

# Leczenie choroby uchyłkowej jelita grubego z uwzględnieniem roli mesalazyny

## Treatment of diverticular disease of the colon, including the role of mesalazine

Beata Stępień<sup>1</sup>, Grażyna Piotrowicz<sup>2</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie

<sup>2</sup>Pododdział Gastroenterologii Szpitala MSW w Gdańsku

<sup>3</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Prz Gastroenterol 2013; 8 (4): 211–217

DOI: 10.5114/pg.2013.37441

**Słowa kluczowe:** uchyłki, choroba uchyłkowa, leczenie, proces zapalny, mesalazyna.

**Key words:** diverticula, diverticular disease, treatment, inflammation, mesalazine.

**Adres do korespondencji:** dr n. med. Beata Stępień, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW, ul. Wołoska 137, Warszawa, e-mail: beatastepien9@op.pl

### Streszczenie

Uchyłkowatość jelita grubego jest jedną z najczęstszych patologii przewodu pokarmowego. Choroba uchyłkowa łączy się z występowaniem objawów i może przyjmować różne postaci kliniczne. Wyróżnia się objawową, niepowikłaną chorobę uchyłkową, nawracającą, objawową, niepowikłaną chorobę uchyłkową i powikłaną chorobę uchyłkową. Wydaje się, że proces zapalny odgrywa istotną rolę we wszystkich postaciach choroby. Mimo narastającego problemu brakuje jasnych wytycznych dotyczących leczenia. Celem pracy było omówienie istniejących zasad postępowania zarówno w aktywnej postaci choroby uchyłkowej, jak i w zapobieganiu nawrotom zapalenia.

### Wstęp

Uchyłkowatość jelita grubego zalicza się do najczęstszych patologii przewodu pokarmowego w krajach cywilizacji zachodniej. Największa zapadalność na to schorzenie występuje w Europie, USA i Australii, wyjątkowo rzadko spotyka się je na obszarach wiejskich Afryki i Azji. Szacuje się, że w krajach rozwiniętych dotyczy ono mniej niż 5% populacji w wieku 40 lat, 30% populacji w wieku 60 lat oraz 50–65% populacji w wieku 80 lat.

Uchyłkowatość oznacza obecność uchyłków w jelicie grubym potwierdzaną w badaniach obrazowych bez występowania objawów, natomiast o chorobie uchyłkowej mówi się, gdy obecność uchyłków wiąże się z różnymi objawami klinicznymi. Większość chorych z uchyłkowatością to pacjenci bez objawów, a tylko około 10% z nich ma jakiegokolwiek objawy. W młodszym wieku uchyłki zdarzają się rzadko, częściej dotyczą otyłych mężczyzn,

### Abstract

Diverticulosis of the colon is a very common pathology in digestive tract diseases, usually asymptomatic. The name of diverticular disease is reserved for symptomatic patients only and could have different clinical manifestations such as uncomplicated diverticular disease, recurrent symptomatic diverticular disease and complicated disease. The inflammatory process seems to be crucial in all steps of the disease. Although the problem of diverticular disease is still growing, there is no accepted algorithm of treatment. The aim of the present paper is to discuss treatment of uncomplicated diverticular disease as well as recurrent disease.

a przebieg choroby jest wówczas agresywniejszy. W starszym wieku choroba występuje z jednakową częstością zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn.

### Etiopatogeneza

Przyczyny powstawania uchyłków obejmują m.in.: niedobór błonnika w diecie, małą aktywność fizyczną, segmentację jelita, zmiany w budowie jego ściany, zaburzoną motorykę.

Dieta bogatobłonnikowa warunkuje powstawanie stolca o dużej objętości, który jest stosunkowo łatwo przemieszczany w jelicie dzięki ruchom perystaltycznym. W diecie ubogobłonnikowej powstaje natomiast stolec o twardszej konsystencji, do którego przemieszczenia potrzebne są nasilone skurcze ściany jelita. W rezultacie następuje przerost błony mięśniowej stanowiącej środkową warstwę ściany jelita. Jednocześnie, na skutek

wzrostu ciśnienia w świetle jelita, błona śluzowa w miejscach najmniejszego oporu (np. w miejscach wnikania naczyń krwionośnych zaopatrujących jelito) jest wypychana poza położoną zewnętrznie od niej błonę mięśniową. W ten sposób tworzą się uchyłki jelita grubego. Są to tzw. uchyłki rzekome, ponieważ uwypukleniu ulega tylko jedna, a nie wszystkie warstwy jelita.

