

GASTROENTEROLOGIA

Podsumowanie roku w gastroenterologii

Katarzyna Wysocka

Co nowego w zakresie leczenia pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego zalecają wytyczne amerykańskie? Czy pandemia zmieniła zasady leczenia choroby uchyłkowej? Jak często po infekcji SARS-CoV-2 dochodzi do wystąpienia zespołu jelita nadwrażliwego i w jaki sposób wytyczne amerykańskich i europejskich towarzystw naukowych odnoszą się do terapii choroby refluksowej odpornej na leczenie? Na te pytania odpowiadają prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska i prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska.

Choroby przewlekłe – a do takich należą choroby gastroenterologiczne – muszą być diagnozowane i leczone niezależnie od pandemii. Szczególnie ważne jest zapobieganie ich powikłaniom i wiążącej się z nimi konieczności pobytu w szpitalu. Tymczasem chorych przybywa... Badania dowodzą, że stres związany z pandemią nasila zaburzenia osi mózg-jelito-mikrobiota, co w konsekwencji zwiększa liczbę nowych przypadków zespołu jelita nadwrażliwego. Z kolei zmiany w układzie immunologicznym po COVID-19 u ozdrowieńców zwiększają częstość występowania chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. – *Mimo pandemii opublikowane zostały nowe wytyczne, które albo wniosły nowe spojrzenie na diagnozowanie i leczenie przewlekłych chorób gastroenterologicznych, albo potwierdziły słuszność obecnego postępowania* – wyjaśnia prof. Grażyna Rydzewska.



Fot. Archiwum

Co nowego do leczenia pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego wniosły nowe wytyczne American College of Gastroenterology?

Zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) jest chorobą osi jelito-mikrobiota-mózg. Najważniejszym objawem klinicznym IBS jest nawracający ból brzucha. Bez występującego bólu brzucha nie można rozpoznać IBS. Obecnie IBS rozpoznaje się bez wykonywania skomplikowanych badań diagnostycznych.

Do rozpoznania IBS wystarczy wywiad z pacjentem i określenie objawów według kryteriów rzymskich IV. Jest to ból brzucha, który występuje co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące i dodatkowo:

- jest związany z samą defekacją (ból znika, zmniejsza się lub nasila, pojawia w wyniku defekacji) i/lub,
- jest związany ze zmianą wyglądu stolca i/lub
- jest związany ze zmianą częstości wypróżnień.

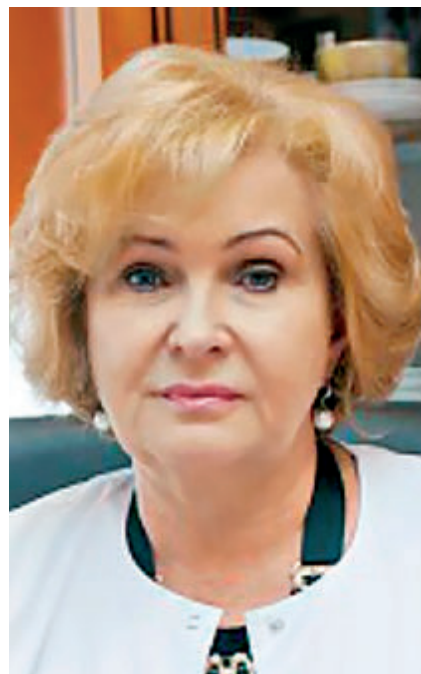
Ponadto chory zauważył pojawienie się pierwszych zaburzeń co najmniej pół roku temu.

