

Jolanta Białkowska-Warzecha, Aleksandra Jabłkowska, Maciej Stanisław Jabłkowski

Oddział Chorób Zakaźnych i Przewodu Pokarmowego, Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. dr. Wł. Biegańskiego w Łodzi

# Eubiotyk ryfaksymina alfa – zastosowanie w leczeniu chorób układu pokarmowego w praktyce lekarza rodzinnego w świetle nowych wytycznych

## Rifaximin alfa – application in gastrointestinal diseases in the practice of a family doctor in light of new guidelines

### Streszczenie

W 2016 r. ogłoszono Kryteria rzymskie IV będące najnowszą aktualizacją kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego, określanych obecnie, zgodnie z nową definicją, mianem zaburzeń interakcji jelito–mózg. W związku z rosnącą rolą mikrobioty jelitowej w patogenezie licznych chorób układu pokarmowego, w tym zespołu jelita nadwrażliwego, konieczna stała się aktualizacja również polskich zaleceń przygotowanych przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii. W artykule przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące leczenia wybranych chorób układu pokarmowego z zastosowaniem ryfaksyminy alfa przywracającej stan eubiozy jelitowej.

### Słowa kluczowe

eubioza, ryfaksymina alfa, zespół jelita nadwrażliwego, mikrobiota, zespół rozrostu bakteryjnego, wytyczne

### Abstract

In 2016, the Rome IV diagnostic criteria were announced, being the latest update of the diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders (FGIDs), determined in accordance with the new definition of disorders of intestine-brain interaction. In connection with the growing role of intestinal microbiota in the pathogenesis of numerous gastrointestinal diseases, including irritable bowel syndrome, it has also become necessary to update the Polish recommendations prepared by the Polish Society of Gastroenterology. The article presents the latest guidelines for the treatment of selected gastrointestinal diseases with rifaximin alpha restoring intestinal eubiosis.

### Key words

eubiosis, rifaximin alpha, irritable bowel syndrome, microbiota, small intestinal bacterial overgrowth, guidelines

## Wstęp

W 2016 r., po 10 latach obowiązywania Kryteriów rzymskich III, zostały ogłoszone Kryteria rzymskie IV przygotowane przez 117-osobową grupę ekspertów z 23 krajów. Są one najnowszą aktualizacją kryteriów diagnostycznych czynnościowych zaburzeń układu pokarmowego określanych obecnie, zgodnie z nową definicją, mianem zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych. Jest to związane przede wszystkim z postępami w dziedzinie neurogastroenterologii, a także z nowymi możliwościami molekularnej diagnostyki sekwencyjnej 16S rRNA mikrobioty jelitowej [1].

Zaburzenia jakościowe i ilościowe mikrobioty jelitowej (określane terminem dysbioza) mogą prowadzić do rozwoju wielu chorób jelit, takich jak: zespół rozrostu bakteryjnego (SIBO), zespół jelita nadwrażliwego (IBS), objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa (SUDD). Podstawą ich leczenia przyczynowego jest doprowadzenie do stanu eubiozy, czyli uzyskania zdrowej równowagi mikrobioty w przewodzie pokarmowym. Jest to możliwe za pomocą leku z nowej klasy eubiotyków – niewchłanialnej z przewodu pokarmowego ryfaksyminy alfa (Xifaxan), makrolidu z grupy ansamycyn o szerokim spektrum działania antibakteryjnego na patogeny Gram-dodatnie i Gram-ujemne zarówno tlenowe, jak i beztlenowe. Mechanizmy działania ryfaksyminy alfa, hamującej syntezę bakteryjnego RNA i białek, leżą u podstaw klinicznych korzyści wynikających z jej zastosowania w wymienionych jednostkach chorobowych [2].

