

Jarosław Daniluk

Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Pacjenci z objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową jelita grubego – postępowanie w gabinecie lekarza POZ

Patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease – treatment in the general practitioner's office

Streszczenie

Uchyłki okrężnicy, będące uwypukleniami ściany jelita, są jedną z najczęściej stwierdzanych nieprawidłowości w obrębie jelita grubego u pacjentów zgłaszających się zarówno do gastroenterologów, jak i lekarzy POZ. U większości osób pozostają one bezobjawowe, ale u ok. 25% pacjentów rozwinie się choroba uchyłkowa o różnym stopniu nasilenia – od objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej (ONChU) do choroby powikłanej (zapalenie, krwawienie). Do typowych objawów ONChU zaliczamy bóle brzucha, wzdęcia i zmienny rytm wypróżnień. W praktyce lekarza POZ częstym problemem jest różnicowanie pomiędzy ONChU a zespołem jelita drażliwego. Strategia leczenia ONChU obejmuje eliminację zgłaszanych objawów, poprawę jakości życia pacjentów oraz zapobieganie powikłaniom. Zgodnie z aktualnym polskim konsensusem interdyscyplinarnym w terapii ONChU należy zastosować, oprócz modyfikacji stylu życia, dietę bogatą w błonnik rozpuszczalny i rifaksyminę. Pomimo obiecujących wyników leczenia istnieje potrzeba opracowania dalszych badań w celu ustalenia optymalnego schematu terapii, jak również określenia czynników prognostycznych nasilenia choroby.

Słowa kluczowe

niepowikłana choroba uchyłkowa jelita grubego, ONChU, ostre zapalenie uchyłków, rifaksymina, dysbioza

Abstract

Colonic diverticula, which are outpouchings of the intestinal wall, are one of the most frequently identified colon abnormalities among patients reporting to gastroenterologists or general practitioners. While most people remain asymptomatic, about 25% of patients will develop diverticular disease of varying degrees of severity - from symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) to a complicated disease (diverticulitis, haemorrhage). Typical SUDD symptoms include abdominal pain, bloating, and change of bowel rhythm. Very often it is general practitioners who deal with the problem of differentiating between SUDD and irritable bowel syndrome. The treatment strategy for SUDD includes the elimination of reported symptoms, improving the quality of life of patients and preventing complications. The therapy includes the modification of lifestyle, dietary fibre, and rifaximin. Despite promising results, there is a need to develop further research to determine the optimal therapy scheme, as well as to determine the prognostic factors of the severity of the disease.

Key words

symptomatic uncomplicated diverticular disease, SUDD, diverticulitis, rifaximin, dysbiosis

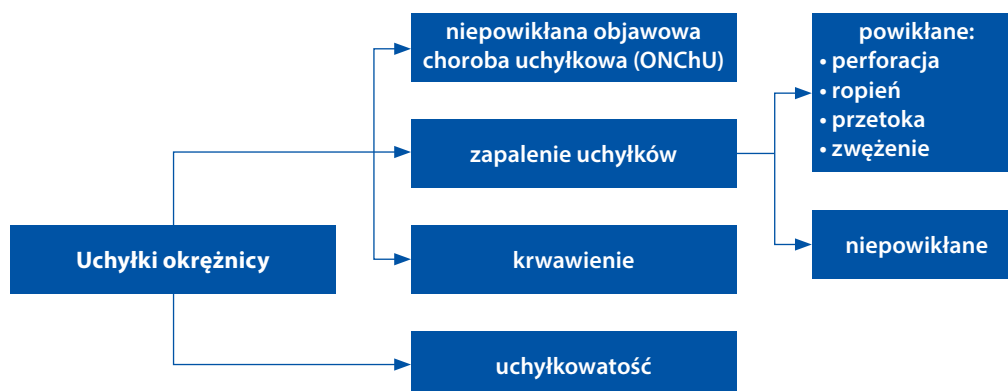
Wprowadzenie

Uchyłki okrężnicy, będące workowatymi uwypukleniami ściany jelita, są najczęstszymi nieprawidłowościami anatomicznymi o etiologii nienowotworowej w jelicie grubym [1]. Stwierdza się je u 1/3 pacjentów po 60. roku życia i ok. 60% po 70. roku życia [2]. W ostatnich latach, szczególnie w krajach wysoko uprzemysłowionych, obserwuje się wzrost częstości rozpoznawania uchyłków, jak również wzrost liczby hospitalizacji spowodowanych ich powikłaniami [3]. W populacji zachodniej dominują tzw. uchyłki rzekome (pseudouchyłki), składające się z przepukliny błony śluzowej oraz podśluzowej i nieobejmujące warstwy mięśniowej [4]. W Azji przeważają uchyłki prawdziwe, zawierające wszystkie warstwy ściany okrężnicy. Uchyłki rzekome występują najczęściej w lewej połowie okrężnicy, podczas gdy uchyłki prawdziwe w prawej połowie jelita grubego. Patogeneza powstawania uchyłków nie została w pełni poznana, ale biorą w niej udział zmiany w strukturze okrężnicy, takie jak utrata elastyczności ściany jelita i odkładanie się nieprawidłowych włókien kolagenu w macierzy pozakomórkowej. Zdecydowana większość osób z uchyłkami jelita grubego nie ma związanych z nimi dolegliwości, co jest określane terminem uchyłkowatości. Pojęcie choroby uchyłkowej oznacza natomiast obecność związanych z nimi objawów ze strony jamy brzusznej [4]. W zależności od nasilenia dolegliwości wyróżnia się różne postaci choroby uchyłkowej – od objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej (ONChU) do zapalenia uchyłków z powikłaniami ostrymi (ropień, perforacja) lub przewlekłymi (zwężenie okrężnicy, przetoki) (ryc. 1) [5].

Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jest najczęstszą postacią choroby uchyłkowej, występującą u 15–25% pacjentów z uchyłkami. Częstość występowania ONChU w Europie jest oceniana na 8–12 przypadków na milion mieszkańców [3].

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministerstwa Zdrowia w 2016 r. w Polsce było 206 tys. osób z objawami choroby uchyłkowej [7]. Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jest jednym z najczęstszych schorzeń, z jakimi zgłaszają się pacjenci do gastroenterologa, ale również do gabinetu lekarza POZ. Choroba uchyłkowa charakteryzuje się określonymi objawami klinicznymi, histologicznymi, laboratoryjnymi i mikrobiologicznymi [8]. Do typowych objawów ONChU należą ból brzucha, wzdęcia i zaburzenia rytmu wypróżnień. Jednocześnie nie stwierdza się cech ostrego zapalenia uchyłków ani powikłań przewlekłych [3]. U pacjentów z ONChU często występuje szeroki zakres dolegliwości psychologicznych, społecznych i fizycznych, które negatywnie wpływają na ich jakość życia [9].

Przebieg naturalny ONChU nie jest dokładnie poznany. Trzynastoletnia obserwacja 185 pacjentów z ONChU wykazała, że u większości z nich objawy utrzymywały się przewlekłe, prowadząc do istotnego obniżenia jakości życia, a 91% wymagało przynajmniej jednego dodatkowego cyklu terapii farmakologicznej [8]. Stwierdzono ponadto, że ostre zapalenie uchyłków wystąpiło u 8% pacjentów, z których połowa wymagała leczenia chirurgicznego, a 1,1% zmarło z powodu powikłań związanych z zapaleniem uchyłków. Wydaje się zatem, że ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia uchyłków w przebiegu ONChU może być istotnie wyższe niż u osób z bezobjawową uchyłkowatością, u których wynosi 4,3% [10]. Według innych danych epidemiologicznych nawet u 25% pacjentów z ONChU może się rozwinąć ostre zapalenie uchyłków [9]. Po przebytych ostrym zapaleniu uchyłków u 20% pacjentów wystąpi kolejny epizod zapalenia [11]. Co ciekawe, ryzyko zapalenia uchyłków u pacjentów z ONChU zmniejszało się wraz z czasem trwania choroby i ustępowało całkowicie po 10 latach od



Rycina 1. Podział choroby uchyłkowej

rozpoznania [8]. Ryzyko powikłań ostrego zapalenia uchyłków (perforacja, zapalenie otrzewnej) jest największe w trakcie dwóch pierwszych epizodów zapalenia [2].

Patogeneza ONChU

Patogeneza ONChU jest prawdopodobnie wieloczynnikowa i wciąż nie do końca poznana. Uważa się, że udział w jej powstaniu mają predyspozycje genetyczne, nieprawidłowy skład mikrobioty jelitowej (dysbioza), zaburzenia neuronalno-mięśniowe i motoryczne, przewlekłe zapalenie [12]. Czynnikiem predysponującym do powstawania uchyłków mogą być nieprawidłowości tkanki łącznej, takie jak zaburzenia struktury elastyny i kolagenu, kluczowych elementów macierzy pozakomórkowej [3]. Badania ostatnich lat wskazują na istotną rolę mikrobioty jelitowej jako przyczyny występowania i utrzymywania się objawów choroby [2]. Argumentem przemawiającym za udziałem mikrobioty w patogenezie choroby uchyłkowej jest fakt, że większość jej powikłań ma podłoże bakteryjne. W jednym z badań wykazano zmiany w składzie mikrobioty jelitowej u pacjentów z ONChU – zmniejszenie liczby bakterii z rodzaju *Bacteroidetes* i wzrost *Firmicutes*, podobnie jak u pacjentów z zespołem jelita drażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) [13]. W pilotażowym badaniu stwierdzono, że w porównaniu z osobami zdrowymi pacjenci z uchyłkowatością oraz ONChU mieli zmniejszoną liczbę bakterii o aktywności przeciwzapalnej, głównie z rodzaju *Clostridium IV* [14]. Ponadto u pacjentów z ONChU w porównaniu z chorymi z bezobjawową uchyłkowatością wykazano redukcję bakterii rodzaju *Clostridium IX*, *Fusobacterium* i *Lactobacillaceae*. W innym badaniu nie wykazano natomiast zmian w składzie mikrobioty jelitowej u pacjentów z uchyłkami w porównaniu z osobami zdrowymi [15]. Przyczyną tych sprzecznych wyników mogą być różnice w metodyce badań i w populacji, którą analizowano. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania w tej dziedzinie, aby określić wpływ mikrobioty jelitowej na występowanie ONChU. W ostatnim czasie podnosi się również istotną rolę przewlekłego zapalenia w patogenezie choroby uchyłkowej. U pacjentów z uchyłkami stwierdzono ponad 70-procentowy wzrost infiltracji makrofagów w ścianie okrężnicy w porównaniu z osobami zdrowymi [14]. Przewlekły stan zapalny może być odpowiedzialny za nadwrażliwość trzewną stwierdzaną u osób z ONChU, co przyczynia się do występowania objawów klinicznych [16].

