

DIAREEA ÎN COLONUL IRITABIL LA ADULT - SOLUȚII TERAPEUTICE DIFERITE PENTRU O PATOLOGIE POLIMORFĂ

M. Diculescu*, D. Ștefan**, Simona Ozarheviçi*,
Luminița Neacsu*, Anca Roxana Lupu***, A. Oproiu*

REZUMAT

Colonul iritabil este o afecțiune frecvent întâlnită la adult. Are un mecanism fiziopatologic complex și este caracterizată de lipsa oricărei leziuni organice. Scopul nostru a fost de a testa efectele Diosmectitei, produs ce face parte din noua linie terapeutică a bolilor diareice, comparativ cu efectele Loperamidei.

Am realizat un studiu prospectiv, monocentric ce a inclus 2 grupuri de pacienți: grupul D incluzând 30 de pacienți cu colon iritabil tratați cu diosmectită 9g/zi, și grupul L de 32 pacienți ce au primit loperamidă 4 mg/zi. Ambele grupuri au fost tratate 30 de zile, fiind evaluate la 10, 20 și 30 de zile de la începutul tratamentului. Diagnosticul de colon iritabil a fost pus pe date clinice și paraclinice excluzând orice boală organică, infecțioasă sau sistemică ce ar putea mima colonul iritabil.

După 30 de zile, eficacitatea globală a fost de 96,7% pentru diosmectită și de numai 62,5% pentru loperamidă, (apreciind astfel numărul de scaune, frecvența durerilor abdominale, flatulența și borborigmele) ceea ce face ca diosmectita, prin efectele sale antidiareic și mucoprotector să se impună în prima linie terapeutică a colonului iritabil. Aceste rezultate pot sugera că în colonul iritabil, în anumite condiții rolul sistemului nervos în hipermotilitatea musculaturii netede este mai puțin important decât rolul enterocitelor și al statusului intraluminal.

Cuvinte cheie: diareea cronică; colonul iritabil; Diosmectita; Loperamidă

ABSTRACT

Diarrhoea in irritable bowell syndrome in adults - different therapeutical solutions to a polymorphous pathology

Irritable bowell syndrome (IBS) is a rather frequent disease in adults, with a complex pathogenic mechanism and without any organic lesions. Our aim was to test the therapeutical effects of Diosmectite and Loperamide in IBS.

Our study was a prospective monocentric study. We had 2 groups of patients: group D had 30 patients with IBS who were treated with diosmectite 9 g/day. Group L had 32 patients and was treated with loperamide 4 mg/day. Both groups were treated for 30 days and had a definite IBS diagnosis based on clinical data and laboartory exclusion of organic, infective or systemic diseases who could mimick IBS. All 62 patients were evaluated at the beginning, and at days 10, 20, 30.

Global efficacy at 30 days was 96.7% with diosmectite and 62.5% with loperamide (number of stools, frequency of abdominal pain, flatulence, borborygme) wich may mean that diosmectite, (antidiarrhoeic and mucoprotective) is better than loperamide in the IBS therapy. These results suggest that usually in IBS smooth muscle hypermotility may be in certain conditions more dependent upon the enterocyte and intraluminal status than upon the nervous system.

Key words: chronic diarrhoea, irritable bowell, Diosmectite, Loperamide.

INTRODUCERE

Sindromul de colon iritabil reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni întâlnite în cadrul patologiei gastrointestinale și este caracterizat de alterarea tranzitului intestinal asociată cu durere abdominală în absența unor cauze organice. Simptomele sunt puternic influențate de factori psihologici și stress. Mecanismul său fiziopatologic este încă incomplet cunoscut. Diagnosticul de colon iritabil se pune doar după excluderea bolilor organice care pot avea aceeași simptomatologie. Manifestările clinice sunt deosebit de pregnante, impunând o atitudine terapeutică în mare parte simptomatică.

Mucoasa intestinală este protejată de trei bariere fiziologice funcționale:

- bariera de mucus ce împiedică penetrarea microorganismelor sau a enzimelor proteolitice;
- bariera bacteriană constituită din flora saprofită,

- tolerată de celulele imunocompetente;
- bariera imună a Ig A secretorii care neutralizează invazia bacteriană și toxicică.