Ryfaksymina alfa poprzez wpływ na komunikację międzybakteryjną (*quorum sensing* – przekazywanie informacji między bakteriami za pomocą związków chemicznych) aktywnie ogranicza przyleganie bakterii, internalizację i translokację, a dzięki właściwościom przeciwzapalnym poprzez aktywację receptora pregnanu X (PXR) hamuje miejscowe i ogólnoustrojowe procesy zapalne, wskutek czego pozytywnie moduluje skład mikrobioty jelitowej. Powoduje wzrost liczebności korzystnych bakterii *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* i *Lactobacillus* w wyniku indukcji oporności bakteryjnej, a jednocześnie jest aktywna wobec wielu patogenów jelitowych. Jako modulator symbiotycznej relacji między żywicielem a mikrobiotą jelitową, likwidując dysbiozę, doprowadza do stanu eubiozy w jelitach [2, 3].

Po podaniu doustnym ryfaksymina alfa osiąga wysokie stężenia w świetle przewodu pokarmowego, znacznie wyższe niż wartość minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla badanych enteropatogenów

(stężenia w kale 4000–8000 µg/g osiąga się po 3 dniach leczenia dawkami dobowymi 800 mg) [4], co wraz z panującym tam beztlenowym środowiskiem zapobiega selekcji szczepów opornych. Do tej pory nie opisano występowania trwałej oporności bakterii na ryfaksyminę alfa pomimo wieloletnich terapii tym eubiotykiem (np. cykliczna terapia 7 dni raz w miesiącu prowadzona przez 8 kolejnych lat w chorobie uchyłkowej) [5]. Ryfaksymina alfa, w odróżnieniu od systemowo działających leków przeciwbakteryjnych, ma tę unikalną właściwość, że gen warunkujący oporność jest zlokalizowany w chromosomie i nie jest przekazywany poprzez plazmidy innym szczepom i gatunkom bakterii, w obrębie tego samego szczepu jest przekazywany jedynie komórkom potomnym. W efekcie szczepy oporne są metabolicznie upośledzone w stosunku do szczepów dzikich i w środowisku wolnym od ryfaksyminy alfa są w krótkim czasie eliminowane przez fizjologiczną mikrobiotę [6, 7].

## Leczenie zespołu rozrostu bakteryjnego

Zespół rozrostu bakteryjnego jest stanem intensywnego wzrostu w jelicie cienkim mikrobioty typowej dla okrężnicy. W jelicie cienkim zwiększa się ilość oraz zmienia się profil drobnoustrojów, które nie występują fizjologicznie w tej lokalizacji. Objawami rozrostu bakteryjnego są: wzdęcie, biegunka, ból brzucha, gazy, utrata masy ciała. SIBO towarzyszy wielu innym chorobom – zespołowi jelita nadwrażliwego (35–80%), cukrzycy (8–44%), przewlekłemu zapaleniu trzustki (34–95%) [8]. Podstawowym badaniem w diagnostyce SIBO jest łatwo dostępny nieinwazyjny test oddechowy wykonywany gastrolizerem (preferowany jest test z glukozą), który pozwala na szybkie i pewne ustalenie rozpoznania przy wzroście stężenia wodoru o 20 ppm po 90 minutach. U połowy pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 występuje niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki charakteryzująca się analogicznymi objawami klinicznymi jak SIBO, które może współistnieć u dużego odsetka pacjentów z tej grupy. Zaburzenia funkcji jelita cienkiego oraz grubego występują stosunkowo często u pacjentów z długo trwającą cukrzycą, zwłaszcza powikłaną gastroparzą. Dolegliwości gastrologiczne towarzyszące cukrzycy są dla pacjenta uciążliwe i znacznie obniżają komfort życia, dlatego istotne jest, aby w przypadku zgłoszenia przez chorego objawów ze strony przewodu pokarmowego wykonać test oddechowy umożliwiający rozpoznanie SIBO [9, 10].

Leczenie SIBO polega na przywróceniu właściwego składu mikrobioty jelitowej i poprawie sprawności bariery jelitowej. Obecnie lekiem z wyboru wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii jest eubiotyk ryfaksymina alfa, który pozytywnie moduluje mikrobiotę jelitową. Zalecana dawka to 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki 200 mg) przez 14 dni [9].