Diagnostyka choroby uchyłkowej

Uchyłkowatość najczęściej stwierdzana jest przypadkowo w trakcie obrazowych badań radiologicznych lub kolonoskopii. Rozpoznanie choroby uchyłkowej ustala się natomiast na podstawie określonych objawów klinicznych i badań dodatkowych. W tym celu należy zebrać dokładny wywiad lekarski, uwzględniając potencjalne czynniki ryzyka choroby i przyjmowane leki, a następnie przeprowadzić badanie fizykalne. W badaniu przedmiotowym najczęściej nie stwierdza się nieprawidłowości, niekiedy można wykazać tkliwość lub opór w lewym dole biodrowym. Zawsze należy zwrócić szczególną uwagę na objawy zapalenia uchyłków, takie jak gorączka lub cechy zapalenia otrzewnej. Niestety diagnoza choroby uchyłkowej oparta wyłącznie na ocenie klinicznej charakteryzuje się ograniczoną, bo zaledwie 68-procentową czułością [17]. Również badania laboratoryjne są mało swoiste w diagnostyce tego schorzenia i służą raczej do monitorowania ciężkości choroby i do oceny efektów leczenia. Białko C-reaktywne (CRP), OB, leukocyty i prokalcytonina są pomocne w rozpoznaniu ostrego zapalenia uchyłków i jego ewentualnych powikłań [18]. Wartości CRP < 50 mg/l stwierdza się zwykle w niepowikłanym, a > 200 mg/l w powikłanym zapaleniu uchyłków [19]. Oznaczenie stężenia kalprotektyny w kale jest przydatne w różnicowaniu ONChU od IBS oraz monitorowaniu efektów leczenia [20]. Kluczowymi badaniami w diagnostyce choroby uchyłkowej i niezbędnymi w przypadku ostrego zapalenia uchyłków są obrazowe badania radiologiczne, takie jak ultrasonografia (USG), tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (RM). Metaanaliza porównująca skuteczność diagnostyczną USG i TK w ONChU wykazała, że obie te metody charakteryzują się podobną czułością (odpowiednio 92% i 94%) i swoistością (odpowiednio 90% i 99%) [21]. Tomografia komputerowa wykazuje przewagę nad USG w przypadku powikłanej choroby uchyłkowej. Rozsądnym podejściem diagnostycznym wydaje się wykonanie w pierwszym etapie USG, a w przypadku wątpliwości uzupełnienie diagnostyki o TK. Przy podejrzeniu ostrego zapalenia uchyłków RM charakteryzuje się również wysoką czułością (94%) i swoistością (88%) [22]. W diagnostyce objawów choroby uchyłkowej zastosowanie ma badanie endoskopowe, nie jest to jednak badanie z wyboru w tym wskazaniu. Kolonoskopii nie powinno się wykonywać przy podejrzeniu ostrego zapalenia uchyłków ze względu na zwiększone ryzyko perforacji. W takich wypadkach

zaleca się odroczenie wykonania badania o 6–8 tygodni. Kolonoskopia jest natomiast przydatna w różnicowaniu uchyłków z innymi patologiami jelita grubego, takimi jak nieswoiste choroby zapalne, zapalenie mikroskopowe, rak jelita grubego, jak również przy podejrzeniu krwawienia z uchyłków (umożliwia terapię endoskopową). Osobnym zagadnieniem jest zasadność wykonywania kolonoskopii u niemających objawów pacjentów po przebytych epizodzie ostrego zapalenia uchyłków. W metaanalizie obejmującej ponad 50 tys. chorych po zapaleniu uchyłków u 1,9% z nich stwierdzono raka jelita grubego, przy czym ryzyko było 6-krotnie wyższe u pacjentów z powikłanym zapaleniem w stosunku do niepowikłanego [23]. W związku z tym aktualne wytyczne amerykańskie zalecają wykonanie kolonoskopii po epizodzie powikłanego zapalenia uchyłków i po pierwszym epizodzie zapalenia niepowikłanego, chyba że w okresie ostatniego roku wykonano kolonoskopię wysokiej jakości [24].

Trwają intensywne badania nad opracowaniem nowych biomarkerów pomocnych w diagnostyce choroby uchyłkowej. W tym celu wykorzystano m.in. nową dziedzinę nauki zwaną metabolomiką. Analiza metabolitów zawartych w moczu pozwoliła zidentyfikować sześć cząsteczek, które różnicowały z bardzo wysoką czułością (> 95%) pacjentów z chorobą uchyłkową od osób zdrowych [14]. Kolejne badanie potwierdziło, że analizując metabolity w moczu, można zróżnicować osoby zdrowe od chorych z uchyłkowatością i ONChU [25]. Co prawda profil stwierdzanych metabolitów był różny pomiędzy tymi dwoma badaniami, niemniej zastosowanie metabolomiki stanowi bardzo obiecującą strategię diagnostyki choroby uchyłkowej w przyszłości.

