

## GASTROENTEROLOGIA

# Leczenie gastroenterologiczne w czasie epidemii

Monika Stelmach

Jedno z podstawowych zaleceń postępowania z pacjentami z chorobami gastroenterologicznymi w dobie pandemii COVID-19 to optymalizacja terapii w leczeniu ambulatoryjnym. Celem jest ograniczenie konieczności hospitalizacji, która wiąże się z większym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2.

Objawy gastroenterologiczne dość często pojawiają się u pacjentów zakażonych koronawirusem. Jeden z czynników, który może za to odpowiadać, to występowanie w jelicie licznych receptorów dla angiotensyny II. Badania pokazują, że odpowiadają one za wnikanie koronawirusa do organizmu oraz efekt cytotacyjny, kiedy dochodzi do deregulacji systemu immunologicznego oraz produkcji cytokin prozapalnych. Z doniesień naukowych wynika także, że pacjenci z infekcją koronawirusem mogą mieć dysbiozę jelitową, ze szczególnym zmniejszeniem szczepów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*. Dlatego utrzymanie prawidłowej mikrobioty jelitowej u osób zakażonych SARS-CoV-2, ale też w populacji ogólnej, może mieć kluczowe znaczenie w czasie epidemii.

– Udokumentowano istnienie pewnej osi pomiędzy jelitami a płucami, głównie

w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, ale można przypuszczać, że ma ona znaczenie również w innych miękkich chorobach płucnych, takich jak np. COVID-19. U podstaw tej zależności leży działanie mediatorów zapalnych produkowanych w jelicie na skutek deregulacji mikrobioty – mówi prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska, kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie, prezes Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.

## Objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa okrężnicy

Jedną z przewlekłych chorób wywołujących dysbiozę jest choroba uchyłkowa okrężnicy na każdym jej etapie, od postaci bezobjawowej poprzez zmiany zapalne po perforacje oraz zwężenie przetoki. COVID-19 ma cięższy przebieg u osób starszych, z cho-



Fot. istockphoto

”

W wytycznych leczenia GERD dla lekarzy POZ w przypadku refluksu epizodycznego (rzadziej niż raz w tygodniu) preparat kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu, natomiast w chorobie refluksowej wtedy, kiedy stosowanie IPP nie przynosi spodziewanych efektów – jako terapia dodana do IPP

robami współistniejącymi. Dlatego celem terapii w dobie COVID-19 jest opanowanie dolegliwości, opanowanie mikrozapaleń, zapobieganie nawrotom, ograniczenie powikłań oraz minimalizowanie konieczności zabiegów i wizyt w placówkach ochrony zdrowia.

W terapii choroby uchyłkowej stosuje się rifaksyminę  $\alpha$  w dawce  $2 \times 400$  mg/dobę przez 7 dni co miesiąc do 24 miesięcy plus

biłonnik rozpuszczalny fermentujący do kwasu masłowego w okrężnicy – prebiotyku, np. Fibraxine. Istotnie wyższą skuteczność profilaktycznej terapii łączonej (rifaksymina  $\alpha$  z prebiotykiem – arabinogalaktan z laktoferyną) w porównaniu z podawaniem samej rifaksyminy  $\alpha$  wykazały badania pod kierownictwem prof. Tomasa Banasiewicza. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu z randomizacją w pierwszej grupie 58 chorych stosowano



Fot. Termedia

rifaksyminę  $\alpha$  (Xifaxan – 2  $\times$  2 tabl. przez 7 dni w miesiącu) przez 3 miesiące, a w drugiej grupie 63 chorych terapię skojarzoną rifaksyminą  $\alpha$  (Xifaxan – 2  $\times$  2 tabl. przez 7 dni w miesiącu) plus arabinogalaktan z laktoferyną (Fibraxine – jedna saszetka dziennie) przez 3 miesiące. Zaobserwowano istotnie większą statystycznie korzyść u pacjentów, którzy przyjmowali Xifaxan z Fibraxiną w porównaniu z samym Xifaxanem w zakresie normalizacji rytmu wypróżnień, normalizacji jakości stolca wg Bristolskiej skali uformowania stolca oraz istotną poprawę jakości życia.