Prezentul studiu are ca obiectiv demonstrarea eficacității unuia dintre cei mai moderni agenți terapeutici folosiți în tratamentul episoadelor diareice din cadrul colonului iritabil la adulți. Diosmectita, antidiareic și mucoprotector, face parte din noua variantă terapeutică folosită în tratamentul bolilor diareice în concordanță cu evoluția cunoștințelor în domeniul fiziopatologiei intestinale și în particular în domeniul mecanismelor de reglare a apei la nivelul tubului digestiv. Descoperirea importantei barierei mucoase, factor fiziologic de protecție împotriva diferitelor agresii externe (bacterii, virusuri, alimente, etc.) a dus la reorientarea mijloacelor terapeutice utile în diareea acută, atât la adulți cât și la copii. Astfel au apărut noi metode de tratament mai fiziologice în bolile diareice, limitate ca acțiune la nivelul tubului digestiv.

* Prof. Dr. Alexandru Oproiu, Șef de lucrări Dr. Mircea Diculescu, Dr. Simona Ozarheviçi, Student Luminița Neacsu - Centrul de Gastroenterologie Fundeni

** Dr. Dan Ștefan - Beaufour IPSEN International

*** Șef de lucrări Dr. Anca Roxana Lupu - Clinica de Hematologie Spitalul Colțea

Cercetarea acestui obiectiv a fost realizată cu participarea unui lot reprezentativ de pacienți cu colon iritabil, în cadrul unui studiu deschis, prospectiv, monocentric. Acțiunea Diosmectitei (aluminosilicat nespecific) a fost comparată cu cea a Loperamidei (inhibitor al motilității intestinale). Rezultatele pozitive obținute, conform evoluției favorabile și statistic semnificative a criteriilor obișnuite de evaluare a sindromului de colon iritabil (numărul de scaune pe zi, numărul de zile cu tulburări intestinale, frecvența durerilor abdominale și a altor simptome asociate) demonstrează că diosmectita, prin calitățile sale de protecție a mucoasei colice iritate, constituie un tratament de elecție al acestui sindrom. De asemenea, prin absența efectelor adverse, toleranța produsului a fost apreciată drept excelentă.

Ținând cont de frecvența mare a acestei afecțiuni în rândul pacienților cu patologie digestivă, dar și de posibilitatea de a fi întâlnită și în cadrul altor specialități medicale, este importantă cunoașterea unor posibilități terapeutice cât mai fiziologice și adecvate tubului digestiv, conforme cu cunoștințele actuale.

LOPERAMIDA (Loperamide, Dissenten, Imodium, Loperasid) face parte din clasa opiaceelor. Acțiunea opiaceelor asupra tubului digestiv se caracterizează prin întârzierea evacuării gastrice, creșterea tonusului antral și al duodenului proximal, inhibarea marcată a contracțiilor propulsive cu creșterea tonusului ileocecal și a sfincterului anal, inhibarea reflexului de defecație. Aceste acțiuni pot fi folositoare în tratamentul diareei dar pot apărea și ca efecte adverse în cursul terapiei antialgice cu opiacee.

Loperamida este un derivat piperidinic înrudit cu petidina, care are avantajul că, în doze mici nu dezvoltă practic dependență. Acțiunea sa este mai intensă și mai prelungită decât a difenoxilatului. Se administrează oral, inițial 4 mg, apoi câte 2 mg după fiecare scaun diareic, fără a se depăși 16 mg/zi. În condiții cronice se recomandă o doză de 2 mg de 1-3 ori/zi. În cursul administrării loperamidei pot apărea greață, vărsături, erupții cutanate.

DIOSMECTITA (Smecta, Barexal, Skilpin, Diasorb) are ca substanță activă smectita dioctaedrică. Acest produs este un silicat dublu de Al și Mg cu structură litică, identificat și descris pentru prima oară de S.E. Larsen și E. T. Whery în USA. Se prezintă ca particule mici de 1-2 mm, cu grosime de 1nm. Fiecare particulă are 3 straturi suprapuse: 2 de siliciu la exterior și un strat mediu de aluminiu. Formula sa chimică este $\text{Si}_4\text{Al}_4\text{O}_{22}(\text{OH})_4$.