Opublikowana w listopadzie 2019 r. metaanaliza 37 badań klinicznych obejmujących łącznie 5204 pacjentów z IBS, dotycząca występowania SIBO w zależności od sposobu pomiaru [testy oddechowe z glukozą (GHBT) i laktulozą (LHBT) oraz hodowla aspiratu] w poszczególnych subtypach zespołu jelita nadwrażliwego wykazała, że 36,7% pacjentów z IBS (95% CI: 24,2–44,6) miało pozytywny wynik testu na obecność SIBO. Pacjenci z IBS mieli 2,6 (95% CI: 1,3–6,9) i 8,3 (95% CI: 3,0–5,9) razy większe prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku testu SIBO w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej stosującymi odpowiednio GHBT i hodowlę z aspiratu. U pacjentów z IBS z przewagą biegunki prawdopodobieństwo pozytywnego wyniku GHBT było większe w porównaniu z innymi podtypami. Autorzy metaanalizy rekomendują wodorowy test oddechowy z glukozą, który jest alternatywą dla wykonywanej jedynie w warunkach doświadczalnych hodowli bakteryjnej aspiratu z jelita cienkiego, jako tanią i powszechną metodę diagnostyki SIBO (wodorowy test oddechowy z laktulozą może dawać wyniki fałszywie dodatnie) [11].

### Leczenie zespołu jelita nadwrażliwego

W 2018 r. grupa robocza powołana przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii opracowała nowe rekomendacje stanowiące aktualizację wcześniejszych „Rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w zespole jelita nadwrażliwego” wydanych w 2008 r. Najważniejszą zmianą, wynikającą z wprowadzenia Kryteriów rzymskich IV, jest fakt, że w wieloczynnikowej patogenezie IBS ważną rolę odgrywają zakłócenia interakcji jelitowo-mózgowych, a zasadniczym elementem tych interakcji jest mikrobiota jelitowa, której zaburzenia (dysbioza) bezpośrednio wpływają na pozostałe mechanizmy patogenetyczne IBS. Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita związana z dysbiozą, dietą, stresem oraz czynnikami endogennymi powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej i indukcję zaburzeń funkcji motoryczno-sensorycznych przewodu pokarmowego. U chorych

z IBS stwierdza się jakościowe i ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, co ma istotne implikacje terapeutyczne. Szczególną rolę w patogenezie objawów jelitowych odgrywa SIBO, którego ryzyko wystąpienia u chorych z IBS jest 5-krotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną [12].

Obecnie rozpoznanie czynników biologicznych (dysbioza jelitowa, SIBO) w patogenezie IBS stanowi istotną zmianę paradygmatu tej jednostki chorobowej. Jest to nieco podobne do postępu w poznaniu patogenezy choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy – z czynnika psychologicznego poprzez zakwaszenie do zakażenia *Helicobacter pylori* [13, 14]. W postaciach IBS z dominującą biegunką, mieszaną i niesklasyfikowaną w celu zmniejszenia objawów ogółem, jak również zmniejszenia nasilenia wzdęcia i/lub biegunki z zaleceniem silnym i siłą dowodów wysoką rekomendowana jest 14-dniowa terapia ryfaksymina alfa w dawce 1600 mg/dobę (4 razy 2 tabletki 200 mg). Dopuszczalna jest, z zastrzeżeniem mniejszej skuteczności, dawka 1200 mg/dobę (3 razy 2 tabletki 200 mg). W przypadku pierwszych dwóch nawrotów dolegliwości u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z terapii ryfaksymina alfa, rekomendowana jest reterapia. U leczonych pacjentów stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko nawrotu i trwalszą odpowiedź na terapię, dlatego w przypadku nawrotów objawów ryfaksymina alfa powinna być stosowana cyklicznie w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie [12].

Ostatnie obserwacje opublikowane w grudniu 2019 r. wskazują, że pozytywny wyjściowy wynik wodorowego testu oddechowego (WTO) przewiduje większe prawdopodobieństwo odpowiedzi na ryfaksymina alfa w biegunkowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego. W omawianym badaniu na 93 pacjentów z IBS 62 (66,7%) miało dodatni wyjściowy wynik WTO. Na 2-tygodniowe leczenie ryfaksymina alfa odpowiedziało 48,4% (45/93) pacjentów, 59,7% (37/62) z nich miało dodatni poziom wyjściowy WTO w porównaniu z 25,8% (8/31) z ujemnym WTO ( $p = 0,002$ , OR = 4,3, 95% CI: 1,5–12,7). Pacjenci z dodatnim wyjściowym wynikiem WTO doświadczali znacznie większej poprawy od wartości wyjściowej w 6 z 7 indywidualnych objawów IBS [15].