– Oznacza to, że nie należy prebiotyku Fibraxine traktować jedynie jako preparatu ułatwiającego wypróżnianie, ale jako wspomaganie działania rifaksyminy  $\alpha$  – wyjaśnia prof. Rydzewska.

W poszczególnych stadiach objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej (ONChU) stosuje się terapię skojarzoną rifaksyminą  $\alpha$  (2  $\times$  2 tabl. przez 7 dni w miesiącu) plus prebiotyk, np. arabinogalaktan z laktoferyną (jedna saszetka codziennie), w następujących schematach:

- pierwszy epizod i nawrót objawów – 6 cykli terapii skojarzonej,
- po pierwszym epizodzie zapalenia – 12 cykli terapii skojarzonej,
- po kolejnym epizodzie zapalenia – 12–24 cykle terapii skojarzonej.

Jest to terapia o najlepiej udowodnionej skuteczności, potwierdzonej w licznych badaniach i publikacjach. W dobie pandemii należy bezwzględnie kontynuować leczenie, a nawet rozważyć jego nieprzerwanie. Praca Di Mario i wsp. (2018) wykazała skuteczność i bezpieczeństwo 8-letniego stosowania rifaksyminy  $\alpha$  w ONChU.

– Pacjenci mogą być zaniepokojeni tak długim przyjmowaniem antybiotyku. Warto wtedy wyjaśnić im, że rifaksymina jest eubiotykiem działającym tylko w świetle jelita, który w odróżnieniu od antybiotyków systemowych przywraca eubiozę, czyli rów-

nowagę mikrobioty. Pamiętajmy, że w taki sposób lecząc dysbiozę i chorobę uchyłkową, zwiększamy poziom endogennego kwasu masłowego. Jedna saszetka arabinogalaktanu w procesie fermentacji w jelicie grubym doprowadza do powstania 200 mg endogennego kwasu masłowego, a także innych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych – podsumowuje prof. Rydzewska.

#### Leczenie i diagnostyka choroby refluksowej w czasie epidemii

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) jest jedną z najpowszechniejszych chorób przewodu pokarmowego. Dane epidemiologiczne wskazują, że dotyczy ok. 30–40 proc. populacji w Polsce. Najczęstsze objawy spowodowane patologicznym zarzucaniem treści do przełyku to ból, pieczenie za mostkiem, zgaga i cofanie się treści pokarmowej. GERD jest również najczęstszą przyczyną niekardiologicznego bólu w klatce piersiowej (50 proc.) oraz zapalenia przełyku wraz z powikłaniami. Inne objawy choroby refluksowej to zespoły pozaprzelykowe o ustalonym związku: astma, zapalenie krtani, ubytki zębowe, zespół kaszlowy.

– Przed laty sądzono, że choroba refluksowa jest związana z zapaleniem przełyku widocznym w badaniu endoskopowym. Dzisiaj wiemy, że większość pacjentów ma objawy kliniczne przy prawidłowym obrazie endoskopowym. Nie obserwuje się też korelacji między obrazem endoskopowym a nasileniem symptomów. Dlatego podstawą rozpoznania GERD jest przede wszystkim wywiad kliniczny i skuteczność leczenia empirycznego. W czasie epidemii, kiedy pacjenci mają utrudniony dostęp do lekarza, to badanie należy zlecać bardzo rozważnie – radzi dr n. med. Anna Pietrzak z Kliniki Gastroenterologii Onkologicznej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie.

”

prof. Grażyna Rydzewska:

Udokumentowano istnienie pewnej osi pomiędzy jelitami a płucami, głównie w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc, ale można przypuszczać, że ma ona znaczenie również w innych mięsaszowych chorobach płucnych, takich jak COVID-19

Badania diagnostyczne najczęściej wykonuje się przed operacją antyrefluksową oraz u części pacjentów zgłaszających objawy alarmowe, kiedy istnieje konieczność różnicowania zmian zapalnych, czyli nadżerek, owrzodzeń i powikłań przewlekłych refluksu, takich jak zwężenie czy przełyk Barretta.

