H. Trimebutine Promotes Glioma Cell Apoptosis as a Potential Anti-Tumor Agent. *Front Pharmacol* 2018, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00664>.
  - Mulak, A. Leky prokinetyczne w Polsce – kiedy i jak stosować? *Gastroenterologia Kliniczna. Postępy i Standardy* 2014, 6 (4), 134-142.
  - Kountouras, J.; Gavalas, E.; Papaefthymiou, A.; Tselchelis, I.; Polyzos, S. A.; Bor, S.; Diculescu, M.; Jadalalah, ?.; Tadeusz, M.; Karakan, T.; Bochenek, A.; Rozciecha, J.; Dabrowski, P.; Sparchez, Z.; Sezgin, O.; Gülten, M.; Farsakh, N. A.; Doulberis, M. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (Kaunas)* 2020, 56 (7). <https://doi.org/10.3390/medicina56070339>.
  - Roman, F. J.; Lanet, S.; Hamon, J.; Brunelle, G.; Maurin, A.; Champeroux, P.; Richard, S.; Alessandri, N.; Gola, M. Pharmacological Properties of Trimebutine and N-Monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 289 (3), 1391-1397.
  - Nagasaki, M.; Komori, S.; Ohashi, H. Effect of Trimebutine on Voltage-Activated Calcium Current in Rabbit Ileal Smooth Muscle Cells. *Br J Pharmacol* 1993, 110 (1), 399-403.
  - Morisawa, T.; Hasegawa, J.; Tanabe, K.; Watanabe, A.; Kitano, M.; Kishimoto, Y. Effects of Trimebutine Maleate on Delayed Rectifier K<sup>+</sup> Currents in Guinea-Pig Ventricular Myocytes. *J Pharm Pharmacol* 2000, 52 (4), 403-408. <https://doi.org/10.1211/0022357001774156>.
  - Won, K.-J.; Sanders, K. M.; Ward, S. M. Interstitial Cells of Cajal Mediate Mechanosensitive Responses in the Stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005, 102 (41), 14913-14918. <https://doi.org/10.1073/pnas.0503628102>.
  - Yang, Y. J.; Bang, C. S.; Baik, G. H.; Park, T. Y.; Shin, S. P.; Suk, K. T.; Kim, D. J. Prokinetics for the Treatment of Functional Dyspepsia: Bayesian Network Meta-Analysis. *BMC Gastroenterol* 2017, 17. <https://doi.org/10.1186/s12876-017-0639-0>.
  - Chaussade, S.; Grandjouan, S.; Couturier, D.; Thierman-Duffaud, D.; Henry, J. F. Induction of Phase 3 of the Migrating Motor Complex in Human Small Intestine by Trimebutine. *Eur J Clin Pharmacol* 1987, 32 (6), 615-618. <https://doi.org/10.1007/BF02455998>.
  - Diop, L.; Pascaud, X.; Le Gallou, B.; Junien, J. L. Travel Stress Alters the Intestinal Migrating Myoelectric Complex in Rats: Antagonist Effect of Trimebutine. *Life Sci* 1992, 50 (4), 263-271. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90333-k](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90333-k).
  - Valori, R. M.; Kumar, D.; Wingate, D. L. Effects of Different Types of Stress and of "Prokinetic" Drugs on the Control of the Fasting Motor Complex in Humans. *Gastroenterology* 1986, 90 (6), 1890-1900. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90258-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90258-1).
  - Distrutti, E.; Mencarelli, A.; Renga, B.; Caliendo, G.; Santagada, V.; Severino, B.; Fiorucci, S. A Nitro-Arginine Derivative of Trimebutine (NO<sub>2</sub>-Arg-Trim) Attenuates Pain Induced by Colorectal Distension in Conscious Rats. *Pharmacol Res* 2009, 59 (5), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2009.01.008>.
  - Wallace, J.; Cirino, G.; Santagada, V.; Caliendo, G. Salts of Trimebutine and N-Desmethyl Trimebutine. *US7666907B2*, February 23, 2010.
  - Stanghellini, V. Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Beyond Rome IV. *Dig Dis* 2017, 35 (Suppl. 1), 14-17. <https://doi.org/10.1159/000485408>.
  - de Bortoli, N.; Tolone, S.; Frazzoni, M.; Martinucci, I.; Sgherri, G.; Albano, E.; Ceccarelli, L.; Stasi, C.; Bellini, M.; Savarino, V.; Savarino, E. V.; Marchi, S. Gastroesophageal Reflux Disease, Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome: Common Overlapping Gastrointestinal Disorders. *Ann Gastroente-*