Uchyłki tworzą się najczęściej w okrężnicy esowatej, ponieważ ma ona największe światło i występuje tam największy wzrost ciśnienia, spowodowany szczególnie nasilonymi skurczami jelita. Odmienny obraz choroby obserwuje się u Azjatów, u których stosunkowo często uchyłki występują w prawej połowie okrężnicy.

Poza wymienionymi wcześniej czynnikami środowiskowymi istotny wpływ na powstawanie uchyłków ma wiek. Wiąże się z nim zarówno dłuższy czas ekspozycji na nieprawidłową dietę, jak i postępujące zmiany w tkance łącznej, tzw. hiperelastoza oraz zaburzenia tworzenia kolagenu stanowiącego materiał budulcowy. W rezultacie dochodzi do utraty napięcia i zmian elastyczności ściany jelita. Pogrubienie ściany jelita grubego obserwowane u osób z chorobą uchyłkową wiąże się z odkładaniem kolagenu oraz tworzeniem jego wiązań krzyżowych. U chorych tych zwiększa się stężenie tkankowego inhibitora metaloproteinazy 1 oraz 3-krotnie wzrasta stężenie metaloproteinazy 2. Zaobserwowano również, że ilość kolagenu jest większa u osób z powikłaniami choroby uchyłkowej [1]. Czynniki te mogą wpływać (poprzez pewnego rodzaju *remodelling*) na wystąpienie choroby uchyłkowej jelita grubego. W 2004 r. Shafik i wsp. opublikowali wyniki badań dotyczących roli zaburzeń elektrofizjologicznych oraz powodowanych przez nie zaburzeń motoryki jelita w rozwoju choroby uchyłkowej [2]. W badaniu wykorzystano wyniki elektromiografii (EMG) oraz pomiaru ciśnienia w świetle okrężnicy esowatej. Zdaniem autorów u pacjentów z chorobą uchyłkową jelita grubego można wyróżnić trzy rodzaje aktywności elektrycznej: tachyarytmię (we wczesnych formach choroby uchyłkowej) oraz bradyarytmię lub brak aktywności (u chorych z zaawansowanymi postaciami choroby uchyłkowej jelita grubego). Zaburzenia te mogą być spowodowane zmianami liczby i rozmieszczenia komórek rozrusznikowych Cajala, co wykazali autorzy tego opracowania. Podkreśla się także rolę zmian w jelitowym układzie nerwowym (*enteric nervous system* – ENS). Mogą one dotyczyć rozmieszczenia i liczby komórek śródmiąższowych Cajala oraz zmniejszenia aktywności acetylotransferazy cholinylnej w mięśniach gładkich ściany jelita, a także zwiększenia gęstości receptorów M3 [3].

## Proces zapalny a choroba uchyłkowa

Badania anatomopatologiczne wskazują, że u osób z objawową chorobą uchyłkową często występuje stwier-

dzony mikroskopowo proces zapalny w bezpośrednim sąsiedztwie uchyłków. Podczas kolonoskopii doświadczony lekarz może wykrywać endoskopowe cechy procesu zapalnego uchyłków bez klinicznych cech ich ostrego zapalenia. Należą do nich: zaczerwienienie i obrzęk okolicy uchyłka, treść ropna wydobywająca się z ujścia i obecność polipowatej tkanki ziarninowej w ujściu uchyłka. Uchyłkowatość jelita może się wiązać z występowaniem segmentalnego (odcinkowego) zapalenia jelit (*segmental colitis*) i histopatologicznie przypomina choroby zapalne jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD). Cechuje się obecnością przewlekłego zapalenia zlokalizowanego w odcinku jelita, w którym są uchyłki, z oszczędzeniem obytynicy.

U pacjentów powyżej 60. roku życia proces zapalny może mieć podstawowe znaczenie w chorobie uchyłkowej, co określa się jako uchyłkowe zapalenie jelita grubego. W badaniu endoskopowym stwierdzano odcinek czynnego procesu zapalnego w obszarze występowania wielu uchyłków. Badanie umożliwiło uwidocznienie nieregularnych obszarów krwawiącej ziarnicy i wysięku bez dużych owrzodzeń w miejscach przylegających do ujść wielu uchyłków. W badaniu histopatologicznym opisywano ogniskowe przewlekłe zapalenie jelita grubego bez ziarniniaków.

