

GASTROENTEROLOGIA

Podsumowanie cyklu edukacyjnego Wirtualnej Akademii Termedii – Gastroenterologia

Przewlekłe choroby gastroenterologiczne nie czekają, aż skończy się pandemia – one muszą być diagnozowane i leczone również w jej trakcie. Nie można zwlekać z działaniem, a metody leczenia trzeba dobierać odpowiednio do choroby i jej przebiegu u danego pacjenta, aby uzyskać jak najszybsze złagodzenie objawów. Leczenia chorób przewlekłych nie należy odstawiać, w czasach pandemii szczególnie ważne jest zapobieganie powikłaniom oraz konieczności hospitalizacji.

Choroba refluksowa przełyku (gastroesophageal reflux disease – GERD) w czasie pandemii

Polska znajduje się w światowej czołówce, jeśli chodzi o częstość występowania choroby refluksowej. – *Choroba refluksowa przełyku to schorzenie o wielu obliczach – podkreśliła prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska. – Wytyczne dla lekarzy rodzinnych już mamy, a w najbliższych dniach ukażą się najnowsze wytyczne dla gastroenterologów dotyczące jej leczenia. Należy podkreślić, że w wielu punktach zgadzają się one z zaleceniami, które obowiązują obecnie – dodała.*

Jak więc leczyć pacjentów z GERD i co możemy im zaproponować, gdy inhibitor pompy protonowej (IPP) nie wystarcza? Choroba refluksowa przełyku jest częstą, nawracającą chorobą o bardzo różnym obrazie, która może powodować wiele powikłań, często poważnych. W patogenezie GERD współuczestniczą osłabione mechanizmy obronne błony śluzowej przełyku i agresywność soku żołądkowego (refluksatu kwaśnego lub niekwaśnego), zaburzenia funkcji dolnego zwieracza przełyku (*lower esophageal sphincter* – LES), nieprawidłowa motoryka przełyku i opóźnione opróżnianie żołądka. Zadaniem lekarza jest dostosowanie terapii do każdego pacjenta – do wyboru są różne leki, które mogą być wykorzystywane zarówno w monoterapii, jak i w terapiach łączonych.

Leczeniem z wyboru zarówno w celu złagodzenia objawów, jak i wygojenia morfologicznych uszkodzeń przełyku pozostaje 4–8–12-tygodniowa terapia IPP. Powinno się ją zaczynać od podawania jednej dawki dziennie, 30–60 minut przed pierwszym posiłkiem.

– *Jeżeli nie uzyskuje się pełnej odpowiedzi, należy indywidualnie modyfikować terapię, np. podając lek dwukrotnie (rano i wieczorem), podwajając dawkę lub zmieniając inhibitor. Należy pamiętać, że po wyleczeniu fazy wstępnej u ok. 70 proc. (50–80 proc.) pacjentów z GERD konieczne okazuje się*

leczenie podtrzymujące z powodu występowania nawrotów w ciągu roku od przerwania leczenia. Dążymy do odstawienia IPP, ponieważ ich długoterminowe stosowanie może wywoływać działania niepożądane. Na pewno można odstawić leczenie IPP, stopniowo redukując jego dawkę, u pacjentów z zapaleniem przełyku w stopniu A i B oraz u pacjentów bez nadżerkowego zapalenia przełyku. Leczenie podtrzymujące należy zachować u chorych z zapaleniem przełyku w stopniu C i D, zwężeniem przełyku i przełykiem Barretta. U tych pacjentów można dodatkowo stosować leki o innym mechanizmie działania niż hamowanie wydzielania soku żołądkowego, np. leki barierowe, działające protekcyjnie w przełyku, takie jak kwas hialuronowy z siarczanem chondroityny z nośnikiem termoadhezyjnym poloksamer 407. Leczenie trudnych przypadków powinno być prowadzone stale pod kontrolą specjalisty – podkreśla prof. Barbara Skrzydło-Radomańska.

Niestety, 17–45 proc. pacjentów ze zgagą nie reaguje w pełni na IPP, a w przypadku refluksu niekwaśnego inhibitory wydzielania kwasu żołądkowego są praktycznie nieskuteczne i nie mają zastosowania. Co więc można zaoferować pacjentom? Jest kilka możliwości.

Leki zobojętniające działają jedynie doraźnie, a ich efekt jest krótkotrwały. Pacjenci sięgają po nie najczęściej samodzielnie, ale nie wszyscy wiedzą, że należy je przyjmować po posiłku, a potem długo wstrzymać się z piciem i jedzeniem.

Przydatny może być również lek zobojętniający – węglan wapnia z alginianem i środkiem mukoadhezyjnym Mucosave. Alginiany, które działają nie w przełyku, ale bezpośrednio w żołądku, tworzą tratwę i zapobiegają cofaniu się treści żołądkowej do przełyku. Niestety zmiana pozycji ciała na leżącą powoduje nieszczelność tej tratwy i dlatego alginiany nie są zalecane w refluksie nocnym. W przypadkach refluksu nocnego w celu zablokowania wydzielania kwasu solnego można sięgnąć po lek blo-



Fot. istockphoto

„Idealny do stosowania w refluksie nocnym wydaje się preparat barierowy złożony z kwasu hialuronowego (HA), siarczanu chondroityny (CS) oraz poloksameru 407 (P407), czyli Esoxx One. Nie tylko tworzy on barierę ochronną na śluzówce przełyku, lecz także przyczynia się do przyspieszenia procesów gojenia

kujący receptor H2, ale z uwagi na zjawisko tachyfilaksji nie zaleca się stosowania tego leczenia dłużej niż 2 tygodnie. Idealny do stosowania w refluksie nocnym wydaje się preparat barierowy złożony z kwasu hialuronowego (HA), siarczanu chondroityny (CS) oraz poloksameru 407 (P407), czyli Esoxx One. Nie tylko tworzy on barierę ochronną na śluzówce przełyku, lecz także przyczynia się do przyspieszenia procesów gojenia.

