

Monika Krzyżewska, Paweł Maroszek, Beata Mrozikiewicz-Rakowska,
Piotr Nehring, Waldemar Karnafel

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Gastropareza cukrzycowa: czy wiesz, jak ją rozpoznać oraz skutecznie leczyć?

Diabetic gastroparesis: do you know how to recognize and effectively treat?

STRESZCZENIE

Gastropareza stanowi zespół objawów klinicznych wynikających z zaburzeń neurologicznych oraz hormonalnych upośledzających motorykę żołądka. Najczęściej jest wynikiem przewlekłe utrzymujących się zaburzeń gospodarki węglowodanowej, powodując dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, utratę masy ciała, a szczególnie hipoglikemie o niejasnej przyczynie. Stanowi istotny problem diagnostyczny z powodu licznych przyczyn, które należy wykluczyć przed ustaleniem rozpoznania gastroparezy. Prowadzenie leczenia chorego z gastroparezą cukrzycową jest trudnym wyzwaniem i wymaga współdziałania specjalistów z wielu dziedzin medycyny, a także dobrej współpracy pacjenta z lekarzem. Niniejsza publikacja ma na celu przybliżenie złożoności problemu diagnostyki i postępowania terapeutycznego u pacjentów z gastroparezą. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 157–166)

Słowa kluczowe: gastropareza cukrzycowa, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Gastroparesis is a condition characterized with clinical symptoms resulting from neurological and hormonal disturbances leading to failure in normal gastric mo-

tility. Most often these abnormalities are caused by long lasting uncontrolled hyperglycemia. In gastroparesis, symptoms from upper intestinal tract, as well as weight loss and hypoglycemic episodes of unknown origin may occur. Diagnostic problems are usually the consequence of a broad spectrum of symptoms and necessity to exclude other conditions in differential diagnosis. Therapeutic approach in patients with diabetic gastroparesis is a challenge and require cooperation of many specialists, as also a good relation with patient. The aim of this review is to provide a practical guidelines of diagnostic and therapeutic approach in clinical practice. (Diabet. Klin. 2014; 3, 4: 157–166)

Key words: diabetic gastroparesis, diagnosis, treatment

Wstęp

Stany hipoglikemii definiowane zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na rok 2014 jako stężenie glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl (3,9 mmol/l) występują u 70% pacjentów z cukrzycą [1]. Nawracające hipoglikemie, występujące pomimo dobrej edukacji pacjenta i zmniejszenia dawek leków hipoglikemizujących, przy jednoczesnym względnie prawidłowym odsetku hemoglobiny glikowanej, wymagają poszerzenia diagnostyki. W jej ramach należy uwzględnić stosowanie nadmiernych dawek insuliny lub leków doustnych w stosunku do wysiłku i spożytego pokarmu, a także trudną do rozpoznania gastroparezę cukrzycową.

Gastropareza stanowi zespół objawów klinicznych występujący u chorych z cukrzycą, niosący jednak za sobą znaczne trudności diagnostyczne i terapeu-

Adres do korespondencji:

lek. Monika Krzyżewska

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii
Warszawski Uniwersytet Medyczny

e-mail: krzyzewskamonika@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 4, 157–166

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 17.02.2014

Przyjęto do druku: 5.07.2014

tyczne. Objawia się pod postacią zaburzeń czynności mechanicznej żołądka i spowolnienia jego opróżniania [2]. Jako pierwszy opisał ją w 1937 roku Ferroir, który zauważył spowolnienie pracy żołądka u pacjenta z cukrzycą typu 1 [3]. Według różnych źródeł powikłanie to stwierdza się u około 30%, a nawet do 50% chorych z długo trwającą cukrzycą zarówno typu 1, jak i typu 2 przy zastosowaniu scyntygrafii jako metody diagnostycznej [4–6]. Dotychczasowe obserwacje pokazują, że chorzy na cukrzycę typu 1 są 4-krotnie bardziej narażeni na rozwój tego powikłania niż chorzy na cukrzycę typu 2 [7]. Wyraźnie zaznacza się także 4-krotna przewaga płci żeńskiej nad męską [8]. Pierwsze symptomy gastroparezy stwierdzane są zwykle po około 10 latach od rozpoznania cukrzycy [9]. Jest ona schorzeniem wpływającym bardziej na pogorszenie jakości życia pacjenta z cukrzycą niż na jego długość. Wskazuje na to badanie przeprowadzone przez Konga i wsp., którzy wykazali, że wśród pacjentów z gastroparezą cukrzycową nie stwierdza się zwiększonego odsetka zgonów w porównaniu z pacjentami z cukrzycą bez współistniejącej gastroparezy [10].