Patogeneza uchyłkowego zapalenia jelita grubego nie jest do końca znana. Uwzględnia się tu przerost flory bakteryjnej, zwiększenie ekspozycji na toksyny wewnątrzjelitowe wskutek zastoju mas kałowych oraz towarzyszące względne niedokrwienie. Omawiany rodzaj zapalenia jelita grubego może być pomostem pomiędzy typowym IBD i zapaleniem uchyłków.

Postulowany jest możliwy związek pomiędzy chorobą uchyłkową a rakiem jelita grubego. Potwierdzono większą proliferację komórkową w obrębie nabłonka błony śluzowej uchyłków u chorych w stosunku do grupy kontrolnej. Nawet u osób z asymptomatyczną uchyłkowatością stwierdza się wyższy indeks proliferacyjny niż u osób zdrowych ( $p = 0,005$ ), co wykazuje podobieństwo do pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w okresie remisji. To może wyjaśniać wyższe ryzyko wcześniejszego wystąpienia zaawansowanych gruczolaków esicy i lewej części okrężnicy u pacjentów z uchyłkowatością w stosunku do grupy kontrolnej [4].

## Objawy

W około 70–80% przypadków uchyłki jelita grubego nie dają objawów i są wykrywane przypadkowo podczas badań wykonywanych z innych wskazań. W tym przypadku nie mówi się o chorobie uchyłkowej, lecz o uchyłkowatości okrężnicy.

Istniejące klasyfikacje choroby uchyłkowej dzielą ją zazwyczaj na objawową i bezobjawową, a zapalenie uchył-

ków na powikłane i niepowikłane (najczęściej stosuje się klasyfikację Hincheya).

Klasyfikacja choroby uchyłkowej obejmuje:

- objawową, niepowikłaną chorobę uchyłkową – pojedynczy incydent występowania nieswoistych objawów podmiotowych, takich jak wzdęcia, ból lub dyskomfort w dolnej części brzucha, zaparcie i biegunka bez współistnienia jakichkolwiek objawów zapalenia (gorączki, wzrostu laboratoryjnych parametrów stanu zapalnego);
- objawową, niepowikłaną, nawracającą chorobę uchyłkową – więcej niż jeden napad powyżej wymienionych nieswoistych dolegliwości rocznie bez współistnienia objawów zapalenia;
- powikłaną chorobę uchyłkową – brzuszne objawy podmiotowe ze współistniejącymi objawami zapalenia.

Objawy niepowikłanej choroby uchyłkowej jelita grubego są wynikiem wzmożonego napięcia ściany jelita oraz wzrostu ciśnienia w jego świetle. Zależą również od umiejscowienia uchyłków i często są bardziej wyrażone u młodych chorych. Zwykle są to niecharakterystyczne poboiewania brzucha, skurcze, wzdęcia, zaparcia, względnie zaparcia naprzemiennie z biegunką. Niekiedy dochodzi do zatrzymania gazów i stolca, co może nasuwać podejrzenie niedrożności przewodu pokarmowego. Ból zlokalizowany jest najczęściej w dole brzucha, w okolicy lewego dołu biodrowego. Dolegliwości zwykle ulegają nasileniu po posiłkach, a zmniejszają się po oddaniu stolca i gazów. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić niewielką bolesność w lewym dole biodrowym, bez objawów otrzewnowych i obrony mięśniowej. Dolegliwości w pewnym stopniu pokrywają się z obrazem zespołu jelita nadwrażliwego, oba te schorzenia mogą występować jednocześnie.

Choroba uchyłkowa może przebiegać z różnymi powikłaniami, a najczęstszym, występującym u 10–25% pacjentów z uchyłkowatością, jest zapalenie uchyłków (*diverticulitis*). Zapalenie uchyłków zwykle ma postać niepowikłaną (75%), a w pozostałych przypadkach (25%) powoduje rozwój ropni, przetok oraz zwężeń i przedziurawienia jelita. Powikłania te są szczególnie niebezpieczne u ludzi starszych, wyniszczonych, z obniżoną odpornością, ze współistniejącymi chorobami, takimi jak cukrzyca, niewydolność nerek, w trakcie przewlekłej steroidoterapii lub chemioterapii. Powikłana choroba uchyłkowa występuje częściej u osób otyłych, stosujących ubogobłonnikową dietę i palaczy tytoniu. W przebiegu stanu zapalnego może dojść do przerwania ściany uchyłka, a stopień jego nasilenia i umiejscowienie warunkuje przebieg kliniczny.