Inne objawy, które już nie są warunkiem rozpoznania IBS, ale występują u pacjentów, to wzdęcie, uczucie imperatywnego parcia na stolec czy niepełnego wypróż-

”

prof. Barbara Skrzydło-Radomańska: W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii zawarta jest jednoznaczna rekomendacja dla rifaksyminy, zalecanej w leczeniu niezaparciowej, czyli biegunkowej i mieszanej, postaci IBS w dawce 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki) przez 14 dni z możliwością terapii cyklicznej w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie

nienia. – *Należy pamiętać również o pojawianiu się objawów pozajelitowych, gdyż wytyczne, poza diagnostyką, uwzględniają te elementy, które wpływają na jakość życia pacjentów. Aktualnie jako szczególnie częsty objaw wymienia się zaburzenia lękowo-depresyjne, obserwowane nawet u 60 proc. pacjentów, a także zespół przewlekłego*



Fot. Archiwum

”

prof. Grażyna Rydzewska: Na rynku dostępne są różne preparaty tego typu, ale bez nośnika adhezyjnego, który sprawia, że kwas hialuronowy i siarczany chondroityny zostają w przetyku, a nie dostają się do żołądka, nie ma odpowiedniego efektu. Dlatego w wytycznych znalazł się tylko Esoxx One

zmęczenia, senność, bóle głowy, kręgosłupa czy zaburzenia funkcji płciowych. Nawet u 80 proc. pacjentów stres potęguje objawy IBS – podkreśla prof. Barbara Skrzydło-Radomańska.

Wyróżnia się cztery główne podtypy IBS: z dominującym zaparciem (IBS-C), z dominującą biegunką (IBS-D), ze zmiennym

rytmem wypróżnień (IBS-M) oraz postaci niesklasyfikowaną (IBS-U).

Profesor Skrzydło-Radomańska wyjaśnia, że u pacjentów z IBS stwierdza się jakościowe i ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, co ma istotne implikacje terapeutyczne. Nawet ponad połowa pacjentów ma potwierdzone zaburzenia mikrobioty w postaci zmienionej mikrobioty okrężnicy (mniej *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*). Z kolei zespół rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) może występować nawet u 84 proc. pacjentów z IBS.

Polskie rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego opracowano w 2018 r., amerykańskie rekomendacje ACG zaprezentowano na łamach „American Journal of Gastroenterology” w 2021 r.

Profesor Barbara Skrzydło-Radomańska podkreśla, że w obu wytycznych silnie rekomendowane jest stosowanie błonnika rozpuszczalnego we wszystkich postaciach IBS i rifaksyminy w postaci przebiegającej z biegunką. – *W naszych wytycznych znajdują się również leki spazmolityczne (hioscyna i drotaweryna), leki działające ośrodkowo: trójcykliczne (amitryptylina), czterocykliczne (mirtazapina) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. Polskie wytyczne zalecają stosowanie wybranych szczepów probiotyków. Istotną rolę odgrywa również leczenie psychoterapeutyczne. Z kolei ACG nie rekomenduje już leków spazmolitycznych – w ich miejsce w zwalczaniu bólu rekomendowane są olejki miętowy i trójcykliczne antydepresanty. W rekomendacjach amerykańskich brakuje również zaleceń do stosowania probiotyków.*

Leki stosowane w niezaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego

– *W wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) oraz w nowych wytycznych amerykańskich (ACG) zawarta jest jednoznaczna silna rekomendacja dla rifaksyminy, zalecanej w leczeniu IBS przebiegającego z biegunką, czyli w IBS-D, IBS-M oraz IBS-U. Rifaksymina powinna być stosowana w dawce 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki) przez 14 dni z możliwością terapii cyklicznej*



Fot. Adobe Stock

w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie – wyjaśnia prof. Skrzydło-Radomańska.

W IBS z biegunką w polskich wytycznych nadal uwzględniany jest loperamid, który w tej postaci stosowany jest od lat, a także leki wiążące sole kwasów żółciowych oraz wybrane przebadane szczepy probiotyczne.