Kiedy należy myśleć o rozpoznaniu gastroparezy?

Najbardziej typową cechą gastroparezy cukrzycowej, skłaniającą lekarza do uwzględnienia jej w diagnostyce różnicowej, są epizody hipoglikemii o trudnej do wyjaśnienia etiologii. Należy ją rozważać, gdy u chorego pojawiają się epizody ciężkich hipoglikemii w okresie między podaniem insuliny krótko/szybko działającej a posiłkami, które zjada zgodnie z zaleceniami. Chorych tych charakteryzuje spowolnione opróżnianie żołądka oraz szybkie uczucie sytości po posiłku [11]. Często towarzyszą temu wzdęcia, bóle w jamie brzusznej, nudności oraz wymioty. Inne zgłaszane przez chorych objawy to zgaga, dysfagia i czkawka, zaś u chorych z długo trwającą chorobą może dochodzić do znacznej utraty masy ciała wynikającej z zaburzeń wchłaniania składników pokarmowych i zaburzeń wodno-elektrolitowych [7]. Według Parkmana i wsp. występowanie objawów klinicznych u pacjentów z gastroparezą w przebiegu cukrzycy typu 1 dotyczy 5% chorych, zaś w przebiegu cukrzycy typu 2 tylko 1% chorych [12]. Rozpoznanie może utrudniać fakt, że tylko 50% chorych z gastroparezą cukrzycową prezentuje typowe dla niej objawy, takie jak opóźnione opróżnianie żołądka i epizody hipoglikemii [13].

Objawy towarzyszące gastroparezie cukrzycowej mogą występować także w wielu innych jednostkach chorobowych wywodzących się z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dlatego szczególnie uważnie należy ją różnicować z refluksem żołądkowo-przeły-

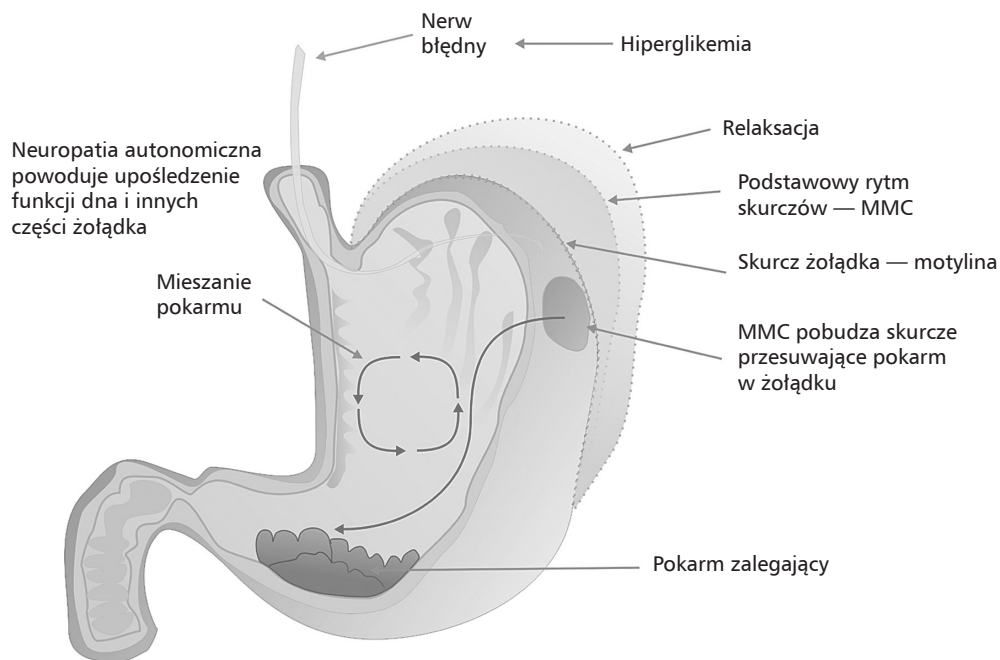
kowym, obecnością wrzodu trawiennego, chorobą nowotworową, w tym szczególnie z rakiem żołądka i nowotworami dróg żółciowych [8].

Dlaczego dochodzi do rozwoju gastroparezy?