Hinchey i wsp. zaproponowali system klasyfikacji obrazujący zasięg zmian w następstwie perforacji obejmującej:

- stopień I – ograniczony ropień okołookrężniczy,
- stopień II – ropień odległy (zazwyczaj w obrębie miednicy małej),
- stopień III – uogólnione ropne zapalenie otrzewnej spowodowane pęknięciem ropnia okołookrężniczego lub umiejscowionego w miednicy (bez komunikacji ze światłem jelita),
- stopień IV – kałowe zapalenie otrzewnej wywołane otwartym przedziurawieniem uchyłka (komunikujące się ze światłem jelita).

Powikłania krwotoczne stanowią około 40% przypadków krwawień do dolnego odcinka przewodu pokarmowego. Ciężkie powikłania krwotoczne występują u 3–5% osób z chorobą uchyłkową jelita grubego, w tym relatywnie duży odsetek stanowią uchyłki zlokalizowane w prawej połowie okrężnicy.

## Leczenie

Żadne obecnie znane postępowanie farmakologiczne nie powoduje regresji uchyłków, jednak większość pacjentów z uchyłkowatością bez objawów tej choroby nie wymaga specyficznego leczenia. W uchyłkowatości bezobjawowej zaleca się dietę bogatą we włókna roślinne, ze szczególnym uwzględnieniem ich nierozpuszczalnej frakcji. Błonnik zwiększa objętość mas kałowych, poprzez mechaniczne drażnienie pobudza jelita do pracy, wchłania wodę, dzięki czemu poprawia się konsystencja stolca. Aby błonnik dobrze spełniał swoją rolę, należy pamiętać o wypijaniu odpowiedniej ilości płynów.

Cele leczenia objawowej, niepowikłanej choroby uchyłkowej powinny obejmować zmniejszenie nasilenia objawów podmiotowych, zapobieganie nawrotom napadów, oraz powikłaniom choroby, takim jak zapalenie uchyłków.

W leczeniu zastosowanie mają: dieta z dużą zawartością błonnika i/lub suplementacja błonnikiem, leki rozkurczowe, antybiotyki, mesalazyna i probiotyki.

Mimo licznych wątpliwości wydaje się, że optymalnym sposobem leczenia niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy jest stosowanie diety bogatobłonnikowej. Efektem tego jest pewne złagodzenie dolegliwości, gdyż – jak wspomniano wcześniej – błonnik ułatwia wypróżnianie, zapobiega skurczom jelita i obniża ciśnienie w jego świetle [5].

Nie udowodniono, aby spożywanie orzechów, popcornu lub nasion roślin zwiększało częstość występowania powikłań choroby uchyłkowej. Nadmierną kurczliwość można złagodzić za pomocą leków antycholinergicznym i rozkurczowych. Morfina i jej pochodne są bezwzględnie przeciwwskazane. Korzystne może być doustne podawanie antybiotyków, które w minimalnym stopniu wchłaniają się z przewodu pokarmowego, takich jak ryfaksymina [6].

W leczeniu niepowikłanej, objawowej choroby uchyłkowej okrężnicy ma znaczenie także mesalazyna (w monoterapii, w połączeniu z antybiotykami lub probiotykami).

Choroba uchyłkowa może przebiegać z różnymi powikłaniami, a najczęstszym z nich, występującym u 10–25% osób, jest zapalenie uchyłków. Spośród tych chorych u 20% powstanie ropień, a u 5% rozwinie się rozlane zapalenie otrzewnej ze stanem septycznym.

Według *American College of Gastroenterology* i *American Society of Colon and Rectal Surgeons* stosowanie antybiotyków – doustnie u chorych z zapaleniem uchyłków o łagodnym przebiegu, a dożylnie przy cięższym, stanowi podstawę leczenia zachowawczego.

Pacjenci z niepowikłanym zapaleniem uchyłków, bez gorączki, w dobrym stanie ogólnym mogą być leczeni ambulatoryjnie. Powinni oni przyjmować doustnie antybiotyki o szerokim spektrum działania wobec bakterii beztlenowych oraz pałeczek Gram-ujemnych. Zalecane są: kotrimoksazol z metronidazolem, amoksycylina z kwasem klawulanowym oraz chinolon z metronidazolem.