Kwas hialuronowy w połączeniu z siarczanem chondroityny i poloksamerem 407 działa miejscowo bez reakcji chemicznej na powierzchni śluzówki przełyku.

– *Ten lek daje ochronę przed refluksiem każdego typu – kwaśnym, mieszanym, a nawet alkalicznym (niekwaśnym) – zaznaczyła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. – Można go zastosować zarówno w refluksie epizodycznym w ramach monoterapii, jak i jako terapię pomostową, gdy trzeba odstawić IPP lub zmniejszyć jego dawkę, a także przy diagnostyce Helicobacter pylori. Jak dobrze wiemy, wytyczne z Maastricht zalecają odstawienie IPP na 2 tygodnie przed każdym testem w kierunku Helicobacter pylori. Należy o tym pamiętać, aby zapobiegać uzyskiwaniu zafałszowanych wyników ujemnych. W tym dwutygodniowym okresie można stosować preparat złożony, który nie wpływa na pH, czyli HA*

+ CS + P407. Poza tym można po niego sięgnąć w razie nieskuteczności IPP – jako terapię dodaną. Skuteczność preparatu HA + CS + P407 została udowodniona w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych z randomizacją, zaslepionych placebo, jak również w badaniach podwójnie skrzyżowanych z placebo – dodała.

Istotne jest również to, że kwas hialuronowy w połączeniu z siarczanem chondroityny i poloksamerem 407 można stosować dłużej niż 14 dni. Udowodniły to badania przeprowadzone u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej przełyku po radioterapii. Pacjenci otrzymywali Esoxx One przez miesiąc, a nawet dłużej.

– *Produkt ten nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Jego działanie jest miejscowe, nie ma więc niekorzystnego wpływu na organizm i można go stosować długotrwale – podkreśliła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska, odpowiadając na jedno z pytań zadanych na czacie.*

– *W niektórych przypadkach, szczególnie tam, gdzie dominują lub nakładają się na GERD objawy dyspeptyczne, warto pomyśleć o leku prokinetycznym – dodała prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska.*

– *Kiedy moi pacjenci zadają mi pytanie, czy Esoxx One można stosować dłużej, to odpowiadam im może mniej naukowo, ale za to obrazowo: jeśli mam krem z kwasem hialuronowym lub preparat z siarczanem chondroityny na stawy, to czy stosuję go tylko przez 2 tygodnie, czy jednak dłużej? Jest to po prostu forma protekcji, która nie może zrobić nic złego, a wręcz przeciwnie – może być długotrwale stosowana w monoterapii z bardzo małymi objawami lub w terapii refluksu epizodycznego samodzielnie. Należy podkreślić, że Esoxx One powinno się przyjmować po głównych posiłkach oraz bezpośrednio przed snem. Po jego zażyciu zaleca się nie spożywać pokarmów stałych*

przez 2–3 godziny, aby nie zdrapać tej bariery ochronnej ze śluzówki przetyku – wyjaśniła prof. Grażyna Rydzewska.

Profesor Barbara Skrzydło-Radomańska poruszyła też kwestię wpływu IPP na zarażenie SARS-CoV-2 i przebieg COVID-19. – Nie bez powodu podkreślam znaczenie alternatywnych leków w terapii refluksu przetykowego. Inhibitory pompy protonowej prawie od samego początku pandemii znalazły się pod lupą badaczy. Latem zeszłego roku ukazało się amerykańskie badanie, które sugerowało, że stosowanie IPP może dwukrotnie zwiększać ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 przy dawce pojedynczej w ciągu dnia, a przyjmowanie IPP dwa razy dziennie podwaja to ryzyko. Prawie równocześnie opublikowano jednak badanie koreańskie, z którego wynika, że prowadzone aktualnie lub w przeszłości leczenie z użyciem IPP nie zwiększa podatności na zakażenie SARS-CoV-2, ale aktualne stosowanie IPP związane jest z cięższym przebiegiem COVID-19. Co ciekawe, z najnowszej metaanalizy, dostępnej na razie tylko jako preprint, wynika, że stosowanie IPP nie zwiększa ryzyka zachorowania ani ryzyka zgonu z powodu COVID-19, ale niestety zwiększa prawdopodobieństwo progresji choroby do postaci ciężkiej, z koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. W innych dwóch pracach okazało się, że blokowanie błon lizosomalnych IPP chroniło organizm przed burzą cytokinową. Dlatego w dobie COVID-19 tak ważne jest bezwzględne przestrzeganie wskazań do IPP i ich nienadużywanie, szczególnie gdy ma się w pamięci badania z 2016 r., z których wynika, że aż 1/3 pacjentów z chorobą niby-refluksową niepotrzebnie bierze te leki – powiedziała.