Leki stosowane w postaci zespołu jelita nadwrażliwego z dominującym zaparciem

W przypadku IBS-C w polskich wytycznych zalecany jest błonnik rozpuszczalny, który powinien być stosowany przewlekle, bo efektów można się spodziewać po co najmniej 3–4 miesiącach codziennego przyjmowania. W tej postaci choroby rekomendacje PTG-E wskazują również na korzyści ze stosowania glikolu polietylenowego, makrogoli. – *Z kolei w wytycznych amerykańskich dodatkowo zalecany jest aktywator kanału chlorkowego i agonista cykazy guanylowej C, na rzecz których zmniejszona została rola glikolu polietylenowego* – mówi prof. Skrzydło-Radomańska. – *Aktywator kanału chlorkowego ma dodatkowo poza zwalczaniem zaparcia działanie przeciwwzdęciowe, choć działaniem ubocznym są nudności. Agonista cykazy guanylowej C – linaklotyd, i pleanatydy zajmują poczesne miejsce w obecnych wytycznych amerykańskich, u nas są one niedostępne* – mówi ekspertka.

Profesor Skrzydło-Radomańska podkreśla, że i w polskich, i w amerykańskich wytycznych silnie rekomendowane są rifaksymina i błonnik rozpuszczalny. W zaleceniach amerykańskich warunkowo znalazła się również dieta FODMAP, której jednak nie należy po-

wtarzać, jeśli sześć tygodni jej stosowania nie przyniosło pacjentowi korzyści. Mocno eksponowane w amerykańskich wytycznych, a w polskich również uwzględniane, jest leczenie psychologiczne takimi metodami, jak hipnoza, terapia poznawczo-behawioralna, trening relaksacyjny i psychoterapia dynamiczna. Ani w polskich, ani w amerykańskich wytycznych w leczeniu IBS nie jest natomiast rekomendowany przeszczep kału.

Zespół jelita nadwrażliwego po COVID-19

U pacjentów, którzy przeszli infekcję SARS-CoV-2, wzrasta prawdopodobieństwo zachorowania na post-COVID IBS. Z opublikowanych badań wynika, że skutki zakażenia SARS-CoV-2 w przewodzie pokarmowym prezentuje jedna piąta pacjentów – RNA wirusowe w stolcu wykryto u 50 proc. zakażonych, u chorych stwierdza się podwyższony poziom kalprotektyny, zaburzenia mikrobioty jelitowej i dysfunkcję bariery jelitowej, a także wzrost poziomu 5-HT.

Jak zaznacza prof. Grażyna Rydzewska, w trakcie pandemii znacząco wzrosła liczba przypadków post-COVID IBS. Ekspertka przedstawiła wyniki badań pacjentów z COVID-19 hospitalizowanych w szpitalu MSWiA w Warszawie w okresie od 15 marca do 15 czerwca 2020 r. – *Spośród 441 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 aż 255 osób, czyli 57,8 proc., prezentowało objawy ze strony przewodu pokarmowego. W badaniu wykazano związek objawów z przewodu pokarmowego ze śmiertelnością, stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, zakażeniem Clostridioides difficile oraz przyjmowaniem*

antybiotyków. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w długości pobytu, pobycie na OIT, potrzebie wentylacji mechanicznej, zastosowania azytromycyny lub leków, które były stosowane w leczeniu COVID-19, takich jak chlorochina i lopinawir z rytonawirem – wyjaśnia. – *Z kolei w innym badaniu, prowadzonym również w szpitalu CSK MSWiA, wykazaliśmy znamienne zwiększoną częstość infekcji Clostridioides difficile. O tym także musimy pamiętać, lecząc pacjentów z COVID-19 – zbyt często sięgamy po antybiotyki i to generuje kolejne problemy, w tym infekcje Clostridioides difficile. Z analizy wynika, że były one znacznie częstsze u pacjentów ciężko chorych, pacjentów onkologicznych, neurologicznych, u pacjentów z niewydolnością nerek* – dodaje.

Jak tłumaczy prof. Rydzewska, wirus SARS-CoV-2 ma powinowactwo do receptora ACE2. Receptory tego typu są obecne również w przewodzie pokarmowym. Dysbioza, czyli zaburzenie mikrobioty jelitowej, sprzyja wiązaniu się wirusa SARS-CoV-2 z tym receptorem. Natomiast równowaga i odpowiednie proporcje bakterii, takich jak *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* czy *Feaclubacterium prausnitzii*, hamuje to działanie. Bakterie jelitowe wiążą się z tym samym receptorem, blokując tym samym możliwość działania koronawirusa na przewod pokarmowy.