Chorzy z poważnymi chorobami towarzyszącymi, gorączkujący, w podeszłym wieku, z osłabioną odpornością wymagają hospitalizacji. W leczeniu wykorzystuje się ścisłą dietę, hiperkaloryczną obwodową i antybiotykoterapię dożylną. Zalecane są najczęściej metronidazol w skojarzeniu z antybiotykiem aktywnym wobec flory Gram-ujemnej, takim jak chinolon, cefalosporyna III generacji, aminoglikozyd lub monobaktam. W monoterapii można stosować ampicylinę z sulbaktamem, tikarcylinę z kwasem klawulanowym oraz cefalosporyny II generacji.

U 70% chorych, którzy przebyli niepowikłane zapalenie uchyłków, będzie to jedyny taki epizod w życiu, natomiast powtórne pojawienie się zapalenia uchyłków wskazuje na ryzyko wystąpienia kolejnych nawrotów. Nawrotowe zapalenie uchyłków dotyczy około 50% pacjentów, u których ta choroba wystąpiła częściej niż jeden raz. Jest to wskazanie do planowego leczenia operacyjnego. Typowym zabiegiem wykonywanym ze wskazań planowych jest resekcja esicy z pierwotnym zespoleniem, przeprowadzana z dostępu otwartego lub laparoskopowego. Przyjmuje się, że jeśli pierwsze objawy pojawiają się w stosunkowo młodym wieku, choroba ma paradoksalnie cięższy przebieg i większą skłonność do nawrotów, a nawet wskazane jest wcześniejsze leczenie operacyjne, jednak część autorów nie podziela tej opinii [7].

Przeprowadzone badania kliniczne uzasadniają zastosowanie mesalazyny w zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [8].

Obszarem zainteresowań chirurgii jest leczenie ciężkich powikłań choroby uchyłkowej. Wybór metody terapii ściśle wiąże się ze stanem chorego oraz z wynikami

badania laboratoryjnych i obrazowych. Powikłana choroba uchyłkowa jest jedną z najczęstszych przyczyn powstawania ropni wewnątrzbrzusznych. Mikroskopijna perforacja może zostać bardzo dobrze ograniczona przez okołookrężniczą tkankę tłuszczową i krezkę, a zejściem takiego procesu jest mikroropień okołookrężniczy. Większe perforacje powodują powstanie rozległych ropni wzdłuż i wokół okrężnicy drążących do innych narządów oraz powstawanie przetok. Ostra perforacja do wolnej jamy otrzewnej skutkuje ropnym lub kałowym zapaleniem otrzewnej stanowiącym zagrożenie życia, które wymaga natychmiastowej interwencji chirurgicznej. W przypadku ropnych powikłań najczęstszym zabiegiem jest operacja Hartmanna z przywróceniem ciągłości jelita w drugim etapie.

Niewielkie ropnie okołookrężnicze można leczyć za pomocą antybiotyków. Postępowanie takie jest skuteczne w 90% przypadków. Przeszkórny drenaż ropnia może być użyteczny w terapii niewielkich, dobrze odgraniczonych i dostępnych dla punkcji ropni.

Obecność przetok powstałych w wyniku powikłanej choroby uchyłkowej jest wskazaniem do leczenia operacyjnego, poza niektórymi przetokami okrężniczo-skórnymi, które z powodzeniem można leczyć zachowawczo. Mechaniczne upośledzenie pasażu treści jelitowej w przebiegu zapalenia uchyłków zwykle ustępuje, gdy mija ostra faza. Utrzymujące się zwężenia można leczyć endoskopowo, a w razie niepowodzenia takiego postępowania – operacyjnie.

## Mesalazyna w leczeniu choroby uchyłkowej

Mesalazyna (kwas 5-aminosalicylowy, mesalamina, 5-ASA) jest lekiem przeciwzapalnym, działającym miejscowo na błonę śluzową jelita. Standardowo stosuje się ją w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit. Hamuje czynniki warunkujące kaskadę zjawisk w procesie zapalnym. Mechanizm działania mesalazyny nie jest w pełni poznany; najprawdopodobniej polega on na hamowaniu syntezy prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostacykliny PGI<sub>2</sub>, tromboksanu A<sub>2</sub> i leukotrienu B<sub>4</sub> oraz reakcji utleniania w błonie śluzowej okrężnicy. Preparaty mesalazyny stosowane doustnie we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego uwalniają substancję czynną dopiero w końcowym odcinku jelita cienkiego lub okrężnicy. Wchłanianie ogólnoustrojowe mesalazyny jest bardzo małe i podobne w przypadku różnych preparatów. Działa ona miejscowo i jest wydalana w większości z kałem. W badaniach sugerowano, że większe wchłanianie ogólnoustrojowe mesalazyny powoduje wystąpienie działania nefrotoksycznego. Potwierdzono jednak, że białkomocz cewkowy u osób z IBD leczonych mesalazyną wynika prawdopodobnie z aktywności choroby i nie wiąże się z tym lekiem. Mesa-

lazyna podawana w dawkach stosowanych w praktyce klinicznej nie wpływa istotnie na czynność nerek [9].