– To bardzo ważne, by pacjenci stosowali IPP wyłącznie ze wskazań lekarskich – potwierdziła prof. dr hab. n. med. Halina Cichoż-Lach. – Nie tylko w Polsce, ale na całym świecie obserwujemy bardzo powszechne stosowanie przez pacjentów IPP. A należy pamiętać, że mają one wiele działań ubocznych, takich jak rozrost flory bakteryjnej w jelicie cienkim (SIBO) ze wszelkimi tego konsekwencjami (wzdęcia, ból brzucha, biegunka, niedobory witaminowe, niedokrwiłość) oraz mogą leżeć u podstaw patogenezy bardzo wielu przewlekłych chorób wątroby – dodała.

Zespół jelita nadwrażliwego i rozrost flory bakteryjnej w jelicie cienkim w dobie pandemii

Diagnostyka i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego – najnowsze wytyczne

Zespół jelita nadwrażliwego (irritable bowel syndrome – IBS) to choroba osi jelito-mikrobiota-mózg. U chorych z IBS stwierdza się jakościowe i ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, co ma istotne implikacje terapeutyczne. U większości pacjentów szczególną rolę w patogenezie objawów jelitowych odgrywa zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (small intestinal bacterial overgrowth – SIBO) (67–84 proc. chorych z IBS).

Zespół jelita nadwrażliwego dotyka zwykle osób młodych, od 20. do 40. roku życia, ok. 2-krotnie częściej kobiet niż mężczyzn, a częstość jego występowania na świecie w populacji ogólnej wynosi 11 proc.

U kogo można podejrzewać SIBO? Często pacjenci zgłaszają niecharakterystyczne objawy – wzdęcia, gazy, bóle brzucha, osłabienie czy zaburzenia oddawania stolca. Poza tym czują się osłabieni, pogarsza się ich jakość życia. SIBO często towarzyszy innym chorobom i wiedza o tym może naprowadzić lekarza na rozpoznanie i podjęcie właściwego leczenia. Często stwierdza się SIBO u pacjentów z IBS. Ponadto współwystępuje z innymi chorobami, np. z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy, z chorobą refluksową (z racji długotrwałego stosowania IPP w tym wskazaniu). U pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki (PZT) objawy brzuszne, takie jak biegunka czy wzdęcia, często nie są wynikiem zaburzenia czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki i niedoborów enzymów trzustkowych, ale właśnie współwystępującego SIBO. Należy o tym pamiętać, aby wdrożyć odpowiednie leczenie, wyeradykować SIBO i uzyskać poprawę kliniczną. SIBO towarzyszy co drugiemu przypadkowi cukrzycy i 80 proc. przypadków encefalopatii wątrobowej.

– SIBO może też mieć podłoże jatrogenne – zaznaczyła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. – Tak się dzieje na przykład podczas długotrwałego leczenia IPP ciężkiej postaci choroby refluksowej. U 50–70 proc. osób leczonych IPP powyżej 12 miesięcy występuje SIBO – wyjaśniła.

Właśnie ze względu na częste współistnienie SIBO u chorych z IBS (szczególnie w postaci z biegunką i nasilonym wzdęciem) w diagnostyce należy uwzględnić testy oddechowe (z laktulozą lub z glukozą) w kierunku SIBO. Badanie mikroskopowe treści pobranej z dwunastnicy i jelita cienkiego w diagnostyce SIBO wykonywane jest bardzo rzadko, jest drogie, żmudne i trudno dostępne. Podstawą rozpoznania IBS są Kryteria Rzymskie IV – jest to występowanie określonych objawów w określonym czasie. Rozpoznanie IBS jest zatem proste. Musi wystąpić ból brzucha, a dolegliwości muszą trwać co najmniej od 6 miesięcy. Oczywiście w diagnostyce różnicowej IBS należy wykonać również inne badania, takie jak: morfologia krwi, stężenie CRP w surowicy i kalprotektyny w stolcu, TSH, anty-tTG IgA oraz IgA total

„ W niemal wszystkich postaciach IBS – z dominującą biegunką (IBS-D), mieszanej (IBS-M) i niesklasyfikowanej (IBS-N) – w celu ograniczenia objawów według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zalecane jest stosowanie rifaksyminy w dawce 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki) przez 14 dni z możliwością terapii cyklicznej oraz suplementacja błonnikiem rozpuszczalnym. Zalecenia dotyczące stosowania rifaksyminy w IBS-D oraz błonnika rozpuszczalnego znalazły się również w najnowszych rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American College of Gastroenterology – ACG 2021)



Fot. Termedia

Profesor Barbara Skrzydło-Radomańska przypomniała, że pomimo niskiego NNT i wysokiej skuteczności, olejek z mięty pieprzowej nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą refluksową ze względu na silne działanie rozkurczowe na dolny zwieracz przetyku. Olejek z mięty pieprzowej może nasilać objawy refluksu, zgagi i regurgitacji

w przypadku IBS-D i IBS-M nieodpowiadających na terapię empiryczną. W diagnostyce opieramy się na Kryteriach Rzymskich IV, biorąc pod uwagę rodzaj objawów i częstość ich występowania.

Jakie leki stosuje się we wszystkich postaciach IBS?

Odpowiadając na to pytanie, prof. Skrzydło-Radomańska podkreśliła, że w niemal wszystkich postaciach IBS – z dominującą biegunką (IBS-D), mieszanej (IBS-M) i niesklasyfikowanej (IBS-N) – w celu ograniczenia objawów według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zalecane jest stosowanie rifaksyminy w dawce 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki) przez 14 dni z możliwością terapii cyklicznej oraz suplementacja błonnikiem rozpuszczalnym. Zalecenia dotyczące stosowania rifaksyminy w IBS-D oraz błonnika rozpuszczalnego znalazły się również w najnowszych rekomendacjach Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (American College of Gastroenterology – ACG 2021).