Patogeneza zmian prowadzących do rozwoju gastroparezy cukrzycowej z uwagi na jej wieloczynnikowy charakter pozostaje nadal nie w pełni poznana [14]. Wydaje się, że głównym zaburzeniem przyczyniającym się do rozwoju gastroparezy cukrzycowej jest neuropatia, zwłaszcza w zakresie nerwu błędnego [7]. Zaburzenia funkcji żołądka wynikają z dysautonomii zaopatrujących go włókien przywspółczulnych i współczulnych. Fizjologicznie włókna przywspółczulne pobudzają motorykę, zaś współczulne ją hamują. Prawdopodobnie w okresach między posiłkami dochodzi do zwiększenia aktywności migrującego kompleksu motorycznego (MMC, *migrating motor complexes*). Odpowiada on za usuwanie z żołądka zalegających resztek pokarmu. Dzięki jego aktywności w okresach głodzenia resztki pokarmu ulegają przesunięciu w dystalną stronę przewodu pokarmowego. Powstawanie MMC jest stymulowane przez nerw błędny. Większość autorów podkreśla, że w historii naturalnej cukrzycowej neuropatii autonomicznej denerwacji ulegają właśnie włókna przywspółczulne. Dlatego też utrata napięcia nerwu błędnego i przewaga układu sympatycznego są powiązane z dysrhythmją żołądka (zaburzeniem częstości skurczów żołądka). Dodatkowo uwalnianie motyliny pozostaje pod kontrolą nerwu błędnego. Jest ona silnym czynnikiem wywołującym skurcze w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Odpowiada za wzmocnienie i indukcję aktywności MMC III fazy, która ma największe znaczenie dla pasaży pokarmu [7].

To, co wyraźnie wpływa na rozwój neuropatii, to niekontrolowana hiperglikemia, wahania glikemii, hipoglikemia, hiperinsulinemia, zaburzenia sekrecji hormonów przewodu pokarmowego oraz kolonizacja bakterią *Helicobacter pylori*. Wykazano, że hiperglikemia przyczynia się do spowolnienia opróżniania żołądka zarówno u osób zdrowych, jak i chorych na cukrzycę. Stany hiperglikemii wiążą się z występowaniem zmniejszenia częstości skurczów dna żołądka, zmniejszeniem fali perystaltycznej, indukcją nieprawidłowego rytmu oraz desynchronizacją czynności propulsacyjnej żołądka [15].

Ze względu na czas utrzymywania się czynników zakłócających motorykę żołądka można podzielić gastroparezę na postać odwracalną i nieodwracalną. O tej pierwszej mówi się wówczas, gdy po normalizacji glikemii dochodzi do powrotu funkcji motorycznej żołądka. Jeżeli zaś po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych nie dochodzi do powrotu prawidłowego funkcjonowania



Rycina 1. Mechanizmy regulacji skurczów żołądka. MMC (*migrating motor complexes*) — migrujący kompleks motoryczny

perystaltyki żołądka, mowa o postaci nieodwracalnej [16]. Zaleganie pokarmu w żołądku i zwolnione jego opróżnianie po posiłku skutkuje opóźnieniem wchłaniania węglowodanów przy adekwatnej do wyjściowej glikemii i wyliczonego zapotrzebowania (na podstawie oszacowanych ilości wymienników węglowodanowych i wymienników białkowo-tłuszczowych) [17–19]. Mechanizmy regulacji skurczów żołądka przedstawiono schematycznie na rycinie 1.

Za pomocą jakich metod można rozpoznać gastroparezę?

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na wykluczeniu innych przyczyn, których objawy są wspólne dla gastroparezy cukrzycowej i chorób mających podłoże organiczne, czynnościowe czy psychiczne. Najbardziej dostępną metodą diagnostyczną jest badanie radiologiczne górnego odcinka przewodu pokarmowego z podaniem barytu. Jednak najczulszą i najczęściej stosowaną metodą, będącą złotym standardem w diagnostyce gastroparezy, jest ocena pasażu pokarmu w scyntygrafii z zastosowaniem izotopu technetu 99 (^{99}Tc). Opisywane w literaturze inne badania, takie jak ocena zawartości CO_2 w wydychanym powietrzu, nie są wystarczająco swoiste dla gastroparezy cukrzycowej. Mimo że elektrogastrografia wydawała się bardzo obiecującym badaniem w ocenie gastroparezy, ostatecznie nie daje jednak jednoznacznych wyników. Panel badań wykonywanych w diagnostyce gastroparezy przedstawiono w tabeli 1.

Co warunkuje poprawę przebiegu gastroparezy?