Różnicowanie ONChU z IBS

Włoskie badanie ankietowe wykazało, że aż 59% pacjentów z ONChU spełniało również kryteria diagnostyczne IBS [26]. W praktyce klinicznej niejednokrotnie niezwykle trudno jest odpowiedzieć na pytanie, czy stwierdzone objawy są związane z obecnością uchyłków czy z współwystępowaniem IBS. Często zgłaszane przez pacjentów niespecyficzne objawy oraz brak makroskopowych cech zapalenia w badaniach endoskopowych i radiologicznych utrudniają prawidłowe rozpoznanie ONChU. Istnieją jednak określone parametry demograficzne oraz cechy kliniczne, które pozwalają na zróżnicowanie tych dwóch jednostek chorobowych (tab. 1). Jednym z takich czynników jest wiek pacjenta. Zwykle IBS dotyczy osób młodszych niż ONChU.

Tabela 1. Różnicowanie pomiędzy objawową niepowikłaną chorobą uchyłkową (ONChU) a zespołem jelita drażliwego (IBS)

Cecha	ONChU	IBS
wiek (lata)	> 65	< 65
kobiety	+/-	↑↑
ból brzucha		
• uogólniony	-	+
• ustępowanie po defekacji	-	+
• zlokalizowany (lewe podbrzusze)	+	-
• wybudzenie ze snu	+	-
• czas trwania	przedłużony (> 24 godzin)	krótkotrwały
• natężenie (VAS 0–10 pkt)	> 5	< 5
zmiany anatomiczne jelit	+	-
kalprotektyna	↑	N

VAS (visual analogue scale) – skala wzrokowo-analogowa

Prawdopodobieństwo współwystępowania IBS i uchyłkowatości u osób powyżej 65. roku życia jest 9-krotnie większe niż u osób młodszych [27]. Kolejnym czynnikiem różnicującym jest płeć. IBS dotyczy częściej kobiet, natomiast wśród osób z ONChU w wieku podeszłym dominują mężczyźni. Ból brzucha w przypadku ONChU jest najczęściej zlokalizowany w lewym dole biodrowym, podczas gdy w IBS ma charakter uogólniony. Ponadto dolegliwości bólowe w ONChU są zwykle bardziej nasilone, długotrwałe (ponad 24 godziny) i nie zmniejszają się po oddaniu stolca. Wśród badań laboratoryjnych przydatne może być oznaczenie kalprotektyny w stolcu. Wykazano, że jej stężenie jest prawidłowe w IBS i może być podwyższone w ONChU oraz koreluje z natężeniem bólów brzucha [28].

Terapia choroby uchyłkowej

Jak już wspomniano, spektrum kliniczne choroby uchyłkowej jest bardzo szerokie i obejmuje zarówno chorych z bezobjawową uchyłkowatością (zdecydowana większość), pacjentów z ONChU, jak i zapaleniem uchyłków (niepowikłanym i powikłanym). Dlatego też wybór terapii jest uzależniony od nasilenia objawów. W przypadku bezobjawowej uchyłkowatości leczenie farmakologiczne nie jest wymagane. W celu zapobiegania progresji choroby zaleca się modyfikację stylu życia (regularne ćwiczenia fizyczne, redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia czerwonego mięsa, zaprzestanie palenia tytoniu) oraz dietę wysokobłonnikową, choć

brakuje jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność takiego postępowania. Terapia ONChU ma na celu zniesienie objawów, poprawę jakości życia pacjentów oraz zapobieganie powikłaniom, głównie ostremu zapaleniu uchyłków [2]. Biorąc pod uwagę różnorodne czynniki patogenetyczne choroby (zaburzenia motoryki jelit, niskie spożycie błonnika, dysbioza jelitowa, zapalenie), w terapii proponuje się m.in. modyfikację stylu życia, zwiększenie ilości przyjmowanego błonnika, antybiotyki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego (rifaksymina), leki przeciwzapalne, leki rozkurczowe, probiotyki [3]. Skuteczność niektórych terapii w ONChU pozostaje kontrowersyjna.

Przez wiele lat uważano, że wzrost częstości występowania choroby uchyłkowej w krajach zachodnich jest związany z niskim spożyciem błonnika. Z drugiej strony w jednym z badań, w którym analizowano również inne czynniki ryzyka choroby, nie wykazano, aby poziom spożycia błonnika korelował z częstością stwierdzanych w kolonoskopii uchyłków [29]. Niemniej liczne badania populacyjne wskazują na odwrotną korelację pomiędzy ilością przyjmowanego błonnika a ryzykiem zapalenia uchyłków [2]. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy zaleca w ONChU dietę bogatą w błonnik rozpuszczalny i rifaksyminę (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni w miesiącu do 12 miesięcy) [5]. Takie postępowanie w opinii ekspertów ogranicza występowanie objawów, zmniejsza częstość nawrotów i powikłań, jak również poprawia jakość życia. W prospektywnym badaniu populacyjnym EPIC, obejmującym aż 47 033 pacjentów (średni okres obserwacji 11,6 roku) wykazano, że osoby stosujące dietę bogatą w rozpuszczalny błonnik pokarmowy (ponad 25 g/dobę) miały mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu ostrego zapalenia uchyłków w porównaniu z osobami stosującymi dietę ubogobłonnikową [30]. Z drugiej strony w opublikowanym przeglądzie piśmiennictwa dotyczącego wpływu diety bogatobłonnikowej na zmniejszenie objawów ONChU stwierdzono, że dowody korzystnego działania błonnika są niskiej jakości [31]. Niewątpliwie potrzebujemy dalszych badań oceniających rolę błonnika w leczeniu ONChU.