Błonnik rozpuszczalny zalecany jest we wszystkich postaciach IBS, również przebiegających z biegunką. Powinien być stosowany przewlekle, bo efektów można się spodziewać po minimum 3–4-miesięcznym codziennym jego przyjmowaniu.

– Rola probiotyków w leczeniu IBS budzi kontrowersje. Wytyczne ACG nie zalecają stosowania probiotyków w IBS. Rekomendacje PTG-E zalecają, ale tylko tych probiotyków,

których skuteczność w terapii IBS została potwierdzona w badaniach klinicznych. Sugerujemy raczej stosowanie poszczególnych szczepów bądź preparatów złożonych, przebadanych pod kątem skuteczności klinicznej w IBS niż probiotyków jako grupy – zaznaczyła prof. Barbara Skrzydło-Radomańska. – Na obecnym etapie nie można określić skuteczności poszczególnych szczepów wchodzących w skład preparatów złożonych ani skuteczności innych konfiguracji (mieszanek) szczepów. Listę szczepów probiotycznych, które były badane klinicznie, można znaleźć w „Rekomendacjach diagnostyczno-terapeutycznych w zespole jelita nadwrażliwego (2018)” na stronie internetowej PTG-E. Ważne jest, aby probiotyki stosować odpowiednio długo – dodała. Nie należy też zapominać o lekach rozkurczowych, które przynoszą pacjentom ulgę w bólu. W wytycznych PTG-E znalazły się leki rozkurczowe, których skuteczność udo- wodniono w badaniach klinicznych w leczeniu IBS. Są to alweryna i drotaweryna oraz preparat naturalny – olejek z mięty pieprzowej. Profesor Barbara Skrzydło-Radomańska przypomniała, że pomimo niskiego NNT i wysokiej skuteczności, olejek z mięty pieprzowej nie powinien być stosowany u pacjentów z chorobą refluksową ze względu na silne działanie rozkurczowe na dolny zwieracz przetyku. Olejek z mięty pieprzowej może nasilać objawy refluksu, zgagi i regurgitacji.

W celu ograniczenia objawów we wszystkich postaciach IBS rekomendowane jest również stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oraz selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI).

Jak leczyć IBS poinfekcyjny oraz po COVID-19?

– Zakażenie SARS-CoV-2 przebiega często z zajęciem przewodu pokarmowego, ponieważ występują tam receptory ACE2. U połowy pacjentów z COVID-19 stwierdza się obecność materiału wirusowego w stolcu. Obecnie nas wszystkich i naszych pacjentów dotyka recesja, lęk o byt, przewlekły stres, czyli czynniki, które zwiększają prawdopodobieństwo częstszego występowania objawów IBS. Z kolei infekcja SARS-CoV-2 być może przyniesie wzrost występowania poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego (P-IBS), któremu zwykle towarzyszy biegunka (P-IBS-D) – powiedziała prof. Skrzydło-Radomańska.

W etiologii P-IBS kluczową rolę odgrywają zaburzenia mikrobioty. Właśnie dlatego ważna jest strategia szybkiego reagowania. Aby jak najszybciej pozbyć się objawów, trzeba eradykować bakterie, które je wywołują.

Zgodnie z zaleceniami PTG-E, w leczeniu postaci biegunkowej, mieszanej i niesklasyfikowanej IBS zalecane jest cykliczne stosowanie rifaksyminy. Nie wchłania się ona z przewodu pokarmowego, ma działanie eubiotyczne – regulujące mikrobiotę. U pacjentów ze współwystępującym SIBO bardzo skutecznie eradykuje ▶

GASTROENTEROLOGIA

► nadmiar bakterii w jelicie cienkim, przyczyniając się do szybkiego i efektywnego zniesienia takich objawów, jak ból brzucha, wzdęcie czy towarzysząca biegunka.

– **Najwyższą skuteczność leczenia rifaksymina obserwujemy dla dawki 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki) przez 14 dni** – podkreśliła prof. Skrzydło-Radomańska. – *Pewną korzyść, ale nie tak dużą jak przy dawce 1600 mg/dobę, przynosi również leczenie dawką 1200 mg/dobę przez 14 dni. U pacjentów, u których uzyskano korzyść kliniczną ze stosowania rifaksyminy, w przypadku nawrotów dolegliwości rifaksymina podajemy cyklicznie, ale z przerwami minimum 4-tygodniowymi. Badania wykazały u takich pacjentów dobrą skuteczność rifaksyminy podawanej cyklicznie* – dodała.

Oprócz farmakoterapii można zastosować dodatkowe leczenie dietetyczne – dietę low FODMAPs, czyli eliminację fermentujących oligosacharydów i polioli.

Niestety, nie ma dużego wyboru terapeutycznego w tej postaci IBS. Należy pamiętać o nawadnianiu pacjenta i o suplementacji błonnika rozpuszczalnego.

Jakie stany usposabiają do SIBO?

Do SIBO prowadzi długotrwała zmiana pH w żołądku i brak naturalnej bariery ochronnej w postaci kwaśnej treści w żołądku, do czego usposabia długotrwałe stosowanie IPP.