Moleculele de smectită au o mare capacitate de fixare (100 m^2 pentru 1 g) pentru ioni simpli (în fiecare din straturile structurale), pentru moleculele mici (în spațiul dintre straturi) și pentru macromoleculele (la periferia straturilor). Puterea de fixare se manifestă față de toxinele bacteriene (E. coli, stafilococ) și de substanțe (stricnina).

Capacitatea de acoperire și de fixare a smectitei prin structura sa spațială specifică explică proprietățile farmacologice și calitățile sale terapeutice.

Diosmectita crește atât capacitatea funcțională a barierei de mucus, cât și rezistența la agresiune, prin interacțiunea sa cu moleculele de mucus cărora le mărește vâscozitatea și elasticitatea. Prin creșterea cantitativă și calitativă a mucusului intestinal se fortifică mucoasa și este protejat polul apical al enterocitelor și joncțiunile celulare față de agresiunile din lumen. Sunt ameliorate tulburările motorii și este protejat tranzitul digestiv, nu este redusă absorbția intestinală, asociindu-se și calități bacteriostatice. Diosmectita reduce degranularea celulelor caliciforme muco-secretante,

restaurează balanța pozitivă de absorbție și protejează enzimele de membrană. Smectita scade, de asemenea, pasajul microorganismelor în țesuturi (Camphylobacter jejuni) și protejează mucoasa intestinală față de efectele citopatice ale rotavirusurilor și acțiunea agresivă a sârilor biliare.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am realizat un studiu deschis comparativ, monocentric ce a cuprins două grupuri de pacienți cu colon iritabil, astfel:

- Lotul D incluzând 30 de pacienți, din care 11 bărbați (36,7%) și 19 femei (63,3%), cu vârsta medie de 52,7 ani (vârsta minimă 24,8 ani, vârsta maximă 72,3 ani) tratați cu diosmectită 9 g/zi.

- Lotul L a inclus 32 de pacienți, din care 13 bărbați (40,6%) și 19 femei (59,4%), cu vârsta medie de 51,8 ani (minim 22,5 ani, maximum 71,1 ani), tratați cu loperamidă 4 mg/zi

Au fost cuprinși în studiu doar pacienți cu:

- vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani;
- diaree continuă sau intermitentă (3 sau mai multe scaune moi/zi) de peste 2 luni;
- mai mult de unul din următoarele simptome: dureri abdominale, scaune imperioase, flatulență, borborigme;
- frecvența simptomelor mai mult de 3 ori pe săptămână;
- fără alte afecțiuni ce pot mima colonul iritabil: boli infecțioase, boli inflamatorii, sindrom de malabsorbție, boli alergice, neoplasme intestinale, boală celiacă.

Nu au fost incluși :

- pacienți mai tineri de 18 ani sau peste 80 de ani;
- pacienți cu boli organice digestive sau extradiigestive cunoscute care ar putea reprezenta cauza diareei;
- pacienți urmând tratament cu :
 - inhibitori ai motilității intestinale, absorbante (kaolin, pectine...), spasmolitice, sedative, agenți anabolizanți sau ținând regim alimentar (fibre...);
 - psihoterapie;
 - diabet;
 - infecție cu HIV;

- femei însărcinate sau care alăptează;
- pacienți incapabili de a urma protocolul.

Pentru a fi incluși în studiu, pacienții au trebuit să prezinte toate criteriile de includere și nici un criteriu de non-includere. Bolnavii au fost evaluați la începutul tratamentului (ziua 0), apoi la 10, 20, 30 de zile de tratament.

Criteriile de evaluare a eficacității tratamentului au fost:

A. Cantitative:

- numărul de scaune/zi;
- numărul de zile cu tulburări intestinale;
- frecvența durerilor abdominale în ultimele 10 zile ale studiului.

B. Calitative:

- consistența scaunelor;
- gradul de afectare a activităților zilnice;
- localizarea durerilor abdominale;
- intensitatea flatulenței;
- intensitatea borborigmelor.