Wyniki badań analizujących zastosowanie probiotyków w leczeniu ONChU i zapobieganiu zapaleniom uchyłków są niejednoznaczne i trudne do interpretacji, głównie ze względu na niejednorodną metodykę i niską jakość badań, małą liczbę pacjentów oraz krótki okres obserwacji [2]. Z tego powodu

probiotyki nie zostały wymienione jako element terapii choroby uchyłkowej w polskich wytycznych [5]. Mesalazyna jest lekiem o działaniu przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym. Ponieważ w ONChU obserwuje się przewlekły stan zapalny w ścianie okrężnicy, podjęto próby wykorzystania tego leku w chorobie uchyłkowej. W opublikowanym przeglądzie systematycznym sześciu badań z randomizacją wykazano, że u pacjentów z ONChU mesalazyna miała przewagę w łagodzeniu objawów nad placebo, dietą bogatobłonnikową i niskimi dawkami rifaksyminy (400 mg/dobę) [32]. Autorzy przeglądu zauważają jednak, że jakość uwzględnionych w nim badań jest niska, co może prowadzić do przeszacowania efektu leczenia mesalazyną. Wydaje się, że terapia ciągła mesalazyną ma przewagę nad terapią cykliczną [33]. Jednocześnie dostępne dane nie wykazały, aby mesalazyna zmniejszyła częstość nawrotów zapalenia uchyłków, dlatego nie jest ona rekomendowana w tym wskazaniu [5]. U pacjentów z ONChU i nadmierną czynnością motoryczną w redukcji bólu skuteczne może być stosowanie leków rozkurczowych [5].

Antybiotyki ogólnoustrojowe są stosowane w zapaleniu uchyłków, ale wydaje się, że ich wykorzystywanie w ONChU nie ma uzasadnienia. Niemniej niewchłaniały z jelit eubiotyk rifaksymina dzięki swoim unikalnym właściwościom jest skuteczny w leczeniu objawów i nawrotów ONChU. Lek ten hamuje syntezę białek bakteryjnych poprzez wiązanie się z podjednostką β bakteryjnej polimerazy RNA zależnej od DNA. Wykazuje szerokie spektrum działania przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i Gram-ujemnym, zarówno tlenowym, jak i beztlenowym [34]. Wykazano, że rifaksymina zmniejsza aktywność metaboliczną mikrobioty jelitowej, zwiększa objętość stolca, hamuje nadmierny rozrost bakterii, a dzięki bardzo niskiej absorpcji w jelicie nie indukuje antybiotykooporności. W opublikowanym niedawno badaniu dokonano analizy składu mikrobioty jelitowej metodą sekwencjonowania 16S rRNA przed i po leczeniu rifaksyminą u pacjentów z ONChU [35]. Wykazano, że lek nie ma wpływu na zróżnicowanie α mikrobioty, ale powoduje zmiany w liczebności określonych bakterii, zwiększając populację bakterii biorących udział w procesach przeciwzapalnych (m.in. *Bacteroidetes*) i redukując drobnoustroje stwierdzane częściej u chorych z ONChU (m.in. *Christensenellaceae*), co wskazuje na efekt eubiotyczny, jaki rifaksymina wywiera w jelicie. Skuteczność rifaksyminy w leczeniu objawów, jak również zapobieganiu nawrotom ONChU została

potwierdzona w licznych badaniach klinicznych [35–37]. W jednym z największych tego typu badań analiza 1003 pacjentów z chorobą uchyłkową leczonych cyklicznie przez 3 miesiące rifaksyminą (7–10 dni w miesiącu) wykazała istotne zmniejszenie się zgłaszanych objawów, takich jak bóle brzucha, wzdęcia i biegunki [36]. Jednocześnie terapia rifaksyminą charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa, ponieważ objawy niepożądane związane z przyjmowaniem leku zaobserwowano zaledwie u 0,6% chorych. W otwartym prospektywnym badaniu zastosowanie rifaksyminy (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni) u pacjentów z ONChU spowodowało poprawę kliniczną u 47% (20/43) z nich, głównie w zakresie redukcji bólów brzucha ($p = 0,05$), wzdęć ($p = 0,003$) i zaburzeń rytmu wypróżniania ($p = 0,011$) [35]. Co więcej, wykorzystując specjalne czujniki elektroniczne, dokonano analizy próbek wydychanego powietrza (e-nos) i stolca (e-język). Wykazano, że urządzenia te z bardzo dużą dokładnością mogą prognozować korzystną odpowiedź kliniczną na rifaksyminę, wynoszącą 0,95 w przypadku e-nosa i 0,84 w przypadku e-języka. Potwierdzenie tych wyników w kolejnych badaniach pozwoliłoby na optymalny wybór terapii indywidualnej dla pacjentów z chorobą uchyłkową. Skuteczność rifaksyminy w terapii ONChU została również potwierdzona w badaniach na populacji polskich pacjentów [7, 38–40]. W polskim badaniu ankietowym typu *real-life* analizującym pacjentów z ONChU w opiece ambulatoryjnej potwierdzono skuteczność cyklicznej terapii rifaksyminą (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni w miesiącu) [40]. Po 3 cyklach leczenia obserwowano istotną redukcję nasilenia objawów ($1,7 \pm 0,7$ do $0,3 \pm 0,1$; $p < 0,001$). W wyniku leczenia dolegliwości bólowe ustąpiły aż u 75% badanych. Obserwowano ponadto istotne statystycznie zmniejszenie wartości parametrów stanu zapalnego (leukocytoza, CRP, odczyn Biernackiego). W innym retrospektywnym polskim badaniu ankietowym wśród lekarzy zajmujących się 294 pacjentami z ONChU leczonymi cyklicznie przez 6 miesięcy rifaksyminą (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni w miesiącu) wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów ogółem i poszczególnych objawów (ból brzucha, tkliwość jamy brzusznej, wzdęcia, biegunki, zaparcia) [7]. Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa jest chorobą przewlekłą o charakterze nawrotowym, dlatego wytyczne opublikowane w kilku krajach europejskich (w tym polskie) zalecają długoterminowe, cykliczne podawanie rifaksyminy [5, 41, 42].