### Skojarzone leczenie objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej

Częstość występowania uchyłków jelita wzrasta z wiekiem – występują one u ponad połowy osób w wieku 60 lat lub starszych [16], więc codziennie w gabinecie lekarza rodzinnego pojawia się wielu

pacjentów z uchyłkowatością okrężnicy, z których większość nie uskarża się na żadne dolegliwości. U części pacjentów występują łagodne objawy, takie jak ból brzucha, wzdęcie czy zmienny rytm wypróżnień (zaparcia, biegunka), jednak bez markerów zapalenia w badaniach laboratoryjnych. Objawową niepowikłaną chorobę uchyłkową (SUDD) rozpoznaje się u 20–25% pacjentów z uchyłkowatością i jest ona najczęściej występującą przewlekłą postacią tej choroby [16]. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy z 2015 r. opracowany przez grupę ekspertów powołanych przez Polskie Towarzystwo Gastroenterologii i Towarzystwo Chirurgów Polskich wskazuje na potencjalną rolę przewlekłego stanu zapalnego występującego w jelicie w patogenezie tej choroby cywilizacyjnej. Sama uchyłkowatość jest bezobjawową postacią choroby, która nie wymaga leczenia ani monitorowania. Dysbioza bakteryjna i zmiany mikrobioty jelitowej odpowiadają za miejscowy stan zapalny w jelicie o małym nasileniu. Nadmierny rozrost bakterii, spotęgowany przez kałowy zastój wewnątrz uchyłków, prowadzi do translokacji bakterii do okolicznej tkanki tłuszczowej, co w konsekwencji powoduje zwiększenie wrażliwości trzewnej i rozwój objawów. Celami leczenia SUDD są: opanowanie dolegliwości, wyleczenie infekcji, profilaktyka nawrotów i ograniczenie powikłań. Można to osiągnąć, jedynie stosując ryfaksyminę alfa w skojarzeniu z błonnikiem rozpuszczalnym, i takie leczenie jest obecnie rekomendowane. Konsensus polski wskazuje na konieczność prowadzenia cyklicznej terapii ryfaksyminą alfa 7 dni w miesiącu przez 12 miesięcy [16], jednak eksperci na podstawie badań klinicznych zalecają wydłużanie terapii do 24 miesięcy [17]. Badanie włoskie opublikowane w 2019 r., którym kierował prof. Tursi, wskazuje na 8-letni czas cyklicznej terapii ryfaksyminą alfa jako optymalny, gdyż SUDD jest chorobą przewlekłą, która będzie obecna do końca życia pacjenta, a terapia ryfaksyminą alfa okazała się bezpieczna i skutecznie zredukowała powikłania [5]. W najnowszym kompleksowym artykule przeglądowym z marca 2020 r. opublikowanym w „Nature” dotyczącym choroby uchyłkowej rekomendowane jest cykliczne stosowanie ryfaksyminy alfa 7–10 dni w miesiącu w skojarzeniu z błonnikiem rozpuszczalnym [18].

Błonnikiem pokarmowym rekomendowanym przez ekspertów w terapii choroby uchyłkowej jest pozyskiwany z kory modrzewia prebiotyk arabinogalaktan (w Polsce występujący w suplementach diety