#### Leczenie GERD – kiedy zawodzą wszystkie metody

Nie mamy dobrej definicji choroby refluksowej. Zgodnie z klasyczną definicją są to objawy obniżające jakość życia albo epizody refluksu pojawiające się przynajmniej raz w tygodniu. Należy jednak zwrócić

uwagę, że refluks epizodyczny, występujący rzadziej lub w określonych sytuacjach (np. po błędach dietetycznych, w trakcie terapii lekami rozluźniającymi mięśniówkę czy drażniącymi śluzówkę przełyku), jest objawem występującym u znacznego odsetka populacji.

– Ci pacjenci nie potrzebują przewlekłego leczenia, którego skuteczność rozwija się w ciągu kilku – kilkunastu dni, czyli już dawno po tym, jak objawy ustąpią. Tacy chorzy wymagają terapii doraźnej, np. preparatami działającymi miejscowo czy zobojętniającymi. Natomiast zdefiniowana wyżej choroba refluksowa wymaga leczenia systematycznego. Wtedy stosujemy inhibitory pompy protonowej (IPP) w standardowych dawkach przez 8–12 tygodni – zauważa dr Pietrzak.

Przyczyną braku odpowiedzi na leczenie IPP najczęściej jest nieprawidłowe stosowanie leków, głównie brak odstępu między przyjmowaniem leku a posiłkiem lub przyjęcie leku bez spożycia po ok. 30 minutach nawet niewielkiego posiłku. Pewien odsetek pacjentów ma objawy mimo prawidłowego stosowania IPP. W takiej sytuacji podwajamy dawkę leku lub dodajemy blokery H2, leki zobojętniające lub o innym mechanizmie działania. Stosunkową nowością jest właśnie preparat działający miejscowo w świetle przełyku, jednocześnie mający protekcyjny wpływ na nabłonek. Jego zastosowanie jest szersze niż różne postaci GERD, co zostanie omówione niżej. Jeśli choroba refluksowa jest dobrze kontrolowana, nie zaleca się gastrokopii. Jeśli zaś objawy utrzymują się mimo kilkumiesięcznego leczenia różnymi schematami i różnymi lekami, pacjent wymaga diagnostyki różnicowej. Także chorzy z trwającą ▶



Fot. istockphoto

# GASTROENTEROLOGIA

► wiele lat chorobą refluksową wymagają kontroli pod kątem pojawienia się przełyku Barretta.

– *Niezależnie od tego, jakimi preparatami leczymy, odpowiedź na IPP waha się w granicach 70–80 proc. Leki te najlepiej sprawdzają się w terapii zapalenia przełyku, nieco gorzej w zmniejszeniu objawów zgagi i cofania się treści* – mówi dr Pietrzak.

Pozostaje ponad 20–30 proc. pacjentów, u których brak odpowiedzi na terapię może wiązać się z tym, że na refluks nakładają się inne choroby (dyspepsja, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zespół przełyku nadwrażliwego, zgaga czynnościowa i in.), albo wynikać z działania treści niekwaśnej (np. refluks żółciowy niereagujący na leczenie IPP). To właśnie ci chorzy mają istotnie obniżoną jakość życia z powodu przetrwałych, uporczywych dolegliwości.

– *Ta grupa, podobnie jak omówieni wcześniej pacjenci z refluksiem epizodycznym oraz z pozaprzelykowymi objawami GERD, wymaga odmiennego podejścia. Dobrym rozwiązaniem jest stosowanie preparatu działającego miejscowo – w świetle przełyku. W przypadku pacjentów z refluksiem epizodycznym – jako jedynego leczenia, w przypadku refluksu opornego czy objawów pozaprzelykowych – jako terapii dodatkowej. Badania pokazały, że preparat złożony z kwasu hialuronowego, siarczanu chondroityny i poloksameru 407 (nazwa handlowa: Esoxx One – obecnie jedyny taki produkt dostępny na polskim rynku) można stosować w leczeniu objawów refluksu z uwagi na tworzenie bariery ochronnej na śluzówce przełyku oraz pośredni efekt gojenia śluzówkowego. Dzięki takiemu mechanizmowi działania treść żołądkowa nie dostaje się do zakończeń nerwowych (nocyceptorów) i nie podrażnia ich* – dodaje dr Pietrzak.