Evaluarea eficacității globale față de vizita precedentă a avut în vedere aprecierea numărului de pacienți:

- foarte ameliorați;
- ameliorați;
- clinic staționari;
- agravați;
- foarte agravați.

Bilanțul clinic la includerea în studiu (ziua 0) a fost pentru grupul D:

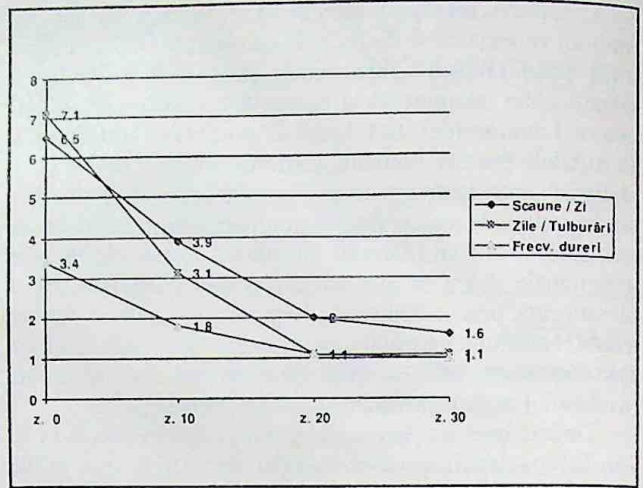
- media numărului de scaune/zi de $3,4 \pm 1$.
- consistența scaunelor: dură 16,7% (5/30 pacienți); consistență medie 46,7% (14/30 pacienți); moale la 33,3% (10/30 pacienți); lichidă 3,3% (1/30 pacienți).
- media numărului de episoade de durere abdominală a fost de $6,5 \pm 2,4$ episoade.
- gradul de interferare al durerii cu activitățile cotidiene a fost: ușor pentru 50% din pacienți (15/30); moderat pentru 26,7% din bolnavi (8/30), sever la 3,3% pacienți (1/30), iar la 20% din pacienți (6/30) durerea nu a afectat activitățile zilnice.
- tulburările intestinale au durat în medie 7,1 zile \pm 2,2 zile.
- flatulența a fost prezentă la 83,3% din pacienți (25/30), din care sub formă ușoară la 56% (14/25) și sub formă moderată la 44% (11/25) din bolnavi.
- borborigmele au fost prezente la 83,3% din pacienți (25/30) din care sub formă ușoară la 53,3% (16/25 bolnavi), moderată la 26,7% pacienți (8/25) și severă la 4% (1/25).
- durerile abdominale au fost localizate: în hipocondrul drept la 80% (24/30 pacienți), în regiunea epigastrică la 63,3% din bolnavi (19/30), în hipocondrul stâng la 63,3% (19/30 pacienți), în flancul drept la 60% (18/30), în regiunea ombilicală la 10% (3/30 bolnavi), în flancul stâng la 60% pacienți (18/30), în fosa iliacă dreaptă la 53,3% (16/30), în fosa iliacă stângă la 46,7% (14/30). Nici un bolnav nu a acuzat durere în regiunea hipogastrică.

Pentru lotul L de bolnavi bilanțul clinic în ziua 0 a fost:

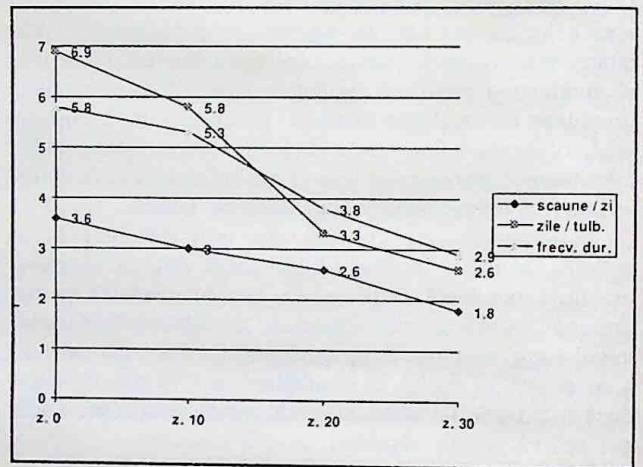
- numărul de scaune/zi a fost în medie de $3,6 \pm 1$ scaun/zi.
- consistența scaunelor: dură la 15,6% (5/32) pacienți, consistență medie la 50% bolnavi (16/32), moale la 28,1% din pacienți (9/32) și lichidă la 6,2% (2/32).
- media numărului de episoade de durere abdominală a fost de $5,8 \pm 1,8$ episoade.