Podczas pandemii COVID-19 występują różne czynniki ryzyka rozwoju IBS. Przede wszystkim są to zaburzenia mikrobioty, ale również stres wynikający z osamotnienia – wielu pacjentów bardzo źle znosi izolację. Wszystko to sprawia, że częstość występowania IBS wydaje się wzrastać. – *Po sześciomie-*

siężnej obserwacji pacjentów zgłaszających objawy odpowiadające zespołowi jelita nadwrażliwego okazało się, że objawy IBS zgłasza aż 5,8 proc. To są osoby, które wcześniej nie miały tego zespołu i nie zgłaszały bólu brzucha w trakcie hospitalizacji. To znacząca liczba, biorąc pod uwagę, jak dużo pacjentów choruje na zespół jelita nadwrażliwego – podsumowuje prof. Grażyna Rydzewska.

Ponieważ w etiologii poinfekcyjnego IBS najważniejszą rolę odgrywają zaburzenia mikrobioty jelitowej, konieczna jest jak najszybsza eradykacja bakterii, które je wywołują. Zgodnie z zaleceniami PTG-E w leczeniu IBS – postaci biegunkowej, mieszanej i niesklasyfikowanej – zalecane jest cykliczne stosowanie rifaksyminy, która ma działanie eubiotyczne i nie wchłania się z przewodu pokarmowego

Czy pandemia zmieniła zasady leczenia choroby uchyłkowej?

Choroba uchyłkowa jest częsta szczególnie u osób po 50. roku życia, zwłaszcza u kobiet. Obecnie zaczyna dotyczyć również coraz większej grupy młodych dorosłych. Jej patogenezą jest wieloczynnikowa. – *U podłoża etiopatologicznego choroby uchyłkowej leżą zaburzenia mikrobioty jelitowej, jednak tworzy się błędne koło: zmiany w mikrobiocie jelitowej i minimalne przewlekłe zapalenie to zarazem przyczyna i skutek* – tłumaczy prof. Barbara Skrzydło-Radomańska.

Choroba ma niejednorodne spektrum kliniczne. Podział kliniczny obejmuje bezobjawową uchyłkowatość (ok. 75 proc. pacjentów) oraz objawową chorobę uchyłkową. Tu z kolei wyróżnia się objawową niepowikła-