Unikatowe działanie preparatu wynika z jego składu, który umożliwia pozostanie w świetle przełyku na tyle długo, żeby osiągnąć efekt terapeutyczny. Skuteczność Esoxx One została potwierdzona badaniami *in vitro*, *ex vivo* i *in vivo* oraz badaniami

”

Pozostaje ponad 20–30 proc. pacjentów, u których brak odpowiedzi na terapię może wiązać się z tym, że na refluks nakładają się inne choroby (dyspepsja, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej, zespół przełyku nadwrażliwego, zgaga czynnościowa i in.), albo wynikać z działania treści niekwaśnej (np. refluks żółciowy niereagujący na leczenie IPP). To właśnie ci chorzy mają istotnie obniżoną jakość życia z powodu przetrwałych, uporczywych dolegliwości



Fot. Termedia

z randomizacją i grupą kontrolną, kontrolowanymi placebo, także w grupie pacjentów nieodpowiadających na standardowe leczenie IPP. W badaniu typu *cross-over*, gdzie obie grupy badane dostają i lek, i placebo, wykazano, że u 52 proc. pacjentów leczonych Esoxx One objawy całkowicie ustąpiły (względem 12 proc. w grupie placebo). W szczególnie trudnej terapeutycznie kohorcie osób nieodpowiadających na IPP w krótkim czasie od rozpoczęcia terapii Esoxx One pacjenci odczuwali istotną poprawę. Podczas końcowej wizyty poprawa (w zakresie wszystkich objawów) wynosiła niemal 80 proc. – *Tym samym pacjentów z opornym refluksiem po dodaniu Esoxx One leczymy z taką samą skutecznością jak pacjentów reagujących na IPP. Dodatkowym pozytywnym efektem było to, że pacjenci przestawali mieć regurgitacje. W przypadku żadnego innego z dostępnych dziś preparatów nie zaobserwowano działania, które polega na zatrzymaniu cofania się treści pokarmowej* – podkreśla dr Pietrzak.

Wyniki tego badania opublikowano w prestiżowym czasopiśmie „Alimentary Pharmacology & Therapeutics” (2017). W wytycznych leczenia GERD dla lekarzy POZ w przypadku refluksu epizodycznego (rzadziej niż raz w tygodniu) preparat kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny jest zalecany jako terapia pierwszego rzutu, natomiast w chorobie refluksowej wtedy, kiedy stosowanie IPP nie przynosi spodziewanych efektów – jako terapia dodana do IPP.

## Itopryd u pacjentów z chorobą refluksową

Odrębnego omówienia wymaga rola itoprydu u pacjentów z chorobą refluksową. Choć teoretyczne podstawy tłumaczące potencjalną skuteczność preparatu (działanie na motorykę dolnego zwieracza przełyku) wydają się solidne, to do tej pory nie opublikowano badania z randomizacją,