- rol 2018, 31 (6), 639-648. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>.
19. Lacy, B. E.; Pimentel, M.; Brenner, D. M.; Chey, W. D.; Keefer, L. A.; Long, M. D.; Moshiree, B. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. Official journal of the American College of Gastroenterology. ACG 2021, 116 (1), 17-44. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001036>.
20. Drossman, D. A.; Hasler, W. L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology 2016, 150 (6), 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
21. Fukudo, S.; Okumura, T.; Inamori, M.; Okuyama, Y.; Kanazawa, M.; Kamiya, T.; Sato, K.; Shiotani, A.; Naito, Y.; Fujikawa, Y.; Hokari, R.; Masaoka, T.; Fujimoto, K.; Kaneko, H.; Torii, A.; Matsueda, K.; Miwa, H.; Enomoto, N.; Shimosegawa, T.; Koike, K. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Irritable Bowel Syndrome 2020. J Gastroenterol 2021. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>.
22. Kobańska M. IBS: zaburzenie na linii mózgu-jelit. Czy jest na nie sposób? Wywiad z prof. Skrzydło-Rado- mańską. Termedia. Gastroenterologia 2016.
23. Kennedy TM, Jones RH, Hungin AP, O'flanagan H, Kelly P. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux, and bronchial hyper-responsiveness in the general population. Gut. 1998;43:770-774.
24. Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:453-461.
25. Quigley EM, Lacy BE. Overlap of functional dyspepsia and GERD – diagnostic and treatment implications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:175-186.
26. Choung RS, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? Neurogastroenterol Motil. 2012;24:229-234.
27. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012;107:1793-1801.
28. Pourhoseingholi A, Vahedi M, Pourhoseingholi MA, et al. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: overlap analysis using log-linear models. Arab J Gastroenterol. 2012;13:20-23.
29. Rasmussen S, Jensen TH, Henriksen SL, et al. Overlap of symptoms of gastroesophageal reflux disease, dyspepsia and irritable bowel syndrome in the general population. Scand J Gastroenterol. 2015;50:162-169.
30. Hussain Z, Jung DH, Lee YJ, Park H. The Effect of Trimebutine on the Overlap Syndrome Model of Guinea Pigs. J Neurogastroenterol Motil. 2018;24(4): 669-675. doi:10.5056/jnm18049.
31. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C, Boura P, Venizelos J, Kalis A. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. Hepatogastroenterology. 2002 Jan-Feb;49(43):193-7. PMID: 11941952.
32. Kountouras J, Sofianou D, Gavalas E, et al. Trimebutine as a potential antimicrobial agent: a preliminary in vitro approach. Hippokratia. 2012;16:347-349.
33. Kruszewska H, Zareba T, Tyski S. Examination of antimicrobial activity of selected non-antibiotic drugs. Acta Pol Pharm. 2004;61(suppl):18-21.
34. (Long Y, Liu Y, Tong J, Qian W, Hou X. Effectiveness of trimebutine maleate on modulating intestinal hypercontractility in a mouse model of postinfectious irritable bowel syndrome. Eur J Pharmacol. 2010 Jun 25;636(1-3):159-65. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.03.037. Epub 2010 Apr 2. PMID: 20371236.)
35. Kountouras, J.; Doulberis, M.; Papaefthimiou, A.; Polyzos, S. A. Gastroesophageal Reflux Disease, Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia as Overlapping Conditions: Focus on Effect of Trimebutine. Ann Gastroenterol 2019, 32 (3), 318. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0366>.

- 100 mg x 30 tabl.
- 100 mg x 100 tabl.



JEDYNA TRIMEBUTYNA\*  
**BEZ LAKTOZY**

Ircolon  
100 mg x 100 tabl.

**11,65 g laktozy<sup>1</sup>**



szklanka  
mleka\*\*

Ircolon Forte  
200 mg x 100 tabl.

**23,3 g laktozy<sup>2</sup>**



2 szklanki  
mleka\*\*

Tribux Forte 200 mg x 60 tabl.

**6,48 g laktozy<sup>3</sup>**



2/3 szklanki  
mleka\*\*

**Debretin (Trimebutyni maleas). Skład i postać:** Każda tabletkowa zawiera 100 mg trimebutyny maleinianu. **Wskazania:** Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego określane jako zespół jelita drażliwego lub zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego - bóle brzucha, stany skurczowe jelit, biegunki lub zaparcia. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie. Produkt leczniczy przeznaczony do stosowania wyłącznie u dorosłych. Dorosli: 1 tabletkę 3 razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach dawkę można zwiększyć do 6 tabletek na dobę w dawkach podzielonych. Sposób podawania. Podanie doustne. Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Brak. **Działania niepożądane:** Działania niepożądane występują rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), a ich charakter jest przemijający i łagodny. Rzadko: skórne reakcje alergiczne, zmęczenie, nudności. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 301; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 9270, wydane przez MZ. Lek wydawany na podstawie recepty. ChPL: 2016.01.13.

1. Ilość laktozy w produkcji Ircolon dla standardowej dawki dobowej (3 x 100 mg trimebutyny) wynosi 349,5 mg wg ChPL Ircolon - <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl> (stan na dzień 05.03.2021).

2. Ilość laktozy w produkcji Ircolon Forte dla standardowej dawki dobowej (3 x 100 mg trimebutyny) wynosi 349,5 mg wg ChPL Ircolon Forte - <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl> (stan na dzień 05.03.2021).

3. Ilość laktozy w produkcji Tribux Forte dla standardowej dawki dobowej (3 x 100 mg trimebutyny) wynosi 162 mg wg ChPL Tribux Forte - <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl> (stan na dzień 05.03.2021).

\* w postaci tabletek. \*\* 100 g mleka krowiego (1,5% tłuszczu) zawiera ok. 4,8 g laktozy.

Artykuł ukazał się w miesięczniku

**ŚWIAT** MEDYCyny  
I FARMACJI

nr 3 (236) 2021

**Wydawca miesięcznika**  
**„Świat Medycyny i Farmacji”**  
Agencja Reklamowa LION-ART  
ul. Staromiejska 2/13  
40-013 Katowice  
tel./fax: 32 253-02-88  
e-mail: [redakcja@smif.com.pl](mailto:redakcja@smif.com.pl)  
[www.smif.com.pl](http://www.smif.com.pl)