Zaburzenia strukturalne, takie jak uchyłki jelita cienkiego, anomalie anatomiczne, stany po przebytych operacjach wewnątrzbrzusznych (przetoki pooperacyjne, zrosty wewnątrzotrzewnowe, uszkodzenia zastawki krętniczo-kątniczej) czy choroba Leśniowskiego-Crohna predysponują do wystąpienia SIBO. Jego wystąpieniu sprzyjają też pierwotne niedobory odporności (wrodzony

niedobór IgA, pospolity zmienny niedobór odporności) i wtórne deficyty immunologiczne (AIDS, przebyta chemioterapia czy radioterapia). Z SIBO współwystępuje PZT. Zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim może występować u pacjentów z zaburzeniami motoryki jelit, które uniemożliwiają systematyczne usuwanie resztek pokarmowych i bakterii z jelita cienkiego, u pacjentów z niedoczynnością tarczycy, cukrzycą, chorobami neurodegeneracyjnymi i autoimmunologicznymi.

– *Jak już wspomniała prof. Barbara Skrzydło-Radomańska, SIBO towarzyszy ponad połowie chorych na IBS, ale niewiele rzadziej występuje przy licznych innych chorobach* – podkreśliła prof. Halina Cichoż-Lach. – *Są to przede wszystkim nieswoiste zapalne choroby jelit (inflammatory bowel disease – IBD), choroby zapalne trzustki, PZT, cukrzyca (50 proc. pacjentów z SIBO), kamica pęcherzyka żółciowego, celiakia, choroby psychiatryczne i oczywiście przewlekłe choroby wątroby. Na przykład przy marskości wątroby SIBO występuje nawet u ponad 50 proc. chorych, przyczyniając się w znacznym stopniu do poważnych powikłań* – dodała. Istnieje też cała grupa tzw. SIBO-zależnych patologii. Są to m.in. cukrzyca typu 2, otyłość, zespół metaboliczny czy niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD). Zaczynają się pojawiać prace, które sugerują, by u pacjentów z SIBO aktywnie poszukiwać NAFLD i odwrotnie, przy zdiagnozowanej NAFLD przeprowadzić testy w kierunku SIBO.

Jak przebiega leczenie SIBO w NAFLD?

– *Tak jak w przypadku SIBO w IBS, tak i przy NAFLD stosujemy rifaksyminę w dawce najbardziej skutecznej, czyli 1600 mg/dobę (2 razy 4 tabletki) przez 14 dni, i w razie nawrotów kurację powtarzamy cyklicznie. Jak wskazują dotychczasowe badania na ludziach, co prawda nie populacyjne, również stosowanie probiotyków w NAFLD wiąże się z poprawą histologiczną i spadkiem wskaźników ALT i AST oraz spadkiem poziomu czynników stresu oksydacyjnego. Jeżeli do probiotyków dodano rzetelną modyfikację stylu życia, to obserwowano zmniejszenie stężenia TNF- α , CRP, cholesterolu LDL, endotoksyn, AST, HOMA-IR, NAS i stopnia stłuszczenia (próba 66 osób z NASH). W trakcie kolejnego badania 16 pacjentom z NASH podawano Lactobacillus i Bifidobacterium spp. przez 6 miesięcy. Zaobserwowano redukcję stłuszczenia bez zmian w pozostałych parametrach morfologicznych. Być może to właśnie badania nad probiotykami w leczeniu NAFLD przyczynią się do przełomu, na który czekamy* – mówiła prof. Halina Cichoż-Lach.

Probiotyki w leczeniu SIBO

Już kilka lat temu pojawiło się bardzo ciekawe badanie, którego celem była ocena wpływu na objawy SIBO dodania probiotyków lub prebiotyków do terapii

rifaksymina w ciągu 6-miesięcznej kuracji. Do badania włączono pacjentów ze zdiagnozowanym SIBO w wieku średnio 34,5 roku (zakres 23–55 lat). – *SIBO rozpoznano na podstawie testów oddechowych zarówno z laktulozą, jak i glukozą w momencie rekrutacji, przy czym do badania zostali włączeni tylko pacjenci z pozytywnym wynikiem obu testów* – podkreśliła prof. Grażyna Rydzewska. We wnioskach z badania napisano, że **cykliczne podawanie rifaksyminy oraz Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 pacjentom z SIBO przynosi pozytywny efekt terapeutyczny** ze statystycznie istotną poprawą prawie wszystkich ocenianych objawów, takich jak ból brzucha rozlany, ból w lewym podbrzuszu, wzdęcia brzucha, nudności. Badanie to sugeruje, że u pacjentów z SIBO dodanie do podstawowego leczenia rifaksymina suplementacji probiotykiem Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 może poprawić efekty kliniczne, choć oczywiście konieczne są badania na większej liczbie pacjentów, aby sformułować ostateczne konkluzje.

– *Co ciekawe i istotne, autorzy prac dotyczących cyklicznego stosowania rifaksyminy oraz Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 rekomendują, by nie stosować ich jednocześnie, ale sekwencyjnie – jeden po drugim* – zaznaczyła prof. Grażyna Rydzewska.

Choroby wątroby w czasie pandemii

COVID-19, choć najczęściej utożsamiany z patologiami w obrębie układu oddechowego, jest chorobą systemową, która może dotyczyć każdego układu i każdego organu, m.in. może powodować uszkodzenia wątroby.