Celem leczenia gastroparezy jest złagodzenie objawów, zwiększenie stopnia wchłaniania pokarmów oraz lepsza kontrola glikemii. Jest to o tyle ważne, że hiperglikemia może przyczyniać się do rozwoju gastroparezy, jak i wtórnie do niej sama ulegać nasileniu. Leczenie powinno koncentrować się na edukacji chorego, zastosowaniu odpowiedniej diety cukrzycowej, wsparciu psychicznym, a w razie konieczności wprowadzaniu leków prokinetycznych, stosowanych samodzielnie lub w połączeniu z lekami przeciwwymiotnymi. Przy niepowodzeniu takiej terapii należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej, stymulatora żołądka lub postępowanie chirurgiczne. Najczęściej stosuje się połączenie wyżej wymienionych metod dostosowanych indywidualnie do każdego pacjenta. W postępowaniu terapeutycznym istotne jest również uwzględnienie stopnia zaawansowania choroby. Obecne rekomendacje dotyczące leczenia opierają się na opiniach i doświadczeniach wypracowanych w specjalistycznych klinikach. Schemat możliwości terapeutycznych przedstawiono na rycinie 2.

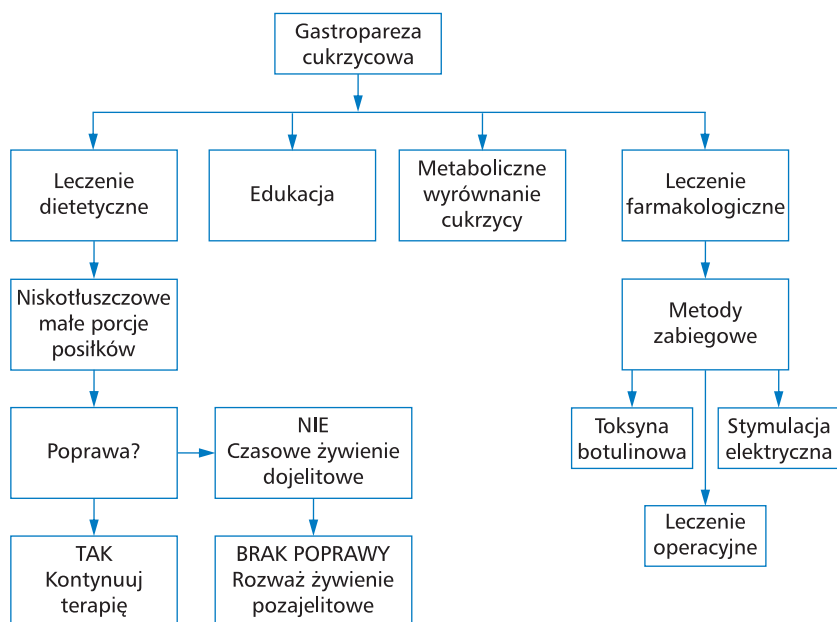
Za najważniejszy element w leczeniu uznaje się osiągnięcie prawidłowej kontroli glikemii. U chorych na cukrzycę typu 1 można zastosować leczenie za pomocą pomp insulinowych. Najczęściej jednak z przyczyn ekonomicznych modyfikuje się dotychczasowy sposób insulinoterapii. W przypadku chorych na cukrzycę typu 2, jeżeli dotyczy to okresu skuteczności działania leków