Badacze włoscy porównali skuteczność cyklicznej terapii rifaksyminą (800 mg/dobę przez 7 dni) z innymi metodami terapii na żądanie u pacjentów z ONChU w 8-letnim okresie obserwacji [37]. Wykazano, że w ocenie długoterminowej cykliczna terapia rifaksyminą miała istotny statystycznie wpływ na zmniejszenie nasilenia bólów i wzdęć brzucha, liczbę wypróżnień oraz występujących powikłań. Jak już wspomniano, optymalnym sposobem terapii ONChU jest połączenie diety bogatej w błonnik rozpuszczalny z rifaksyminą [5]. W metaanalizie czterech randomizowanych badań obejmującej 1660 pacjentów z ONChU porównano wpływ przewlekłego stosowania rifaksyminy połączonej z suplementacją błonnika z wpływem podawania samego błonnika na częstość występowania objawów i powikłań [43]. Wykazano, że w rocznym okresie obserwacji odsetek pacjentów bez objawów był o 29% wyższy w grupie leczonej terapią skojarzoną ($p < 0,0001$, *number needed to treat* – NNT = 3). Korzystny efekt połączenia rifaksyminy z błonnikiem może wynikać ze zmniejszonej degradacji błonnika w jelicie wskutek redukcji liczby bakterii po podaniu antybiotyku. W polskim badaniu porównano wpływ leczenia samą rifaksyminą z wpływem leczenia rifaksyminą w połączeniu z arabinogalaktanem i laktoferyną na objawy ONChU oraz profilaktykę wystąpienia zapalenia uchyłków [39]. Po 3 miesiącach terapii w obu badanych grupach stwierdzono znamienne zmniejszenie dolegliwości bólowych. W grupie stosującej terapię skojarzoną obserwowano ponadto normalizację częstości wypróżnień, konsystencji stolca oraz poprawę jakości życia w porównaniu z pacjentami leczonmi wyłącznie rifaksyminą. W kolejnym polskim retrospektywnym badaniu ankietowym oceniającym długoterminową skuteczność terapii skojarzonej rifaksyminą i arabinogalaktanem z laktoferyną u 281 pacjentów z ONChU wykazano istotne statystyczne zmniejszenie zgłaszanych objawów po 6 miesiącach leczenia [38]. Największy efekt stwierdzono w redukcji nasilenia bólu brzucha i biegunki (odpowiednio 79,2% i 76,8% pacjentów, $p < 0,001$). Zmniejszenie wszystkich objawów o minimum 70% obserwowano u 85,4% pacjentów, natomiast 31,7% chorych nie miało żadnych objawów po 6 miesiącach terapii. Profilaktyka (pierwotna i wtórna) ostrego zapalenia uchyłków w ONChU jest zadaniem niezwykle trudnym. Po przebytych epizodzie ostrego zapalenia uchyłków ryzyko jego nawrotu w 5-letnim okresie obserwacji wynosi 36% (zwykle w ciągu pierwszych 12 miesięcy), jednak najczęściej jego przebieg jest

niepowikłany [18]. Ryzyko powikłanego zapalenia uchyłków jest największe przy pierwszym epizodzie [24]. Dlatego w ostatnim czasie znacznie ograniczono wskazania do planowego leczenia chirurgicznego w celu zapobiegania zapaleniu uchyłków. Zgodnie z polskim konsensusem interdyscyplinarnym do planowej operacji powinni być kwalifikowani chorzy z uporczywymi dolegliwościami niepoddającymi się leczeniu zachowawczemu oraz pacjenci, u których w sposób jednoznaczny nie można wykluczyć procesu nowotworowego [5].