– *Mechanizm uszkodzenia wątroby w przebiegu COVID-19 związany jest przede wszystkim z ekspresją ACE2 w cholangiocytach (prawie 60 proc. tych komórek zawiera receptor dla ACE2) i hepatocytach, co jest bezpośrednim efektem cytotoksycznym wywołanym przez replikację koronawirusa. Do uszkodzenia wątroby może prowadzić też gwałtowna immunologiczna odpowiedź zapalna organizmu (m.in. wysokie stężenie CRP, ferrytyny, LDH, D-dimerów, IL-2 i IL-6) oraz niedotlenienie tkanki wątrobowej wskutek niewydolności oddechowej. Trzeba pamiętać również o możliwym hepatotoksycznym działaniu leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu COVID-19* – mówiła prof. Halina Cichoż-Lach.

Z drugiej strony przewlekłe choroby wątroby stanowią czynnik ryzyka cięższego przebiegu COVID-19, hospitalizacji i zgonu z jego powodu, co potwierdziły wyniki badań prowadzonych na dużych grupach pacjentów. Przykładowo, NAFLD zwiększa ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 aż sześciokrotnie. – *Szczególnej uwagi i troski wymagają pacjenci z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, bo niektóre leki stosowane w ciężkich postaciach infekcji koronawirusem SARS-CoV-2, np. tocilizumab i barycetynyb, mogą wywołać reaktywację zakażenia HBV* – przestrzegła prof. Halina Cichoż-Lach.



Fot. Termedia

prof. Grażyna Rydzewska: **Choroba uchyłkowa jest chorobą przewlekłą i powinna być tak leczona – przewlekłe. W dobie pandemii COVID-19 ma to szczególne znaczenie, bo jeśli pacjent jest w remisji choroby przewlekłej, to leczenia przewlekłego nie powinniśmy przerywać. W przypadku choroby uchyłkowej leczenia cyklicznego rifaksymina i błonnikiem rozpuszczalnym nie odstawiamy**

Wątrobowe manifestacje COVID-19 obejmują: łagodne i umiarkowane uszkodzenia wątroby, podwyższoną aktywność aminotransferaz, hipertransaminazemię (najczęściej w ciężkich przypadkach COVID-19), hipoproteinemię i wydłużenie czasu protrombinowego. – *Jeżeli przy przyjęciu do szpitala u pacjenta obserwuje się wzrost aktywności ALT, trombocytopenię i hipalbuminemię, to należy się liczyć z ciężkim przebiegiem COVID-19 i dużym ryzykiem zgonu. Hipalbuminemia jest już uznanym niezależnym markerem ciężkiej infekcji i niekorzystnej prognozy w COVID-19* – podkreśliła prof. Halina Cichoż-Lach.

Ekspertka przypominała, że zarówno Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver – EASL), jak i Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii opublikowały rekomendacje dotyczące opieki hepatologicznej nad pacjentami z przewlekłymi chorobami wątroby w dobie pandemii COVID-19. W opiece ambulatoryjnej zalecane jest ograniczenie osobistych wizyt pacjenta w placówce do niezbędnego minimum, przy jednoczesnej kontynuacji leczenia, natomiast w opiece szpitalnej rekomenduje się skrócenie czasu trwania hospitalizacji oraz ocenę pacjenta pod kątem zakażenia SARS-CoV-2 przy przyjęciu do szpitala.

Zaburzenia mikrobioty w chorobie uchyłkowej w dobie COVID-19

Choroba uchyłkowa jest chorobą przewlekłą, u której podłoża etiopatologicznego leżą zaburzenia mikrobioty jelitowej. Czynniki ryzyka są starszy wiek, niewłaściwa dieta, niedobory błonnika, uwarunkowania genetyczne.

Podział i stadia choroby uchyłkowej:

1) **bezobjawowa uchyłkowatość** – obecność uchyłków bez objawów (ok. 75 proc. pacjentów),



Fot. Termedia

prof. Halina Cichoż-Lach: **Nie tylko w Polsce, ale na całym świecie obserwujemy bardzo powszechne stosowanie przez pacjentów IPP. A należy pamiętać, że mają one wiele działań ubocznych, takich jak rozrost flory bakteryjnej w jelicie cienkim (SIBO) ze wszelkimi tego konsekwencjami (wzdęcia, ból brzucha, biegunka, niedobory witaminowe, niedokrwiistość) oraz mogą leżeć u podstaw patogenezy bardzo wielu przewlekłych chorób wątroby**

2) objawowa choroba uchyłkowa (ok. 25 proc. pacjentów):

- objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa (ONChU) – występują objawy, ale bez cech stanu zapalnego (ponad 80 proc. wszystkich pacjentów z objawami),
- powikłana choroba uchyłkowa – zapalenie uchyłkowe, ropień, perforacja, krwawienie.

– Powikłana choroba uchyłkowa stanowi na szczęście mały procent przypadków. Zalecenia postępowania różnią się w zależności od stadium choroby uchyłkowej. W sytuacjach, gdy uchyłkowatość (obecność uchyłków) wykryjemy niejako przypadkiem, chorą zalecamy zwykle jedynie błonnik rozpuszczalny – powiedziała prof. Grażyna Rydzewska.

Leczenie ONChU to przede wszystkim cykliczna terapia rifaksyminą w dawce 800 mg/dobę (2 razy 2 tabletki) przez 7 dni raz w miesiącu do 12 miesięcy plus dieta bogatobłonnikowa (błonnik rozpuszczalny). Ponieważ uzyskanie odpowiedniej ilości błonnika z samej diety jest bardzo trudne, zaleca się suplementację gotowymi preparatami błonnika rozpuszczalnego. – Wielokrotnie już dzisiaj wspominana w kontekście innych wskazań rifaksymina to eubiotyk, regulator mikrobioty, który sprawdza się w wielu chorobach przebiegających z zaburzeniem mikrobioty, czyli z dysbiozą. Jeśli chodzi o mesalazynę w chorobie uchyłkowej, to nie do końca się sprawdziła. Badania przemawiają przeciwko jej stosowaniu, a od marca 2020 r. została wycofana refundacja dla mesalazyny w tym wskazaniu – dodała prof. Grażyna Rydzewska.