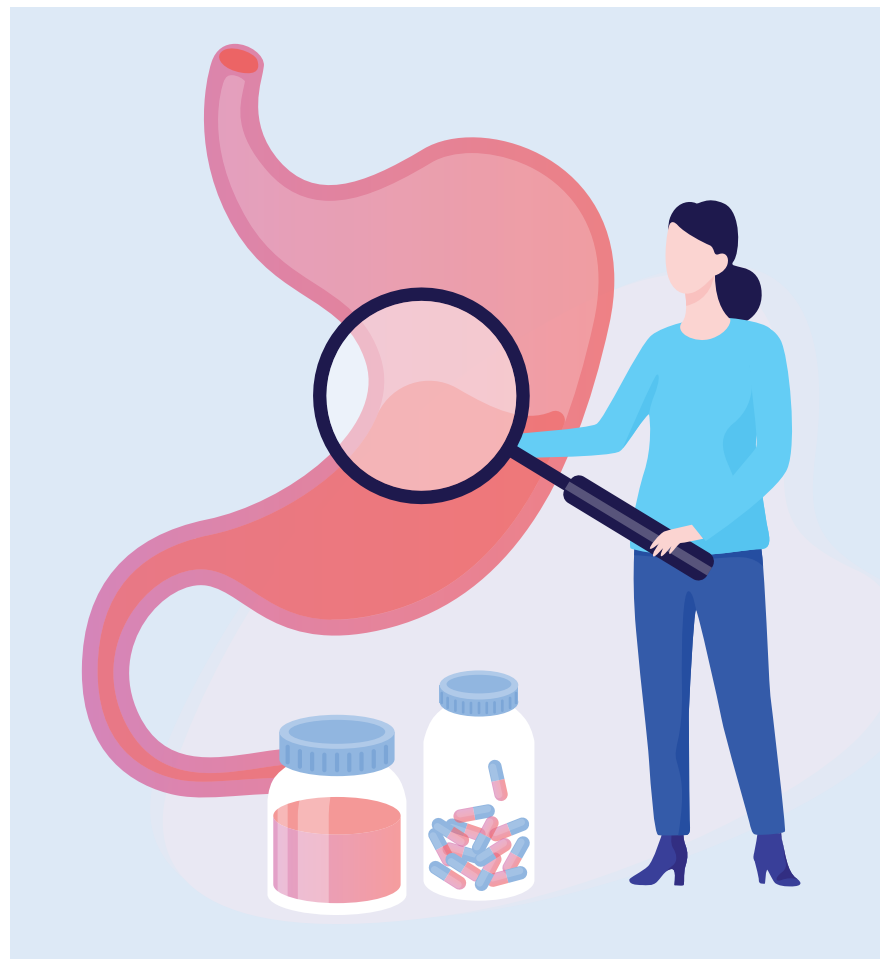
GASTROENTEROLOGIA

ną chorobę uchyłkową (ONChU), w której występują objawy, ale bez cech stanu zapalnego, i powikłaną chorobę uchyłkową, gdzie dochodzi do zapalenia, ropnia, perforacji i krwawienia.

Postać bezobjawowa nie wymaga nadzoru ani leczenia. Tym pacjentom zalecamy spożywanie błonnika rozpuszczalnego. Uchyłkowatość zmienia się w chorobę wówczas, gdy wystąpią objawy będące konsekwencją zmian w mikrobiocie i namnażania się bakterii powodujących zapalenie. Leczenie ONChU ma na celu ograniczenie wszystkich objawów choroby, w tym bólu, wzdęć i zaburzeń rytmu wypróżnień. Profesor Skrzydło-Radomańska podkreśla, że w trakcie pandemii nie należy odstawiać ani zmieniać leczenia: – *Trzeba uchronić pacjenta i przed zaostrzeniami objawów, i przed niepotrzebnym ryzykiem kontaktu, który niesie ze sobą możliwość zakażenia w warunkach SOR, izby przyjęć czy nawet tylko poradni, w której oczekuje szereg pacjentów – mówi.*

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi pacjentom z uchyłkami zaleca się dietę bogatą w błonnik rozpuszczalny. – *Ponieważ uzyskanie odpowiedniej ilości błonnika z samej diety jest bardzo trudne, zalecamy suplementację gotowymi preparatami błonnika rozpuszczalnego, np. arabinogalaktan z laktoferyną. Z kolei w postaci objawowej ONChU w rekomendacjach PTG-E i Towarzystwa Chirurgów Polskich (TChP) zalecana jest cyklicznie rifaksymina jako jedyny lek, który spełnia wszystkie cele leczenia. Jest to również jedyny lek zarejestrowany do leczenia w tym wskazaniu. Zalecamy przyjmowanie rifaksyminy (w połączeniu z błonnikiem rozpuszczalnym) cyklicznie w dawce 800 mg/dobę (2 razy 2 tabletki po 400 mg) przez 7 dni raz w miesiącu. Znaczącą redukcję wszystkich objawów uzyskuje się po trzech cyklach leczenia, ale wielu pacjentom to nie wystarcza i wracają do nas z nawrotem. Dlatego właśnie, aby uniknąć nawrotu objawów, zaleca się dłuższe stosowanie cyklicznego leczenia rifaksyminą i błonnikiem rozpuszczalnym, do 12 cykli w roku. Mamy również dane, które wskazują na korzyści ze stosowania cyklicznego takiej terapii nawet do 8 lat – wyjaśnia prof. Barbara Skrzydło-Radomańska.*