Fibraxine w skojarzeniu z laktoferyną, co pozwala na optymalne i komplementarne wykorzystanie właściwości obu substancji) [19]. Każde przyjęte 5 g arabinogalaktanu jest fermentowane przez bakterie do wszystkich trzech niezbędnych krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (SCFA) odżywiających jelito: 1000 mg kwasu propionowego, 950 mg kwasu octowego i 200 mg kwasu masłowego [19]. W chorobie uchyłkowej SCFA wpływają na spulchnienie stolca i ułatwienie jego pasażu, zmniejszenie ciśnienia w świetle przewodu pokarmowego i związanych z nim dolegliwości bólowych, hamują translokację bakteryjną i reakcje zapalne w ścianie zmienionego chorobowo jelita, poprawiają szczelność bariery jelitowej, odżywiają kolonocyty, mają również korzystny wpływ na prawidłową mikrobiotę i przywrócenie eubiozy. Cykliczna terapia skojarzona ryfaksyminą alfa (Xifaxan) z arabinogalaktanem (Fibraxine) powoduje potencjalnie synergistyczny efekt zmniejszający ryzyko zaostrzenia choroby uchyłkowej i wystąpienia jej powikłań [19]. W kwietniu 2020 r. w „Polskim Przeglądzie Chirurgicznym” opublikowano polskie badanie obserwacyjne 281 pacjentów z SUDD (mediana wieku 65 lat). Włączono do niego chorych z wcześniejszymi epizodami nawrotów, którzy byli leczeni terapią skojarzoną (Xifaxan w dawce co najmniej 400 mg 2 razy na dobę przez 7 dni każdego miesiąca cyklicznie oraz ciągła suplementacja Fibraxine – jedna saszetka dziennie). Pacjentów oceniano po 3 i 6 miesiącach od momentu włączenia terapii skojarzonej pod względem redukcji objawów w trzypunktowej skali. Po 6 miesiącach leczenia skojarzonego nastąpiła istotna statystycznie redukcja ciężkości objawów ocenianych łącznie [suma z 8,5 (maks. 15 pkt) do 1,28,  $p < 0,0001$ ] oraz w zakresie każdego z objawów oddzielnie [mediana z 1,7 (maks. 3 pkt) do 0,26,  $p < 0,0001$ ]. Częstotliwość wypróżniania uległa normalizacji w każdej grupie. Ogółem u 31,7% badanych doszło do całkowitego ustąpienia objawów. Autorzy badania wysnuli wniosek, że terapia skojarzona ryfaksyminą alfa (Xifaxan) stosowana cyklicznie z preparatem arabinogalaktanu w połączeniu z laktoferyną (Fibraxine) stosowanym na stałe jest skuteczna w leczeniu SUDD, redukcji jej objawów, normalizacji częstości wypróżnień, zapobieganiu nawrotom, przy bardzo dobrym przestrzeganiu zaleceń terapeutycznych przez pacjentów [20].

### Profilaktyka i leczenie biegunki podróży

W czerwcu 2019 r. zostały opublikowane w „Medycynie Praktycznej” najnowsze wytyczne postępo-

wania w ostrych biegunkach infekcyjnych u dorosłych [21].