Według opublikowanych niedawno wytycznych *American Gastroenterological Association* (AGA) w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu zapalenia pacjenci powinni przestrzegać zaleceń dietetycznych, dążyć do normalizacji masy ciała, zachować aktywność fizyczną, zaprzestać palenia, unikać niesteroidowych leków przeciwzapalnych z wyjątkiem kwasu acetylosalicylowego przyjmowanego w profilaktyce wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego [24]. Wykazano, że stosowanie diety wegetariańskiej i bogatej w błonnik zmniejszało ryzyko hospitalizacji i śmiertelność z powodu choroby uchyłkowej [30]. Probiotyki nie są zalecane w profilaktyce zapalenia uchyłków ze względu na brak danych na skuteczność ich stosowania [18]. Dostępne dane wskazują na brak efektu w profilaktyce wtórnej zapalenia uchyłków [32, 44]. Istnieją doniesienia dotyczące korzystnego wpływu rifaksyminy na zmniejszenie ryzyka nawrotu ostrego zapalenia uchyłków. W badaniu porównującym suplementację błonnikiem (3,5 g 2 razy dziennie) z suplementacją błonnikiem połączoną z cykliczną terapią rifaksyminą (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni) w rocznym okresie obserwacji nawrót zapalenia uchyłków obserwowano u 19,3% osób otrzymujących wyłącznie błonnik i 10,4% w grupie terapii skojarzonej [45]. W cytowanym już badaniu włoskim cykliczna terapia rifaksyminą w długoterminowej obserwacji wykazywała korzystny trend zmniejszenia częstości epizodów ostrego zapalenia uchyłków [37]. W metaanalizie porównującej efekt połączenia rifaksyminy z błonnikiem z efektem samego błonnika wykazano, że terapia skojarzona zmniejszała częstość występowania ostrego zapalenia uchyłków (1% vs 2,8%, $p = 0,0057$), jednak w tym wypadku NNT wyniósł 50 [43]. Prezentowane wyniki znalazły odzwierciedlenie w wytycznych polskich, które zalecają cykliczną terapię rifaksyminą w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [5]. W opozycji do tego konsensusu wytyczne AGA nie zalecają stosowania probiotyków, mesalazyny

ani rifaksyminy w profilaktyce wtórnej zapalenia uchyłków ze względu na niewystarczającą ilość dowodów na skuteczność tego typu terapii [24]. Pacjenci z ONChU najczęściej pozostają pod opieką gastroenterologów, jednak dane literaturowe wskazują, że choroba ta może być z powodzeniem leczona przez lekarzy POZ. W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniono skuteczność rifaksyminy (400 mg 2 razy dziennie) powtarzanej w miesięcznych odstępach przez 5, 7 lub 10 dni u 286 pacjentów z ONChU [46]. Intensywność objawów oceniano za pomocą 10-punktowej wizualnej skali analogowej (*visual analogue scale* – VAS). Po 3-miesięcznej terapii stwierdzono istotne obniżenie punktacji VAS w prawie wszystkich ocenianych objawach: 135 (47,2%) pacjentów nie zgłaszało bólu brzucha ($p < 0,001$), a 23 (8,1%) nie zgłaszało żadnych objawów. Jednocześnie rifaksymina charakteryzowała się dobrym profilem bezpieczeństwa, objawy niepożądane leczenia odnotowano u 3 (1,04%) pacjentów. W trakcie trwania badania ostre zapalenie uchyłków wystąpiło u 9 (3,1%) pacjentów. W podsumowaniu autorzy stwierdzili, że ONChU może być skutecznie leczona przez lekarzy POZ.

Podsumowanie

Od ponad dwóch dekad obserwujemy znaczący postęp w poznawaniu patofizjologii choroby uchyłkowej. Określenie roli predyspozycji genetycznych, przewlekłego zapalenia oraz dysbiozy wpłynęło korzystnie na diagnostykę i leczenie ONChU. Trwają poszukiwania wiarygodnych, najlepiej nieinwazyjnych markerów tej choroby. Nadal nie wiemy, jakie czynniki powodują progresję bezobjawowej uchyłkowatości do ONChU, a u niektórych chorych do ostrego zapalenia uchyłków. W terapii ONChU zgodnie z aktualnym polskim konsensusem interdyscyplinarnym należy zastosować modyfikację stylu życia, dietę bogatą w błonnik rozpuszczalny i rifaksyminę (400 mg 2 razy dziennie przez 7 dni w miesiącu do 12 miesięcy). Wprowadzenie nowoczesnych technik badawczych (m.in. analiza 16S rRNA mikrobioty jelitowej, metabolomika) powinno skutkować w niedalekiej przyszłości opracowaniem nowych, skuteczniejszych metod terapii.

Piśmiennictwo

1. Tursi A, Papagrigroriadis S. Review article: the current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 532-546.
2. Scarpignato C, Barbara G, Lanasa A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the