Rifaksyminę stosuje się w ONChU w celu ograniczenia wszystkich objawów (ból, tkliwości brzusznej, wzdęć, zaburzeń rytmu wypróżnień, takich jak biegunka czy zaparcie) oraz zmniejszenia częstości nawrotów i powikłań. Rifaksymina jest zalecana w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii oraz Towarzystwa Chirurgów Polskich jako jedyny lek, który spełnia wszystkie cele terapii i jedyny zarejestrowany do leczenia pacjentów we wskazaniu ONChU. Zalecamy przyjmowanie rifaksyminy cyklicznie co miesiąc w schemacie 2 razy 2 tabletki przez 7 dni, może być do 12 cykli w roku, a nawet 8 lat.

– Badań dotyczących przewlekłego cyklicznego stosowania rifaksyminy w chorobie uchyłkowej było sporo – zaznaczyła prof. Grażyna Rydzewska. – Mówiliśmy, że przy pierwszych objawach minimum 3 miesiące, przy pierwszym nawrocie objawów minimum 6 miesięcy, a po pierwszym zapaleniu uchyłków minimum 12 miesięcy. Jednak choroba uchyłkowa jest chorobą przewlekłą i powinna być tak leczona – przewlekle. Pojawilo się zupełnie świeże badanie pokazujące skuteczność i bezpieczeństwo 8-letniego podawania rifaksyminy. Wynika z niego, że skumulowane ryzyko wystąpienia zapalenia uchyłków było znacznie mniejsze przy stosowaniu rifaksyminy, a to znaczy, że lek był skuteczny w cyklicznie powtarzanej terapii co miesiąc i nie było też oporności



Choroba uchyłkowa jest chorobą przewlekłą, u której podłoża etiopatologicznego leżą zaburzenia mikrobioty jelitowej

bakterii na takie cykliczne stosowanie preparatu. W dobie pandemii COVID-19 ma to szczególne znaczenie, bo jeśli pacjent jest w remisji choroby przewlekłej, to leczenia przewlekłego nie powinniśmy przerywać. W przypadku choroby uchyłkowej leczenia cyklicznego rifaksyminą i błonnikiem rozpuszczalnym nie odstawiamy – dodała. W badaniach na populacji polskich pacjentów wykazano, że dodanie Fibraxine (arabinogalaktanu z laktoferyną) do terapii rifaksyminą poprawia wyniki leczenia. Taka terapia łączona – cyklicznie rifaksymina plus codziennie arabinogalaktan z laktoferyną – to normalizacja częstości wypróżnień, normalizacja konsystencji stolca, a co za tym idzie – poprawa jakości życia pacjentów. W badaniu terapii skojarzonej trwającym 6 miesięcy zaobserwowano, że niezależnie od stanu wyjściowego (czy było to zaparcie czy biegunka) u pacjentów z ONChU dochodzi do normalizacji wypróżnień. – Nie stosujemy w leczeniu choroby uchyłkowej antybiotyków systemowych, ogólnoustrojowych ze względu na brak badań potwierdzających ich skuteczność w tej chorobie oraz potencjalne działania niepożądane – przypomniła prof. Grażyna Rydzewska. – Badanie DIABOLO wykazało, że w zapaleniu uchyłków o łagodnym przebiegu podawanie antybiotyków systemowych było bez znaczenia pod względem powikłań i długości hospitalizacji. Antybiotyki systemowe możemy stosować jedynie w powikłaniach choroby uchyłkowej, u pacjentów z obniżoną odpornością czy u ludzi w podeszłym wieku, powyżej 80. roku życia. Na co dzień, powtórzę to raz jeszcze: cyklicznie rifaksymina, która jest eubiotykiem i działa tylko miejscowo w świetle jelita, modulując mikrobiotę i wykazując wpływ przeciwzapalny, a także błonnik rozpuszczalny. Są też dowody na korzystne działanie probiotyków, w tym np. złożonego preparatu znanego jako Vivomixx czy też niedawno wprowadzonego na polski rynek szczepu *Lactobacillus paracasei* (*Entolactis*). Szczep ten podajemy przez 7 dni po każdym cyklu rifaksyminy.

Nieswoiste choroby zapalne jelit w czasie pandemii

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTG-E pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (NChZJ) podzielono na trzy grupy pod kątem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. W grupie wysokiego ryzyka zalecana jest bezwzględna izolacja, w grupie średniego ryzyka ścisłe ograniczenie kontaktów społecznych, natomiast w grupie niskiego ryzyka ograniczenie kontaktów społecznych.

Do grupy wysokiego ryzyka należą pacjenci z NChZJ, u których występują choroby układu krążenia, układu oddechowego bądź cukrzyca, i/lub chorzy ≥ 70 . roku życia, a także pacjenci z NChZJ niezależnie od wieku i chorób dodatkowych spełniający co najmniej jedno z następujących kryteriów: przyjmowanie steroidów doustnych lub doustnych w dawce ≥ 20 mg prednizolonu (lub równoważnej), rozpoczęta terapia skojarzona (lek biologiczny oraz lek immunosupresyjny – w ciągu pierwszych 6 tygodni), umiarkowana do ciężkiej postać choroby pomimo stosowania leczenia immunosupresyjnego lub terapii biologicznej, zespół krótkiego jelita, konieczność żywienia parenteralnego.