Ekspertka przypomina, że niepowikłane zapalenie uchyłków może przejść w zapalenie powikłane, w przebiegu którego mogą się pojawić m.in. perforacja, ropień, zapalenie otrzewnej. Wówczas konieczne jest już leczenie chirurgiczne. – *Naszym celem jest, aby zawsze, a zwłaszcza w dobie pandemii, do tego zjawiska nie dochodziło. Po pierwszym epizodzie objawów choroby uchyłkowej niepowikłanej konieczne są minimum 3 cykle leczenia rifaksyminą w połączeniu z błonnikiem rozpuszczalnym. Przy nawrotowej chorobie konieczne jest 6 do 12 miesięcy leczenia, po pierwszym zapaleniu – 12 miesięcy, a po nawrotach*



Fot. Adobe Stock

zapalenia wielomiesięczne leczenie – mówi ekspertka.

Nowe europejskie i amerykańskie wytyczne leczenia odpornej choroby refluksowej przełyku

W Polsce na chorobę refluksową przełyku (gastroesophageal reflux disease – GERD) cierpi około 20 proc. populacji dorosłych. Częstość tej choroby narasta – w latach 1970–1995 występowanie GERD zwiększyło się 10-krotnie.

Spektrum objawów GERD jest bardzo szerokie – są to zarówno objawy przełykowe, takie jak zapalenie przełyku czy niewyjaśniony ból w klatce piersiowej, jak i objawy pozaprzełykowe – otolaryngologiczne (kaszel, chrypka, chrząkanie, śluz w gardle) czy płucne (astma, zapalenie płuc).

– *U pacjentów z przetrwałymi objawami GERD występuje większe ryzyko powikłań o typie przełyku Barretta, dysplazji czy wreszcie raka gruczołowego przełyku, którego częstość znacznie wzrasta. Dlatego też niesłychanie ważne jest odpowiednie leczenie choroby refluksowej – wyjaśnia prof. Grażyna Rydzewska.*

Najczęstsze problemy leczenia GERD to nietypowe objawy, objawy pozaprzełykowe, brak współpracy i GERD oporny na leczenie inhibitorami pompy protonowej.

Wiele badań wskazuje, że od 19 do 44 proc. pacjentów ze zgagą nie reaguje na standardowe dawki inhibitora pompy protonowej. – *Często są to pacjenci, którzy nieprawidłowo przyjmują leki – nie przed, ale po posiłku – wyjaśnia prof. Rydzewska. Dodaje, że większość pacjentów nieodpowiadających dobrze na inhibitory pompy protonowej to pacjenci*

z postacią nienadżerkową choroby refluksowej (non erosive reflux disease – NERD). Postać ta stanowi większość przypadków choroby refluksowej, bo nawet 71 proc. Ci pacjenci nie mają zmian w badaniu gastroskopowym, ale nie reagują dobrze na leczenie inhibitorami pompy protonowej i często potrzebują pogłębionej diagnostyki przed podjęciem odpowiedniego leczenia.

W 2021 r. pojawiły się łączone wytyczne towarzystwa europejskiego (ESNM) i amerykańskiego (ANMS) dotyczące postępowania w GERD opornym na leczenie.

– *W wytycznych tych podkreślono, że bazując na badaniach klinicznych, można powiedzieć, że ok. 1/3 pacjentów z GERD nie odpowiada wystarczająco na 8-tygodniową rutynową terapię inhibitorami pompy protonowej klinicznie lub endoskopowo, tak więc spełnia definicję GERD opornego na leczenie. GERD oporny na leczenie występuje częściej w postaci nienadżerkowej, u kobiet z nadwagą, towarzyszącymi objawami dyspepsji i/lub IBS, zaburzeniami snu – tłumaczy prof. Grażyna Rydzewska. – U pacjentów z GERD opornym na leczenie należy wykonać pH-metrię, ponieważ właściwa diagnostyka jest podstawą postępowania.*