kontrolowanego placebo, dotyczącego stosowania itoprydu w monoterapii GERD. Natomiast badania porównawcze w zakresie terapii łączonej (z IPP, z IPP i innym lekiem prokinetycznym) albo nie wykazały przewagi konkretnego schematu, albo dotyczyły specyficznych postaci GERD – np. współistnienia refluksu z dyspepsją czy gastroparzą (zespoły nakładania), objawów laryngologicznych refluksu. Jedynie badanie prospektywne porównujące bezpośrednio IPP z itoprydem (bez ramienia placebo) przeprowadzono na nielosowej grupie osób, której dobór nie został uzasadniony (Pradeep Kumar i wsp. 2016 r.). Nie przeprowadzono oceny manometrycznej, pH-metrycznej potwierdzającej refluks. Z punktu widzenia rozpowszechnienia choroby grupa badana była zbyt mała dla uzyskania istotności statystycznej, a co najważniejsze, w kryteriach włączenia do badania zdefiniowano, że pacjenci włączani powinni mieć zapalenie przełyku i przynajmniej jeden objaw dyspepsji. Jak wiadomo, itopryd w leczeniu dyspepsji stosowany jest z powodzeniem od lat i nie można nie rozważyć, że w tej grupie chorych to właśnie objawy dyspeptyczne ustąpiły w trakcie leczenia. Podobne wyniki dotyczą mosaprydu (lek niedostępny w Polsce). Autorzy opublikowanej w 2014 r. w „World Journal of Gastroenterology” metaanalizy oceniającej prokinetyki jako grupę w leczeniu GERD konkludują, że dodanie prokinetyku do IPP może częściowo poprawiać jakość życia, natomiast nie ma istotnego wpływu na nasilenie objawów czy poprawę endoskopową.

Niedopuszczalne jest także rozszerzanie wniosków na całą grupę farmakologiczną, gdyż nie od dziś wiadomo, że różne preparaty mają różny mechanizm działania (zatem prokinetyk prokinetykowi nierówny) i każdy powinien być w zaleceniach rozważany oddzielnie. Potwierdzają to wyniki metaanalizy opublikowanej w renomowanym czasopiśmie „Esophagus” w marcu

”

dr Anna Pietrzak: *Esoxx One można stosować w leczeniu objawów refluksu z uwagi na tworzenie bariery ochronnej na śluzówce przełyku oraz pośredni efekt gojenia śluzówkowego. Dzięki takiemu mechanizmowi działania treść żołądkowa nie dostaje się do zakończeń nerwowych i nie podrażnia ich*

2020 r. (Xi i wsp.). Nie włączono do niej żadnego badania z itoprydem.

W związku z tym obecnie dostępne przeglądy systematyczne i metaanalizy, w tym z wykorzystaniem narzędzia Cochrane, oraz wytyczne towarzystw amerykańskich i europejskich (w tym brytyjskich) nie dają podstaw do zastosowania itoprydu w leczeniu GERD, przy warunkowych podstawach do stosowania innych prokinetyków (metoklopramid, cisapryd, domperidon, tegaserod), i to w przypadku refluksu opornego w kolejnych liniach terapii, przede wszystkim u pacjentów z potwierdzonym opóźnionym opróżnianiem żołądkowym. Co ciekawe, najlepsze badania obecnie dotyczą „starego” leku – sulpirydu, w jego lewoskrętnej wersji.

## Podsumowanie

Refluks żołądkowo-przełykowy to szerokie pojęcie kliniczne, obejmujące postaci łagodne z pojedynczymi epizodami i ciężkie powikłania choroby. Jest dolegliwością powszechną, występującą nawet u 40 proc. populacji zachodnich. Podstawą rozpoznania są wywiady i odpowiedź na leczenie empiryczne. Endoskopię, szczególnie w czasach pandemii, należy zarezerwować dla pojedynczych przypadków. Podstawą leczenia epizodów refluksu są doraźnie stosowane leki miejscowe, a choroby refluksowej – IPP. W postaciach opornych (20–30 proc.) stosuje się leczenie skojarzone IPP z lekami działającymi miejscowo (Esoxx One), zobjętniającymi czy blokerami H<sub>2</sub>. Objawy pozaprzelykowe stanowią trudne wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności, zazwyczaj pacjenci wymagają politerapii. Wskazania do zastosowania itoprydu w GERD powinny być jednoznacznie określone po przeprowadzeniu dobrze skonstruowanych badań oceniających jego skuteczność w tej chorobie. Do tego czasu preparat powinien być stosowany na zasadzie indywidualnej oceny wskazań, np. w zespołach nakładania, takich jak dyspepsja z GERD. ■