- United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol* 2018; 11: 1756284818771305.
3. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL i wsp. Author Correction: Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 50.
 4. Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 664-684.
 5. Pietrzak A, Bartnik W, Szczepkowski M i wsp. Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis (2015). *Pol Przegl Chir* 2015; 87: 203-220.
 6. Tursi A, Elisei W, Franceschi M i wsp. The prevalence of symptomatic uncomplicated diverticular disease could be lower than expected: a single-center colonoscopy-based cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021; 33 (15 Suppl 1): e478-e83.
 7. Pietrzak AM, Dziki A, Banasiewicz T, Reguła J. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a retrospective study. *Prz Gastroenterol* 2019; 14: 69-78.
 8. Tursi A, Franceschi M, Elisei W i wsp. The natural history of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a long-term follow-up study. *Ann Gastroenterol* 2021; 34: 208-213.
 9. Spiegel BM, Reid MW, Bolus R i wsp. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument for chronic diverticular disease: the DV-QOL. *Qual Life Res* 2015; 24: 163-179.
 10. Shahedi K, Fuller G, Bolus R i wsp. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1609-1613.
 11. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I i wsp. Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1589-1596.
 12. Schieffer KM, Kline BP, Yochum GS, Koltun WA. Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 683-692.
 13. Lopetuso LR, Petito V, Graziani C i wsp. Gut microbiota in health, diverticular disease, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel diseases: time for microbial marker of gastrointestinal disorders. *Dig Dis* 2018; 36: 56-65.
 14. Barbara G, Scaioni E, Barbaro MR i wsp. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut* 2017; 66: 1252-1261.
 15. Tursi A, Mastromarino P, Capobianco D i wsp. Assessment of fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 Suppl. 1: S9-S12.
 16. Humes DJ, Simpson J, Smith J i wsp. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 318-e163.
 17. Toorenvliet BR, Bakker RF, Breslau PJ i wsp. Colonic diverticulitis: a prospective analysis of diagnostic accuracy and clinical decision-making. *Colorectal Dis* 2010; 12: 179-186.
 18. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL i wsp. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 50.
 19. Kechagias A, Sofianidis A, Zografos G i wsp. Index C-reactive protein predicts increased severity in acute sigmoid diverticulitis. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1847-1853.
 20. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W i wsp. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 49-55.
 21. Schwert WB, Schwarz S, Rothmund M. Sonography in acute colonic diverticulitis. A prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 1077-1084.
 22. Heverhagen JT, Sitter H, Zielke A, Klose KJ. Prospective evaluation of the value of magnetic resonance imaging in suspected acute sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1810-1815.
 23. Meyer J, Orci LA, Combescure C i wsp. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1448-56.e17.
 24. Peery AF, Shaikat A, Strate LL. AGA Clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: expert review. *Gastroenterology* 2021; 160: 906-11.e1.
 25. Tursi A, Mastromarino P, Capobianco D i wsp. Urinary metabolic profiling and symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2017; 41: 344-346.
 26. Annibale B, Lahner E, Maconi G i wsp. Clinical features of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a multicenter Italian survey. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1151-1159.
 27. Jung HK, Choung RS, Locke GR i wsp. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 652-661.
 28. Tursi A, Elisei W, Picchio M i wsp. Moderate to severe and prolonged left lower-abdominal pain is the best symptom characterizing symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a comparison with fecal calprotectin in clinical setting. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 218-221.
 29. Peery AF, Barrett PR, Park D i wsp. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology* 2012; 142: 266-72.e1.
 30. Crowe FL, Appleby PN, Allen NE, Key TJ. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. *BMJ* 2011; 343: d4131.
 31. Carabotti M, Annibale B, Severi C, Lahner E. Role of fiber in symptomatic uncomplicated diverticular disease: a systematic review. *Nutrients* 2017; 9: 161.
 32. Picchio M, Elisei W, Brandimarte G i wsp. Mesalazine for the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon and for primary prevention of diverticulitis: a systematic review of randomized clinical trials. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 Suppl. 1: S64-S69.
 33. Tursi A, Di Mario F, Brandimarte G i wsp. Intermittent versus every-day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: a long-term follow-up study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 3244-3248.
 34. Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. *Chemotherapy* 2005; 51 Suppl. 1: 36-66.
 35. De Vincentis A, Santonico M, Del Chierico F i wsp. Gut microbiota and related electronic multisensorial system changes in subjects with symptomatic uncompli-

- cated diverticular disease undergoing rifaximin therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 655474.
36. Stallinger S, Eller N, Högenauer C. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126: 9-14.
 37. Di Mario F, Miraglia C, Cambiè G i wsp. Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Investig Med* 2019; 67: 767-770.
 38. Pietrzak A, Banasiewicz T, Krzysztof S i wsp. Terapia skrojona: rifaksymina- α i arabinogalaktan w połączeniu z laktoferyną skutecznie zapobiegają nawrotom objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej. *Pol Przegl Chir* 2020; 92: 22-28.
 39. Banasiewicz T, Paszkowski J, Borejsza-Wysocki M i wsp. Efficacy of combined prophylactic therapy (rifaximine alpha + prebiotic arabinogalactan with lactoferrin) on GUT function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Pol Przegl Chir* 2019; 91: 1-8.
 40. Moniuszko A, Rydzewska G. The effect of cyclic rifaximin therapy on symptoms of diverticular disease from the perspective of the gastroenterology outpatient clinic: a „real-life” study. *Prz Gastroenterol* 2017; 12: 145-151.
 41. Andersen JC, Bundgaard L, Elbrønd H i wsp. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012; 59: C4453.
 42. Cuomo R, Barbara G, Pace F i wsp. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 413-442.
 43. Bianchi M, Festa V, Moretti A i wsp. Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 902-910.
 44. Khan RMA, Ali B, Hajibandeh S. Effect of mesalazine on recurrence of diverticulitis in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2018; 20: 469-478.
 45. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 104-109.
 46. De Bastiani R, Sanna G, Bertolusso L i wsp. General practitioners' management of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon by using rifaximin, a non-adsorbable antibiotic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 423-430.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Jarosław Daniluk
 Klinika Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych
 Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a
 15-276 Białystok
 e-mail: danilukj@poczta.onet.pl