Podstawą leczenia łagodnej biegunki podróźnych spowodowanej przez nieinwazyjne drobnoustroje chorobotwórcze jest nawodnienie. W zdecydowanej większości przypadków jej etiologia jest bakteryjna (najczęściej szczep *E. coli*) i można ją skutecznie leczyć antybiotykiem lub chemioterapeutykiem, którego szybkie włączenie skraca czas od wystąpienia objawów do ostatniego nieuformowanego stolca o 1–3 dni. Dawniej lekami z wyboru były fluorochinolony (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), jednak ze względu na narastającą na świecie oporność na nie (szczególnie *Campylobacter*) obecnie zaleca się makrolidy (azytromycyna lub niewchłanialna z przewodu pokarmowego ryfaksymina alfa) [21]. Preferuje się leczenie pojedynczą dawką, które jest równie skuteczne jak leczenie 3-dniowe. Opublikowane w 2017 r. badanie TrEAT TD porównujące azytromycynę (500 mg), lewofloksacynę (500 mg) i ryfaksyminę alfa (1650 mg, w Polsce równoważną dawką jest 8 tabletek 200 mg – 1600 mg) w jednorazowych dawkach w skojarzeniu z loperamidem wykazało ich podobną skuteczność [22]. W leczeniu biegunki związanej z pobytem w Azji Południowo-Wschodniej (Laos, Kambodża, Wietnam) lub Południowej (Indie, Sri Lanka, Malediwy) nie należy stosować fluorochinolonów z uwagi na rozpowszechnioną oporność na te chemioterapeutyki [23]. W „Internie Szczeklika” wydanej przez Medycynę Praktyczną w 2019 r. zaleca się azytromycynę (1 g *p.o.* jednorazowo lub 500 mg raz na dobę przez 3 dni) lub alternatywnie ryfaksyminę alfa (1 tabletkę 200 mg 3 razy na dobę przez 3 dni) [24]. Ryfaksymina alfa nie powinna być stosowana u chorych z biegunką powikłaną gorączką lub z obecnością krwi w stolcu – objawy takie są zwykle wyrazem znacznego zajęcia błony śluzowej jelita przez inwazyjne patogeny jelitowe i ryfaksymina alfa, przy znikomym wchłanianiu w przewodzie pokarmowym, nie będzie skuteczna. Leki zapierające działające objawowo (loperamid) wpływają jedynie na mięśniówkę gładką i nie zmniejszają wysięku ani wydzieliny z gruczołów jelitowych, mogą więc hamować naturalne oczyszczanie jelita z patogenów, przedłużając czas trwania choroby. W związku z tym należy je stosować zawsze w skojarzeniu z lekiem działającym przyczynowo. Część przypadków biegunki podróźnych, szczególnie przebiegających z temperaturą  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , może mieć etiologię wirusową i żaden lek przeciwbakteryjny nie będzie wówczas skuteczny. W łagodnych biegunkach wiru-

sowych objawy powinny ustąpić samoistnie w ciągu 24–72 godzin. Zaleca się jedynie nawadnianie i loperamid w celu zmniejszenia liczby wypróżnień – pierwsza dawka 4 mg, następnie 2 mg po każdym luźnym stolcu do 48 godzin (nie należy przekraczać dawki dobowej 16 mg) [21].

Autorzy wytycznych zwracają szczególną uwagę, że w wielu przypadkach ryfaksymina alfa jest lekiem z wyboru w profilaktyce biegunki u podróżujących, u których należy zminimalizować ryzyko odwodnienia, np. ze względu na choroby towarzyszące (choroby nerek, cukrzyca), podeszły wiek lub z innych powodów (np. krótka podróż w celach biznesowych, wycieczka fakultatywna w trakcie wakacji) [21]. Zalecana dawka to 200 mg 2 razy na dobę przez cały okres krótkoterminowej podróży ( $\leq 14$  dni) [25]. Dorosłemu lub dziecku powyżej 12. roku życia wybierającemu się w tropiki, który zgłasza się po poradę lekarską, należy zaordynować do apteczki podróźnej jedno opakowanie 14 lub 28 tabletek, w zależności od długości wyjazdu. Jeżeli w trakcie profilaktycznego przyjmowania ryfaksyminy alfa wystąpi biegunka, trzeba założyć, że przyczyną jest bakteria inwazyjna, i podać azytromycynę.

### Leczenie poinfekcyjnego zespołu jelita nadwrażliwego

Część osób (nawet 30%), które przechorowały epizod biegunki podróźnych w ciągu 3 miesięcy po powrocie z tropików, może się uskarżać na nawracający ból brzucha występujący przynajmniej jeden dzień w tygodniu podczas defekacji, zmianę wyglądu stolca lub częstości wypróżnień. Wynika to ze zmienionych warunków w świetle jelita po przebyciu ostrej infekcji żołądkowo-jelitowej, czego skutkiem jest dysbioza bakteryjna i przewlekły stan zapalny jelita. Dochodzi do nadmiernego wytwarzania gazów jelitowych, które powodują wzrost ciśnienia wewnątrz światła jelita i dolegliwości z tym związane – wzdęcie, bóle brzucha i dyskomfort. Mamy wtedy do czynienia z poinfekcyjnym zespołem jelita nadwrażliwego (PI-IBS) [25]. Częstość występowania IBS po ostrym zapaleniu żołądkowo-jelitowym jest 7 razy większa niż bez epizodu infekcyjnego. U 8 z 10 pacjentów z PI-IBS występuje też zespół rozrostu bakteryjnego. Przebyta infekcja *Clostridioides difficile* może także powodować PI-IBS u co czwartego pacjenta [12]. Należy wtedy dążyć do przywrócenia stanu eubiozy w jeli-tach. Najnowsze wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (2018) rekomendują w leczeniu IBS 14-dniową terapię ryfaksyminą alfa (zalecenie