REZULTATE

Conform criteriilor cantitative de evaluare a eficacității, în grupul D s-a înregistrat o scădere semnificativă a numărului de scaune pe zi, a numărului de zile cu tulburări intestinale și a frecvenței durerilor abdominale, mai bruscă în primele 10 zile de tratament, urmată de îmbunătățirea acestor simptome la următoarele controale. Rezultatele obținute se prezintă astfel:

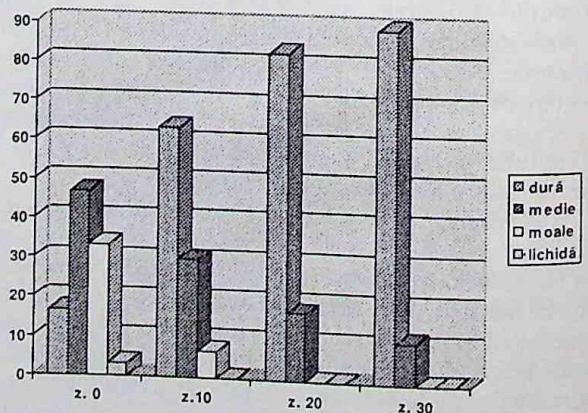


Conform aceluiași criterii, în grupul L s-a înregistrat o evoluție mai lentă a ameliorării simptomatologiei, după cum rezultă din graficul următor:

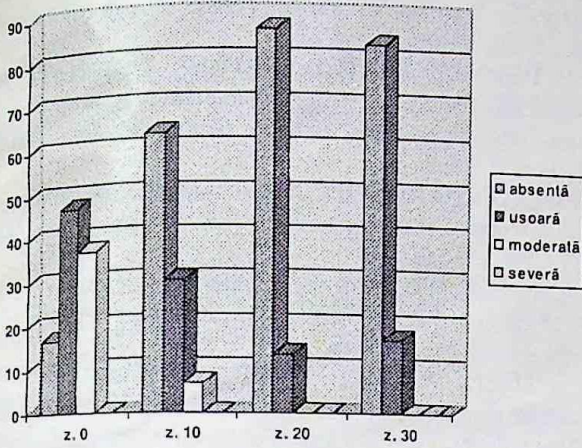


Conform criteriilor calitative de evaluare a eficacității, în grupul D s-a înregistrat creșterea consistenței scaunelor încă din primele 10 zile de tratament și o ameliorare semnificativă a flatulenței și borborigmelor. Rezultatele se prezintă astfel:

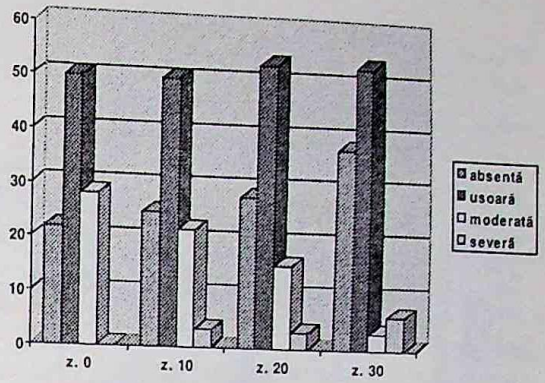
Consistența scaunelor



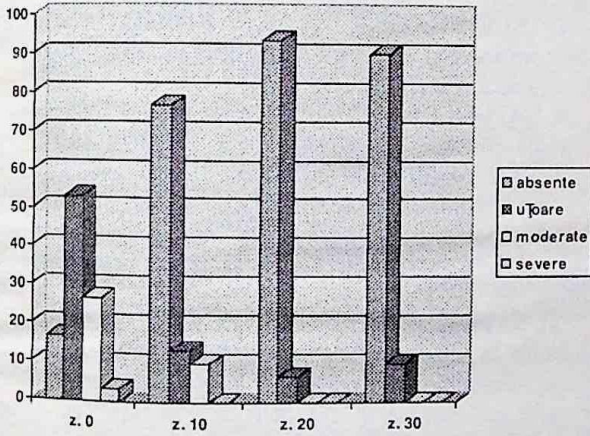
Flatulență



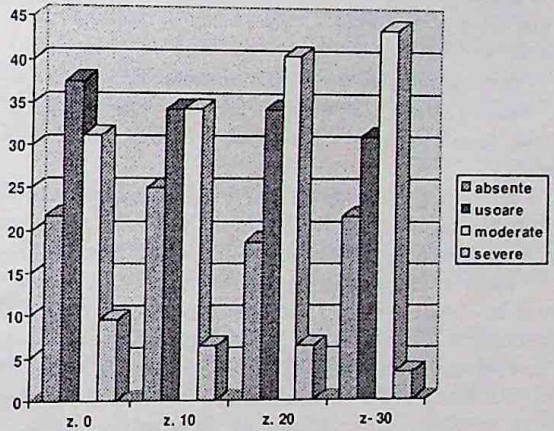
Flatulență



Borborigme



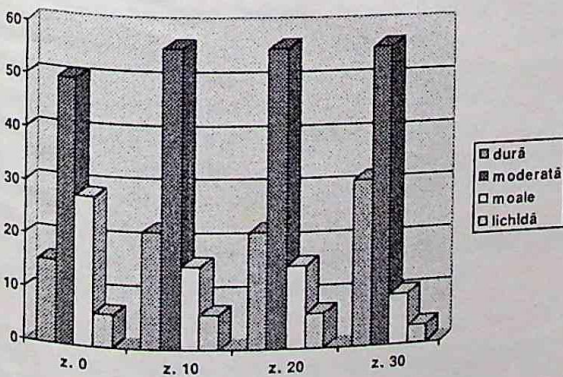
Borborigme



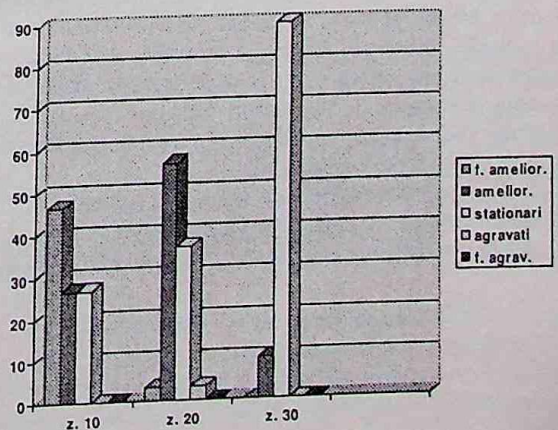
Conform criteriilor calitative de evaluare a eficacității, în grupul L s-a înregistrat o ameliorare mai lentă a simptomatologiei la un anumit număr de pacienți, la sfârșitul studiului existând cazuri neinfluențate de tratament. Rezultatele sunt exprimate în următoarele 3 grafice:

În final, eficacitatea globală la 30 de zile de tratament a atins valoarea de 96,7% pentru grupul D și de 62,5% pentru grupul L. Rezultatele se prezintă astfel:

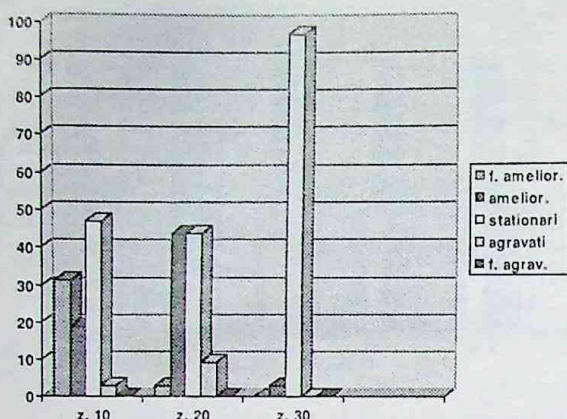
Consistența scaunelor



Grupul D



Grupul L



- gradul de interferare al durerii cu activitățile cotidiene a fost: ușor pentru 53,1% (17/32 pacienți), moderată la 6,2% din bolnavi (2/32), severă pentru 18,6% (6/32 pacienți).