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych potwierdzają skuteczność mesalazyny w leczeniu choroby uchyłkowej. Może być stosowana w celu zmniejszenia nasilenia objawów podmiotowych u osób z niepowikłaną chorobą uchyłkową, a także w powikłanej chorobie uchyłkowej z uwzględnieniem zapobiegania jej nawrotom. W chorobie tej mamy do czynienia ze zwiększeniem wytwarzania cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 1 (IL-1), czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ), zmniejszeniem wytwarzania cytokin przeciwzapalnych (IL-4, IL-10 i IL-11). Dodatkowo w miejscu zapalenia odnotowuje się zwiększone śródsluzówkowe wytwarzanie tlenu azotu. Produkowany jest on w odpowiedzi na infekcję bakteryjną i nie stwierdza się go w tkankach nieobjętych stanem zapalnym. Inne molekularne mechanizmy sugerują zmniejszenie stężenia P-glikoproteiny w zapalnie zmienionym nabłonku błony śluzowej jelita grubego oraz upośledzenie apoptozy indukowanej ścieżką CD2 [10]. Te zmiany mają odpowiadać za przewlekły proces zapalny istniejący w chorobie uchyłkowej. Niektóre z wymienionych czynników patogenetycznych są podobne do czynników związanych z patogenezą IBD. Uchyłkowe zapalenie jelita grubego może być pomostem pomiędzy typowym IBD i zapaleniem uchyłków. Zalecenie stosowania mesalazyny wynika z jej właściwości przeciwzapalnych. Potwierdzono, że zmniejsza ona przekrwienie i obrzęk błony śluzowej oraz powstawanie nadżerek w pobliżu ujść uchyłków.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na skuteczność mesalazyny w leczeniu choroby uchyłkowej zarówno w zmniejszaniu objawów podmiotowych u osób z objawową, niepowikłaną chorobą uchyłkową, jak i zapobieganiu nawrotom dolegliwości oraz głównym powikłaniom.

Tursi i Papagrigroriadis poddali obserwacji łącznie 218 pacjentów z potwierdzonymi uchyłkami, po przebytych co najmniej 2 napadach ostrego zapalenia uchyłków w trakcie poprzedzającego roku. Połowa chorych była leczona ryfaksyminą w dawce 400 mg 2 razy na dobę w skojarzeniu z mesalazyną w dawce 800 mg 2 razy na dobę przez 7 dni w miesiącu (grupa A). Drugą połowę chorych leczono ryfaksyminą w dawce 400 mg 2 razy na dobę przez 7 dni, a następnie w dawce 400 mg 2 razy na dobę przez 7 dni w miesiącu (grupa B). Nasilenie objawów podmiotowych pod koniec obserwacji zmniejszyło się istotnie w grupie A w porównaniu z grupą B. W czasie obserwacji nawrót objawowego zapalenia uchyłków stwierdzono u 3 chorych z grupy A i u 13 chorych z grupy B ( $p < 0,005$ ). W badaniu wykazano, że ryfaksymina w skojarzeniu z mesalazyną jest skuteczniejsza niż sto-

sowana w monoterapii w zmniejszaniu nasilenia objawów podmiotowych i zapobieganiu nawrotom zapalenia uchyłków [11].

Kruis i wsp. potwierdzili skuteczność mesalazyny w monoterapii, w niepowikłanej, objawowej chorobie uchyłkowej. W wieloośrodkowym badaniu klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanym placebo, trwającym 6 tygodni pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej mesalazynę w dawce 1000 mg 3 razy dziennie lub placebo. Dawka 3 g mesalazyny dziennie zmniejszała bóle w dolnej części brzucha towarzyszące objawowej, niepowikłanej chorobie uchyłkowej, w związku z czym wydaje się, że mesalazyna stanowi obiecującą opcję terapeutyczną [11].