Tabela 1. Metody diagnostyczne stosowane w diagnostyce gastroparezy cukrzycowej

Metoda diagnostyczna	Objawy sugerujące gastroparezę	Opis badania
Badanie RTG z podaniem barytu	Poszerzenie żołądka, leniwa perystaltyka	Metoda inwazyjna wykorzystująca baryt do oceny morfologii i motoryki przewodu pokarmowego [15]
Badanie USG i techniki dopplerowskie	Ocena zmian w odcinku antralnym żołądka po spożyciu posiłków płynnych, co koreluje z szybkością opróżniania żołądka	Metoda mniej inwazyjna dla pacjenta niż badanie RTG przy lepszej ocenie morfologii
Ultrasonografia trójwymiarowa		Dostarcza więcej informacji na temat funkcji żołądka niż tradycyjne badanie dwuwymiarowe, jednak jest to metoda czasochłonna, wymagająca doświadczenia oraz stosunkowo drogiego sprzętu [12]
Scyntygrafia radioizotopowa	Opóźnione opróżnianie żołądka, brak różnicy w opróżnianiu między pokarmami stałymi a płynnymi	„Złoty standard” w rozpoznawaniu gastroparezy. Polega na mierzeniu szybkości opróżniania żołądka z posiłku wzbogaconego w izotop technetu 99 [15]. Skład oraz kaloryczność posiłku są wystandaryzowane. Wydłużenie czasu opróżniania żołądka o 10% ponad 4-godziną normę w przypadku mężczyzn uznaje się za wynik pozytywny, w przypadku kobiet wydłużenie tego czasu musi przekroczyć 20% [26]
Testy wydechowe	Ocena zawartości w powietrzu wydychanym znakowanego CO ₂ koreluje z szybkością opróżniania żołądkowego	Stosowany dla celów szybkiej diagnostyki. Polega na wzbogaceniu pokarmów izotopem węgla C13 i pomiaru czasu jego wydalania w cząsteczce tlenu węgla [15]. Specyficzność testu oddechowego wynosi 80%, a czułość 86%, dorównując tym samym scyntygrafii. Badanie to nie jest jednak swoiste u chorych z jednoczesną chorobą płuc, trzustki, wątroby oraz zespołem krótkiego jelita, a także w przypadku bardzo nasilonej gastroparezy [26]
Manometria	Zmniejszenie aktywności skurczowej żołądka, paradoksalny, przedłużony skurcz zwieracza odźwiernika	W badaniu ocenia się częstotliwość oraz amplitudę skurczów żołądka na czczo, po posiłku oraz po podaniu leków prokinetycznych. Charakterystyczną dla gastroparezy zmianą jest brak prawidłowej perystaltyki między posiłkami, zmniejszona siła skurczów po posiłku, a w rzadkich przypadkach nawet brak czynności skurczowej żołądka i dwunastnicy [33]
Elektrogastrografia	Zaburzenia czynności mioelektrycznej	Służy ocenie aktywności motorycznej przewodu pokarmowego i pozwala na jednoczesne rozróżnienie neuropatii od miopatii [15]
Endoskopia kapsułkowa	Zmiany w pH z kwaśnego pH żołądka na zasadowe pH dwunastnicy	Określa opróżnianie żołądka za pomocą zmian w pH z kwaśnego pH żołądka na zasadowe pH dwunastnicy. Czułość tego badania ocenia się na 87%, swoistość na 92%. Pomiar ciśnienia dostarcza dodatkowo informacji o funkcjach motorycznych żołądka, jak również jelita cienkiego i grubego [12]

przeciwcukrzycowych, modyfikuje się dotychczasową ich dawkę oraz stosuje odpowiednią dietę [14]. Jednakże w zaawansowanej postaci gastroparezy opóźnienie w czasie wchłaniania pokarmów prowadzi do zaburzenia wchłaniania leków doustnych. Powoduje to konieczność rozpoczęcia insulinoterapii. Opóźnione opróżnianie żołądka wpływa na przesunięcie w czasie szczytu wchłaniania pokarmów w jelitach i późniejszy

poposiłkowy szczyt glikemii. Z kolei zaś szczyt działania analogów szybko działających występuje za wcześnie, w okresie, gdy jeszcze nie doszło do wzrostu glikemii poposiłkowej. Początkowo skutkiem tego jest występująca hipoglikemia z następującą hiperglikemią. Rozwiązaniem takiej sytuacji jest stosowanie krótko działającej insuliny ludzkiej. Jej zaletą w tej sytuacji jest opóźnione wchłanianie insuliny z depot tkankowych, dzięki czemu



Rycina 2. Schemat możliwości terapeutycznych w gastroparezie cukrzycowej

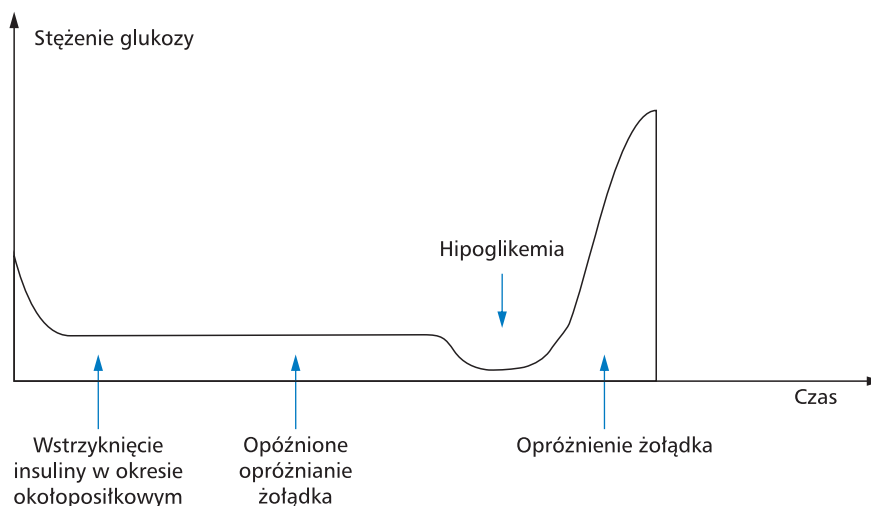
uzyskuje się niższy i bardziej płaski przebieg krzywej działania oraz długo utrzymujący się (6–8 godzin) efekt hipoglikemizujący. Takie postępowanie umożliwia poprawę wyrównania glikemii poposiłkowej [20]. Innymi słowy, by przeciwdziałać występowaniu hipoglikemii u osób z gastroparezą, poleca się dostosowanie czasu podawania iniekcji insuliny krótko działającej do momentu maksymalnego wchłaniania przyjętego pokarmu. Insulina krótko działająca powinna być podawana na około 35–40 minut przed przyjęciem pokarmu. Zaleca się szczególną ostrożność podczas ustalania warunków terapii, zwłaszcza u pacjentów stosujących szybko działające analogi insulinowe. Przy ciężkiej postaci gastroparezy trudno ustalić właściwy schemat leczenia insuliną. Należy pamiętać, że stosowanie szybko działających analogów insuliny, nawet jeśli chory zdecydował się na dietę półpłynną, niesie za sobą ryzyko epizodów hipoglikemii. Na rycinie 3 przedstawiono schemat ilustrujący mechanizm występowania hipoglikemii u chorych z gastroparezą.