- durerile intestinale au durat în medie 6,9 zile \pm 2,8 zile.

- flatulența a fost prezentă la 78,1% pacienți (25/32), sub formă ușoară la 64% (16/25) și sub formă moderată la 36% (9/25).

- au prezentat borborigme 71,8% din bolnavi (25/32), sub formă ușoară 48% (12/25), formă moderată 40% dintre pacienți (10/25) și formă severă 12% (3/25 bolnavi).

- durerile abdominale au fost localizate în: hipocondrul drept la 71,8% pacienți (23/32), epigastru la 62,5% (20/32), hipocondrul stâng la 56,2% (18/32), flancul drept 53,1% (17/32), regiunea ombilicală 15,6% (5/32), flancul stâng 50% (16/32), fosa iliacă dreaptă 53,1% (17/32), fosa iliacă stângă 59,3% (19/32). Nici un pacient nu a acuzat durere în hipogastru.

CONCLUZII

Din datele prezentate rezultă că atât diosmectita cât și loperamida prescrise în condiții pragmatice la pacienții cu colon iritabil permit ameliorarea simptomatologiei. Această ameliorare a fost confirmată de evoluția favorabilă și statistic semnificativă a criteriilor obișnuite de evaluare a sindromului de colon iritabil: numărul de scaune pe zi, numărul de zile cu tulburări intestinale, frecvența durerilor abdominale și a altor simptome asociate. În ceea ce privește eficacitatea globală a tratamentului, diosmectita este superioară loperamidei (eficacitate globală de 96,7% pentru diosmectită față de 62,5% pentru loperamidă).

În final putem considera că sindromul colonului iritabil cu diaree cronică este mai mult dependent de enterocite și de statusul intraluminal decât de motilitatea intestinală.

BIBLIOGRAFIE

1. De SOLA POOL N.: A comparison of nonsystemic and systemic antidiarrhoeal agents in the treatment of acute nonspecific diarrhoea in adults. *Today's therapeutic trends*, 1987, 5 (2), 31-38.

2. DROY-LEFAIX M.T., DROUET Y. SCHATZ B.: Sodium glycodeoxycholate and spinability of gastrointestinal mucus: protective effect of smectite. *Gastroenterology*, 1985, 88, n°5, Part 2, 1369.

3. LAVERDANT C.: Essay d'un nouveau silicate naturel dans les colites inflammatoires et les diarrhees. *Lyon Med.* 1977, 238, n°17,337-338.

4. LEBER W.: A new suspension form for smectite for the treatment of acute diarrhoea: a randomized comparative study. *Pharmatherapeutica*, 1988, 5, 256.

5. LOPEZ A.A., PREZIOSI J.P., CHATEAU PH.: Digestive disorders in triathletes: comparison of effectiveness between diosmectite and loperamide. *New Orleans Digestive disease week*. May 19-22, 1991, New Orleans, Louisiana.

6. RATEAU J.G., MORGANT G., DORY-PRIOU M.T.: A historical, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit. *Current medical research and opinion*, 1982, i, n°4, 233-241.

7. SLEISENGER M.H., FORDTRAN J.S.: Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management *Ed. IV*, 1989.

8. SALDUCCI J.: Troubles fonctionnels intestinaux et motricité digestive. *Gastroenterologie* n°5, 1991, 10-11.

9. VAN MAERCKE Y.: Essai clinique comparatif du Diosorb (topique intestinal composé de smectite dioctahédrique) et du Loperamide dans le traitement de la diarrhée aiguë de l'adulte. *Tijdschrift voor Gastroenterologie*, 1987, n° 17.

10. VATIER J., DROY-LEFAIX M.T., OLIVIER J.F.: Mesure in vitro de l'adsorption des sels biliaires et des lysocithines par la smectite et la cholestyramine. *X-eme Journées francophones d'Hépatologie et de Gastroenterologie*, Nice, 10-14 Mars 1986.