Do grupy średniego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 zaliczono chorych przyjmujących następujące leki: anty-TNF w monoterapii, wedolizumab, ustekinumab, metotreksat, tiopuryny, inhibitory kalcyneuryny, inhibitory kinaz janusowych, lub stosujących terapię skojarzoną po 6 tygodniach leczenia. W grupie niskiego ryzyka znajdują się pacjenci przyjmujący następujące leki: preparaty 5-ASA (mesalazynę), leki miejscowe, steroidy o działaniu miejscowym (budezonid), antybiotyki i leki przeciwbiegunkowe.

– W dobie pandemii szczególnie ważne jest, żebyśmy stosowali u pacjentów leki, które są bezpieczne i skuteczne. Pomocne przy wyborze takiego leku mogą być wyniki badania VERSIFY, które było pierwszym szeroko zakrojonym badaniem poświęconym perspektywnej ocenie wpływu wedolizumabu na obraz endoskopowy w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Dane uzyskane w badaniu VERSIFY pokazały, że 26-tygodniowe i 52-tygodniowe leczenie wedolizumabem indukuje endoskopowe, radiologiczne i histologiczne gojenie błony śluzowej u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna – mówiła prof. Grażyna Rydzewska.

Ekspertka podkreśliła jednak, że jedną z najważniejszych wytycznych dotyczących postępowania u pacjentów z NChZJ w dobie pandemii jest niezmiennianie leku, jeśli u pacjenta obserwuje się remisję choroby. Ponadto wytyczne zalecają poinformowanie pacjenta o konieczności zmniejszenia kontaktów, ograniczenie przebywania na oddziale szpitalnym do minimum i zapewnienie pacjentowi możliwości kontaktu telefonicznego. Ryzyko leczenia immunosupresyjnego włączanego *de novo* i nawrotu choroby musi być zawsze wyważone. Należy



Leczenie objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej to przede wszystkim cykliczna terapia rifaksyminą w dawce 800 mg/dobę (2 razy 2 tabletki) przez 7 dni raz w miesiącu do 12 miesięcy plus dieta bogatobłonnikowa (błonnik rozpuszczalny)

też unikać wyższych dawek steroidów systemowych i rozważyć leczenie dietetyczne. Przy rozpoczynaniu terapii biologicznej lepiej wybierać leki podskórne (lub wedolizumab). Jeśli pacjent z NChZJ leczony przewlekle lekiem biologicznym zachoruje na COVID-19, należy pominąć dawkę leku biologicznego, która przypada na okres kwarantanny, ale z niego nie rezygnować.

– Na stronie Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii od 5 stycznia dostępne są wytyczne dotyczące szczepień przeciwko COVID-19 u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit. W tej grupie chorych mocno rekomendujemy szczepienia. Stosowanie leków biologicznych czy immunosupresyjnych, przeznaczonych do leczenia tych pacjentów, nie jest przeciwwskazaniem do szczepień, natomiast ryzyko cięższego przebiegu COVID-19 jest w tej grupie osób dość wysokie. Dlatego wystosowaliśmy apel do ministra zdrowia o włączenie pacjentów z NChZJ do grupy pierwszej w kolejności szczepień. Trzeba jednak pamiętać, że odporność poszczepienna wśród pacjentów leczonych z powodu NChZJ może być nieco mniejsza niż w populacji ogólnej – mówiła prof. Grażyna Rydzewska.

Mikrobiota w dobie pandemii

W czasie pandemii szczególnie ważne jest utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej – eubiozy. Odpowiednie bakterie zasiedlające jelita, pod warunkiem ich właściwego składu i ilości, czyli eubiozy, są w stanie konkurować z SARS-CoV-2 o dostęp do receptorów ACE2 i dzięki temu ograniczyć ryzyko wniknięcia wirusa drogą jelitową. Szczególnie w dobie pandemii nie są zalecane antybiotyki stosowane ogólnoustrojowo, bo wiemy, że na długo wywołują dysbiozę, która według najnowszych doniesień ma negatywny wpływ na przebieg COVID-19.

– Naszym pacjentom gastroenterologicznym powinniśmy zalecać strategię szybkiego przywrócenia i utrzymania eubiozy. Najważniejsze jest, aby działać szybko i skutecznie – w przypadku dysbiozy w wybranych, omawianych powyżej wskazaniach można zastosować eubiotyk działający w świetle jelita, czyli niewchłanianą rifaksyminę, która stosowana cyklicznie moduluje mikrobiotę, nie zaburza długotrwale składu jakościowego i ilościowego bakterii w przewodzie pokarmowym, przywracając eubiozę i zwiększając ilość dobroczynnych bakterii. Do tego postępowania terapeutycznego powinniśmy zalecać właściwe odżywianie, sięganie po żywność naturalną, unikanie żywności wysoko przetworzonej. Kolejny czynnik, który należy uwzględnić, to prebiotyki, a podstawowym jest błonnik rozpuszczalny, np. arabinogalaktan. Dzięki niemu w jelitach pojawiają się wszystkie ważne krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (SCFA), czyli endogenne kwas masłowy, ale również propionowy i octowy. Być może warto się zastanowić nad suplementacją mikrootoczkowego egzogenne kwas masłowego i wybranych probiotyków – podkreśliła prof. Grażyna Rydzewska. ■