Jaką dietę zalecić choremu?

Zaleca się stosowanie diety opartej na spożywaniu w ciągu dnia 4–6 posiłków o małej objętości [15]. Posiłki należy spożywać powoli przez około 30 minut, przeżuwać każdą porcję dokładnie. Po jedzeniu nie powinno się kłaść nawet przez 1–2 godziny [21]. Posiłki powinny zawierać małą ilość tłuszczu i błonnika, ponieważ takie składniki dodatkowo wpływają na spowolnienie opróżniania żołądka. Wskazane jest

także unikanie alkoholu i tytoniu. Jeśli u pacjenta w żołądku pokarm nie ulega strawieniu i dochodzi do wytworzenia się bezoaru, należy unikać takich pokarmów, które są bogate we włókna pokarmowe, na przykład pomarańcze, jagody, rośliny strączkowe czy orzechy kokosowe. Przeciwwskazane jest także żucie gumy, które powoduje połknięcie pustego powietrza, czy spożywanie gazowanych napojów uwalniających dwutlenek węgla, co prowadzi do rozdęcia żołądka [22]. Należy też unikać pokarmów obniżających ciśnienie dolnego zwieracza przełyku, takich jak mięta, czekolada, pieprz czy kofeina [21]. Chorym z zaawansowaną postacią gastroparezy cukrzycowej zaleca się podawanie pokarmów półpłynnych lub w formie płynnej [8], posiłki stałe najlepiej spożywać rano, a pozostałe mieszać z wodą, sokiem lub bulionem. Ważne jest również uzupełnianie niedoboru witamin oraz mikroelementów (wapń, żelazo, witamina B12, witamina D) [21]. W wyjątkowych przypadkach zaleca się stosowanie wysokoenergetycznych preparatów odżywczych w formie płynnej. Zawierają one niezbędne składniki odżywcze w odpowiednich proporcjach (białko, tłuszcze i węglowodany oraz witaminy i minerały).

Chorzy z ciężką postacią gastroparezy wymagają żywienia dojelitowego lub pozajelitowego. Wskazaniem do wdrożenia żywienia dojelitowego jest istotne niedożywienie definiowane jako utrata ponad 10% masy ciała w ciągu 6 miesięcy, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej, a także częste hospitalizacje wynikające z zaostrzeń objawów gastroparezy.



Rycina 3. Mechanizm występowania hipoglikemii u chorych z gastroparą

Zastosowanie żywienia pozajelitowego rzadko jest konieczne w leczeniu pacjentów z gastroparą i powinno być zarezerwowane tylko dla osób z zaburzeniami perystaltyki jelit, uporczywymi nudnościami połączonymi z wymiotami, a z trudnościami w utrzymaniu prawidłowej masy ciała, które są konsekwencją zaburzeń wchłaniania jelitowego. W przypadku żywienia pozajelitowego, w celu zapobieżenia jatrogennym zaburzeniom metabolicznym (hiperglikemia, biegunka osmotyczna), konieczna jest ścisła ocena kliniczna chorego i monitorowanie parametrów laboratoryjnych [23, 24].

Jakie są możliwości leczenia farmakologicznego?

Leczenie farmakologiczne ma na celu przede wszystkim złagodzenie objawów (leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe), przyspieszenie opróżniania żołądka, leczenie zaburzeń wodno-elektrolitowych i zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wybór grupy leków zależy od objawów występujących u chorego, chorób współistniejących, stosowanych dotychczas leków oraz potencjalnych działań niepożądanych. Należy również pamiętać o indywidualnej tolerancji stosowanych leków.