– *Wskazaniem do pH-metrii są typowe objawy choroby refluksowej, bez odpowiedzi na próbne leczenie inhibitorem pompy protonowej, typowe objawy GERD bez widocznych zmian zapalnych przełyku w endoskopii i bez odpowiedzi na leczenie inhibitorami pompy protonowej u pacjentów rozważających poddanie się zabiegowi antyrefluksowemu czy występowanie przedłużających się objawów GERD po zabiegu antyrefluksowym – mówi ekspertka.*

Dodaje, że ważnym elementem patofizjologicznym GERD opornego na leczenie jest suboptymalne hamowanie kwasu. Kolejny ważny element to obecność przewlekłych mikroszkodzeń błony śluzowej przełyku (rozszerzenie połączeń międzykomórkowych). W łączonych wytycznych europejskich i amerykańskich autorzy proponują określony schemat postępowania. Ogólnym zaleceniem jest utrata masy ciała o 10 proc., unikanie jedzenia przed snem, spanie – jeśli to możliwe – na lewym boku, z lekko uniesioną głową. – *Kolejnym zaleceniem jest optymalizacja terapii inhibitorem pompy protonowej. Zgodnie z wytycznymi inhibitor pompy protonowej musi być stosowany przed jedzeniem, możemy zwiększyć jego dawkę, możemy też sięgnąć po wonoprazan, będący blokerem kanału potasowego, niestety na razie w Polsce niedostępny. Jeśli to nie da efektu, konieczna jest terapia dodatkowa, o której należy pomyśleć jak najwcześniej. Wytyczne obu towarzystw nie rekomendują stosowania prokinetyków jako grupy w leczeniu opornego GERD, aczkolwiek należy zauważyć, że wśród omawianych przez ekspertów badań nie znalazły się te z itopridem. Nowe wytyczne PTG-E nie rekomendują rutynowego stosowania prokinetyków. Zalecane są H2 blokery przyjmowane około godziny 18.00 z przerwami ze względu na zjawisko tachyfilaksji. Proponowany jest również baklofen, niestosowany powszechnie środek o działaniu ośrodkowym, hamujący napięcie mięśni, bardzo niepopularny w Polsce i bardzo rzadko stosowany – dodaje prof. Grażyna Rydzewska. – Autorzy wytycznych zalecają również alginiany o działaniu alkalizującym, wśród których wymieniany jest Gaviscon. I wreszcie leki barierowe. Z uwagi na dobrze skonstruowane badania kliniczne RCT (randomizowane, kontrolowane placebo), które wykazały skuteczność preparatu w terapii dodanej, w dokumencie wytycznych wymieniony z nazwy jest Esoxx One, zalecany w celu protekcji uszkodzeń błony śluzowej przełyku. Preparat ten zawiera kwas hialuronowy, siarczan chondroityny i kluczowy składnik – poloksamer 407. Siarczan chondroityny naprawia błonę śluzową, kwas hialuronowy działa podobnie. Na rynku dostępne są różne preparaty tego typu, ale bez nośnika adhezyjnego, jakim jest poloksamer, który sprawia, że kwas hialuronowy i siarczan chondroityny zostają na śluzówce przełyku, a nie spływają do żołądka, nie uzyskuje się odpowiedniego efektu. Dlatego w wytycznych znalazł się tylko Esoxx One. Wiemy nie od dziś, że w NERD dochodzi do rozszerzenia przestrzeni komórkowych nabłonka przełyku, co jest widoczne w mikroskopie elektronowym. Odsłaniają się zakończenia nerwowe, tzw. nocycyptory, i ich drażnienie kwaśną lub żółciową treścią wywołuje objawy bólowe. Mechaniczna bariera z kompleksów siarczanu chondroityny, kwasu hialuronowego i poloksameru w Esoxx One działa protekcyjnie na mechanizm mikroszkodzeń. Wiemy o tym od dawna, ale za rzadko wykorzystujemy w leczeniu opornego GERD, dlatego nowe wytyczne nam o tym przypominają – podsumowuje prof. Grażyna Rydzewska. ■*