silne, siła dowodów wysoka) w dawce 1600 mg (4 razy 400 mg). W razie nawrotów dolegliwości związanych z PI-IBS zaleca się leczenie cykliczne z odstępami między kolejnymi cyklami nie mniejszymi niż 4 tygodnie [12].

### Leczenie drugiego i kolejnych nawrotów zakażenia *Clostridioides difficile*

W 2018 r. zostały opublikowane nowe wspólne wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (IDSA) i Amerykańskiego Towarzystwa Opieki Zdrowotnej (SHEA) dotyczące diagnostyki, profilaktyki i leczenia infekcji *Clostridioides* (dawniej *Clostridium*) *difficile* (CDI). Wskazują one wankomycynę jako lek z wyboru w pierwszym epizodzie zachorowania z alternatywnym zastosowaniem fidaksomycyny. Obecnie użycie metronidazolu jest dopuszczalne jedynie w przypadku niedostępności wankomycyny i fidaksomycyny, w razie łagodnego przebiegu choroby. Ważną nowością w wytycznych jest zastosowanie ryfaksyminy alfa w leczeniu drugiego i kolejnych nawrotów w dawce 400 mg (2 tabletki 200 mg) 3 razy na dobę przez 20 dni bezpośrednio po zakończeniu standardowej 10-dniowej terapii wankomycyną 125 mg 4 razy na dobę [26]. Ma to szczególne znaczenie wobec mocno ograniczonej dostępności preparatów wankomycyny w Polsce w aptekach otwartych, gdyż dostępne na rynku postaci wankomycyny mają kategorię dostępności Lz – lek stosowany wyłącznie w lecznictwie zamkniętym. Wcześniej występowały duże problemy z prowadzeniem przedłużonego leczenia wankomycyną w zmniejszających się dawkach (125 mg 4 razy na dobę przez 10–14 dni, następnie 2 razy na dobę przez 7 dni, następnie raz na dobę przez 7 dni, następnie raz na dobę co 2–3 dni przez 2–8 tygodni) w warunkach ambulatoryjnych. Nowe wytyczne uwzględniające standardową terapię ryfaksymina alfa dostępną we wszystkich aptekach otwartych rozwiązały ten problem. Według opinii ekspertów Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków leczenie standardowe należy zastosować w przypadku co najmniej dwóch nawrotów (czyli trzech epizodów CDI) i dopiero potem zaproponować pacjentowi transplantację mikrobioty jelitowej (przeszczep stolca – FMT) [27].

### Podsumowanie

Ryfaksymina alfa (Xifaxan), będąca pierwszym i na razie jedynym przedstawicielem nowej klasy leków modulujących mikrobiotę – eubiotyków,

ma szerokie zastosowanie w codziennej praktyce lekarza rodzinnego. Praktycznie całkowita niewchłaniania leku, miejscowe działania ograniczone do jelit i ogólnoustrojowe działania niepożądane na poziomie placebo determinują jego skuteczność w leczeniu licznych chorób układu pokarmowego. Również rejestracja od 12. roku życia, powszechna dostępność w lecznictwie otwartym i uwzględnienie w najnowszych wytycznych leczenia częstych chorób cywilizacyjnych, takich jak zespół jelita nadwrażliwego czy choroba uchyłkowa, powodują, że coraz więcej lekarzy pierwszego kontaktu sięga po ryfaksyminę alfa w terapii swoich pacjentów.