Leki prokinetyczne

Najczęściej w celu opanowania objawów gastroparezy cukrzycowej stosuje się leki prokinetyczne. Działają one agonistycznie w stosunku do receptora motylinowego i zwiększają kurczliwość mięśniówki żołądka, co przyspiesza jego opróżnianie. Działają one również antagonistycznie na receptor dopaminowy, co skutkuje efektem przeciwwymiotnym. Agonizm w stosunku do

receptora serotoninowego (5-HT₄) powoduje uwolnienie acetylocholino i kurczenie mięśniówki gładkiej, natomiast antagonizm w stosunku do receptora serotoninowego (5-HT₃) wpływa na efekt przeciwwymiotny [8, 25]. Do leków prokinetycznych zaliczają się między innymi erytromycyna, metoklopramid, domperidon oraz cisaprid. W 28 przeprowadzonych badaniach klinicznych łącznie u 1016 chorych z gastroparą po leczeniu domperidonem stwierdzono zmniejszenie dolegliwości u 64%, a przyspieszenie opróżniania żołądka u 60% pacjentów, zaobserwowano także zmniejszenie się częstości hospitalizacji spowodowanych chorobą u 67% pacjentów [9].

Erytromycynę uznaje się za lek pierwszego wyboru w leczeniu gastroparezy cukrzycowej [27]. Jest antybiotykiem z grupy makrolidów o właściwościach agonistycznych w stosunku do receptora motylinowego. Wpływa stymulująco na częstość i amplitudę skurczów żołądka oraz przyspiesza jego opróżnianie, skutecznie łagodząc objawy gastroparezy [14]. Jako jeden z najsilniejszych leków prokinetycznych jest stosowana przede wszystkim w leczeniu ciężkiej postaci tej choroby [28]. Większą skuteczność terapii erytromycyny wykazano przy podaniu drogą dożylną niż doustną, jednak długotrwałe stosowanie leku doprowadza do ujawnienia się działań niepożądanych, takich jak osłabienie wrażliwości receptorów motylinowych na działanie erytromycyny (tzw. „down regulation”) i wydłużenia odcinka QT zwiększającego ryzyko nagłego zgonu sercowego. Ponadto działanie przeciwbakteryjne stwarza ryzyko rozwoju antybiotykooporności. Stosowanie tego leku może też wpływać na wystąpienie nudności, wymiotów oraz bólów w jamie brzusznej. Przeciwwskazane jest łączenie go z cisapridem ze względu na możliwość

wywołania ciężkich zaburzeń rytmu serca. Poza erytromycyną nie wykazano skuteczności innych agonistów receptora motylinowego w cukrzycowej gastroparezie [16, 29].

Cisaprid wpływa na zwiększenie wydzielania acetylocholino w splotach śródściennych przewodu pokarmowego, stymuluje receptory serotoninowe 5-HT₄, przyspiesza perystaltykę żołądka. Wydłuża odcinek QT, dlatego może powodować ciężkie, komorowe zaburzenia rytmu, szczególnie u osób z istniejącymi chorobami serca [16].

Metoklopramid jest jednym z najstarszych leków propulsywnych, wykazującym antagonistyczne działanie na centralne i obwodowe receptory dopaminowe D₂. Zwiększa kurczliwość i poprawia koordynację skurczów pomiędzy trzonem żołądka i dwunastnicy, zaś zmniejsza relaksację mięśniówki dna żołądka. W efekcie poprawia szybkość opróżniania żołądka [16]. W postaci doustnej stosowany jest w leczeniu zamkniętym, zaś postać doustna przeznaczona jest do leczenia ambulatoryjnego. W postaci roztworów lub podskórnie stosowany jest w przypadku chorych nietolerujących jego doustnej podaży [30]. Według badań Parkmana pewną alternatywę dla leczenia metoklopramidem stanowi jego postać donosowa, która daje lepszą kontrolę objawów niż postać doustna [31]. Metoklopramid wykazuje dodatkowo efekt antydopaminowy, dlatego też przy długotrwałym stosowaniu może dochodzić do wystąpienia późnych dyskinez (u 1% chorych) [14]. Innym ważnym działaniem niepożądanym jest ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii, zwykle między 3. a 14. dniem kuracji, dotyczącej około 7% pacjentów [30]. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji Leków z lipca 2013 roku metoklopramid, ze względu na możliwe ciężkie neurologiczne działania niepożądane, powinien być dopuszczony jedynie do krótkotrwałego stosowania (do 5 dni), dodatkowo zalecana maksymalna dawka dla dorosłych powinna zostać ograniczona, a leki o większej mocy, to jest o stężeniu > 1 mg/ml, powinny zostać wycofane z obrotu.