W innym badaniu poddano analizie skuteczność ryfaksyminy stosowanej w skojarzeniu z mesalazyną, a następnie samej mesalazyny w zmniejszaniu nasilenia objawów podmiotowych u osób z objawową, niepowikłaną chorobą uchyłkową. Autorzy oceniali występowanie takich objawów podmiotowych, jak zaparcie, biegunka, ból brzucha, krwawienie z odbytu, obecność śluzu w kale, przyporządkowując im ocenę punktową. W badaniu wzięto udział 90 osób z objawową, niepowikłaną chorobą uchyłkową. Badanie ukończyło 86 chorych, uzyskany wynik całkowity zmniejszył się z 1439 pkt do 44 pkt ( $p < 0,001$ ). Uzyskane efekty autorzy tłumaczą synergicznym działaniem leków – ryfaksymina wpływa eliminacyjnie na florę bakteryjną, a mesalazyna zmniejsza wpływ kaskady procesu zapalnego [12].

Interesujące są wyniki badania, Di Mario i wsp. Oce-niono w nim skuteczność mesalazyny i ryfaksyminy w objawowej, niepowikłanej chorobie uchyłkowej [9]. W badaniu wzięto udział 170 chorych przydzielonych do grup leczonych według jednego z czterech schematów: ryfaksymina w dawce 200 mg 2 razy na dobę (grupa R1), ryfaksymina w dawce 400 mg 2 razy na dobę (grupa R2), mesalazyna w dawce 400 mg 2 razy na dobę (grupa R3) i mesalazyna 800 mg 2 razy na dobę (grupa R4). Wyjściowo i po 3 miesiącach leczenia oznaczano następujące parametry kliniczne: ból lub dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, nagłe parcie na stolec, biegunka, tkliwość brzucha, gorączka, ogólne poczucie choroby, nudności, wymioty, zaburzenia oddawania moczu. Objawy oceniano w skali punktowej od 0 (brak dolegliwości) do 3 (ciężkie dolegliwości). Po 3 miesiącach całkowity wskaźnik objawów zmniejszył się we wszystkich grupach, oprócz R1 ( $p < 0,001$ ). Po 3 miesiącach u osób otrzymujących mesalazynę wykazano najlepszy wskaźnik, sugerujący największe zmniejszenie objawów klinicznych ( $p < 0,001$ ).

Kolejne prace dotyczą oceny skuteczności probiotyków z mesalazyną. Udowodniono, że terapia składająca się z probiotyku *L. casei* DG 24 6/dziennie przez 15 dni co

miesiąc oraz mesalazyny w dawce 800 mg dziennie dawała efekt w postaci remisji objawowej, niepowikłanej choroby uchyłkowej u wszystkich pacjentów w trakcie 12-miesięcznej obserwacji (*intention-to-treat* 96%; 95% CI: 94,2–100). W trakcie tej terapii u żadnego pacjenta nie doszło do ostrego zapalenia uchyłków [13].

Tursi i wsp. potwierdzili również skuteczność mesalazyny w zmniejszaniu proliferacji kolonocytów w długoterminowej terapii u pacjentów z chorobą uchyłkową. Prospektywnemu badaniu poddano 20 pacjentów z potwierdzoną endoskopowo diagnozą objawowej, niepowikłanej choroby uchyłkowej. Pacjenci byli leczeni mesalazyną w dawce 1,6 mg dziennie przez rok. Oceniano Index Ki-67 dotyczący całych krypt i górnej, jednej trzeciej krypt przed zakończeniem terapii i po jej zakończeniu. Wykazano wyższy indeks proliferacji komórkowej u pacjentów z chorobą uchyłkową w stosunku do grupy kontrolnej [3].

Związek pomiędzy chorobą uchyłkową jelita grubego i rakiem jelita grubego nie jest jednoznaczny [14]. Ostatnio prowadzone są badania nad określeniem roli choroby uchyłkowej w kancerogenezie. Interesujące wyniki badań opublikowano w *American Journal of Gastroenterology* [14]. Autorzy mieli na celu ustalenie związku pomiędzy występowaniem choroby uchyłkowej jelita grubego o dużym stopniu nasilenia, ocenianym przez lekarza wykonującego badanie endoskopowe, a rakiem jelita grubego. Między osobami z chorobą uchyłkową o dużym stopniu nasilenia i osobami z chorobą uchyłkową o małym stopniu nasilenia oraz bez uchyłkowatości nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pod względem współwystępowania raka jelita grubego – zarówno w odcinku proksymalnym (odpowiednio 26,7% vs 25,4% i 12,9% vs 8,8%), jak i dystalnym (25% vs 18,4% oraz 6,0% vs 4,9%). Odnotowano jednak znamienne większą częstość występowania raka lub zaawansowanego raka jelita grubego w odcinku dystalnym u kobiet z uchyłkowatością o dużym stopniu nasilenia (34,6% vs 16,3%;  $p = 0,03$  oraz 23,1% vs 5,7%;  $p = 0,003$ ). Należy pamiętać, że mesalazyna stosowana profilaktycznie w celu zapobiegania nawrotom zapalenia uchyłków ma również działanie chemoprewencyjne.