### Piśmiennictwo

- Smereka A, Paradowski L. Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. Gastroenterologia Kliniczna 2016; 8: 52-61.
- Frej-Mądrzak M, Jeziorek M, Sarowska J i wsp. Dysbioza oraz zastosowania ryfaksyminy-a w jej leczeniu. Forum Zakażeń 2019; 10: 191-198.
- Pietrzak AM. Rola ryfaksyminy w leczeniu chorób zależnych od zespołu rozrostu bakteryjnego. Forum Zakażeń 2017; 8: 269-279.
- Xifaxan, Charakterystyka produktu leczniczego. <https://pub.rejestrmedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13652>.
- 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.
- Vitali B, Turroni S, Dal Piaz F i wsp. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in *Bifidobacterium infantis* B107. Res Microbiol 2007; 158: 355-362.
- Gillis JC, Brogden RN. Rifaximin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential in conditions mediated by gastrointestinal bacteria. Drugs 1995; 49: 467-484.
- Panasiuk A (red.). Choroby infekcyjne przewodu pokarmowego. PZWL, Warszawa 2018; 25-30.
- Kukla M. Pacjent diabetologiczny z biegunką, wzdęciem, bólem brzucha – niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki czy SIBO (rozrost bakteryjny jelita cienkiego). Terapia Diabetologia 2019; 376: 35-39.
- Kadaj-Lipka R, Rydzewska G. Objawy brzuszne u pacjentów z cukrzycą – przyczyny i diagnostyka. Terapia 2018; 369: 37-39.
- Ghoshal UC, Nehra A, Mathur A i wsp. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome. Gastroenterol Hepatol 2019; doi: 10.1111/jgh.14938 [Epub ahead of print].
- Pietrzak AM, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. Gastroenterology Rev 2018; 13: 167-196.
- Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. Therap Adv Gastroenterol 2020; 13: 1756284819897531.

14. Ghoshal UC, Marshall and Warren Lecture 2019: A paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 35: 712-721.
15. Rezaie A, Heimanson Z, McCallum R, Pimentel M. Lactulose breath testing as a predictor of response to rifaximin in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1886-1893.
16. Pietrzak AM, Bartnik W, Szczepkowski M i wsp. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy. *Gastroenterologia Kliniczna* 2015; 7: 1-19.
17. Pietrzak AM, Dziki A, Banasiewicz T i wsp. Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a retrospective study. *Gastroenterology Rev* 2019; 14: 69-78.
18. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL i wsp. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 20.
19. Banasiewicz T, Dobrowolska A, Szczepkowski M. Czy możemy namnożyć swój własny mikrobiom jelitowy? Rola arabinogalaktanu i laktoferyny (Fibraxine). *Terapia* 2019; 374: 90-96.
20. Pietrzak AM, Banasiewicz T, Skoczylas K i wsp. Terapia skojarzona: rifaksymina- $\alpha$  i arabinogalaktan w połączeniu z laktoferyną skutecznie zapobiegają nawrotom objawowej niepowikłanej choroby uchyłkowej. *Pol Przegl Chir* 2020; 92: 22-28.
21. Riddle MS. Current management of acute diarrheal infections in adults. *Pol Arch Int Med* 2018; 128: 685-692.
22. Riddle MS, Connor P, Fraser J i wsp. Trial Evaluating Ambulatory Therapy of Travelers' Diarrhea (TrEAT TD) Study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 2008-2017.
23. Korzeniewski K. *Medycyna podróży w praktyce lekarskiej*. Travel Medicine 2019.
24. Gajewski P, Szczekliak A. *Interna Szczeklika*. Wyd. 10. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
25. DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC i wsp. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 805-812.
26. Kukla M, Cisek K. Diagnostyka, profilaktyka i leczenie infekcji *Clostridium difficile* według wytycznych Infectious Diseases Society of America (IDSA) i Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) z 2017 roku. *Gastroenterol Klin* 2019; 11: 43-54.
27. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T i wsp. *Zakażenia Clostridioides (Clostridium) difficile: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka*. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2018.

**Adres do korespondencji:**

dr n. med. Jolanta Białkowska-Warzecha  
Klinika Chorób Zakaźnych i Chorób Wątroby  
ul. Kniaziewiczza 1/5  
91-347 Łódź  
e-mail: jolanta.bialkowska-warzecha@umed.lodz.pl