## Wnioski

Choroba uchyłkowa obejmuje dużą grupę różnych postaci klinicznych – od form bezobjawowych przez postaci objawowe, niepowikłane aż do form powikłanych, takich jak zapalenie uchyłków. Proces zapalny jest istotnym mechanizmem patogenetycznym zarówno w przypadku zapalenia uchyłków, przewlekłego zapalenia jelita grubego związanego z chorobą uchyłkową, jak i objawowej, niepowikłanej choroby uchyłkowej. Dotyczy głównie ludzi starszych, grupy, która względnie powięk-

sza się w krajach wysoko rozwiniętych [16]. Z uwagi na coraz częstsze występowanie choroby uchyłkowej oraz wzrost średniego wieku populacji leczenie tej choroby wymaga coraz większych nakładów. Uchyłkowatość dotyka również ludzi aktywnych zawodowo, co powoduje wzrost kosztów pośrednich. Również częstość hospitalizacji z powodu tej choroby i jej powikłań od wielu lat nieustannie się zwiększa [17]. Z powyższych względów problem choroby uchyłkowej jelita grubego budzi zainteresowanie nie tylko lekarzy, lecz także świadczeniodawców oraz pracowników sektora ubezpieczeniowego.

Podsumowując – proces zapalny odgrywa istotną rolę w przypadku wszystkich postaci tej choroby. Uzasadnia to uwzględnienie w terapii leków przeciwzapalnych, takich jak mesalazyna. W licznych badaniach klinicznych potwierdzono skuteczność mesalazyny w monoterapii i w skojarzeniu z ryfaksyminą oraz probiotykami zarówno w leczeniu ostrych, niepowikłanych epizodów zapalenia uchyłków, jak i w profilaktyce nawrotów tych zapaleń. Ciekawym aspektem przewlekłego stosowania mesalazyny w chorobie uchyłkowej jest dyskutowane ostatnio działanie chemoprewencyjne.

## Piśmiennictwo

- Mimura T, Bateman AC, Lee RL, et al. Up-regulation of collagen and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in colonic diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 371-9.
- Shafik A, Ahmed I, Shafik AA, El Sibai O. Diverticular disease: electrophysiologic study and a new concept of pathogenesis. *World J Surg* 2004; 28: 411-5.
- Herman RM, Wałęga P, Cegielný T i wsp. Postępy koloproktologii w 2004 roku. *Medycyna Praktyczna. Chirurgia* 2005/01.
- Tursi A, Brandimarte G, Elisei W. Effect of mesalazine on epithelial cell proliferation in colonic diverticular disease. *Dig Liv Dis* 2008; 40: 737-42.
- Unlu C, Daniels L, Vrouenraets BC, et al. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 419-27.
- Andersen JC, Bundgaard L, Elbrond H, et al. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012; 59: C4453.
- Guzzo J, Hyman N. Diverticulitis in young patients: is resection after a single attack always warranted? *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1187-90.
- Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liv Dis* 2002; 34: 510-5.
- Di Mario F, Comparato G, Figliulo L, et al. Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 3: S155-9.
- Tursi A, Papagrigoriadis S. The current and evolving treatment of colonic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 532-46.

11. Kruis W, Meier E, Schumacher M, et al.; German SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 680-90.
12. Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit* 2004; 10: P170-3.
13. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 299-307.
14. Kronborg O. Diverticulitis: a new high-risk group for colorectal cancer? *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 707-8.
15. Kieff BJ, Eckert GJ, Imperiale TF. Is diverticulosis associated with colorectal neoplasia? A cross-sectional colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2007-11.
16. Kang JY, Melville D, Maxwell D. Epidemiology and management of diverticular disease of the colon. *Drugs Aging* 2004; 21: 211-8.
17. Kruger IM, Nilius J, Krings F, Bullermann C. Analysis of the cost-income ratio for open and laparoscopic sigmoid resection. *Zentralbl Chir* 2004; 129: 285-90.