Domperidon jest nowym antagonistą receptorów D₂, posiadającym podobny do metoklopramidu efekt antydopaminowy, przeciwwymiotny oraz prokinetyczny, jednak bez wpływu na układ serotoninergiczny. Domperidon w odróżnieniu od metoklopramidu nie przechodzi przez barierę krew–mózg [29]. Ponadto udowodniono jego większą skuteczność niż cizaprydu w cukrzycy typu 1 u dzieci, gdzie nie tylko przyspiesza opróżnianie żołądka, ale także sprzyja poprawie objawów dyspeptycznych i lepszej kontroli metabolicznej [32]. Jego głównym działaniem niepożądanym jest

zwiększone ryzyko wystąpienia hiperprolaktynemii stwierdzane u 5% chorych stosujących ten lek [16]. W tabeli 2 przedstawiono mechanizm i możliwe działania niepożądane leków prokinetycznych stosowanych w leczeniu gastroparezy.

Leki przeciwwymiotne

Leki przeciwwymiotne stosowane w przebiegu gastroparezy cukrzycowej mają duże znaczenie w łagodzeniu objawów choroby, nie wpływają jednak na szybkość opróżniania żołądka, a nawet, o czym należy pamiętać, mogą spowalniać jego opróżnianie.

Do najszerzej stosowanych leków należy fenotiazyna działająca jako antagonist receptorów zarówno dopaminowych, jak i cholinergicznych (może powodować senność, suchość w jamie ustnej, zaparcia) [33]. Ponadto zastosowanie znajdują leki z grupy antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ (ondansetron, tropisetron, granisetron — które mogą sprzyjać bólowi, zawrotom głowy i zaparciom) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (podczas stosowania amitriptyliny i nortryptyliny u pacjentów może dojść do występowania hipotonii ortostatycznej, suchości jamy ustnej, częstszych zaparć i senności) [14].

Antagoniści receptora serotoninowego 3 (5-HT₃) — ondansetron, granisetron, tropisetron — są skuteczni w leczeniu nudności i wymiotów w przebiegu chemioterapii, ale ich rola nie została dobrze potwierdzona u pacjentów z gastroparezą cukrzycową [34]. W analizie 24 chorych na cukrzycę z występującymi nudnościami i wymiotami niereagujących na leki prokinetyczne zaobserwowano, że 88% z nich doświadczyło redukcji objawów po wprowadzeniu trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych [25]. Mimo to jednak brak nadal dostatecznych badań naukowych oceniających skuteczność tej grupy leków wśród pacjentów z gastroparezą cukrzycową. Podsumowanie leków o działaniu przeciwwymiotnym przedstawiono w tabeli 3.

Do innej grupy leków o działaniu przeciwwymiotnym należą antagoniści receptora histaminowego H₁ (dimenhydrinat), antagoniści receptorów muskarynowych (skopolamina), antagoniści receptora NK1 (aprepitant), kanabinoidy (dronabinol), glikokortykosteroidy (prednizon), a także benzodiazepiny (lorazepam) [14]. Stosowanie leków przeciwwymiotnych znajduje swoje uzasadnienie w sytuacji, gdy wyżej omówione leki prokinetyczne nie powodują redukcji wszystkich objawów choroby albo zachodzi potrzeba zniwelowania działań niepożądanych leków prokinetycznych, które są zbyt uciążliwe dla pacjenta. W praktyce klinicznej bardzo często łączy się te dwie grupy leków. Rozważając włączenie leków przeciwwymiotnych, należy uwzględnić także

Tabela 2. Mechanizm i możliwe działanie niepożądane leków prokinetycznych stosowanych w leczeniu gastroparezy; modyfikacja własna na podstawie [29, 40, 42]

Dawkowanie	Sposób podania [34]	Mechanizm działania	Działania niepożądane
Erytromycyna			
50–250 mg (3 × na dobę) przed posiłkiem i przed snem, nie więcej niż 250 mg na dobę [12]	Dożylnie Doustnie	Agonista receptorów motylinowych Blokowanie biosyntezy białka przez odwracalne łącznie się z pojedynczą 30S rybosomu	Nudności, wymioty, ból brzucha, szybki rozwój tolerancji UWAGI: nie wolno stosować łącznie z cizaprydem
Metoklopramid			
10 mg (3 × dziennie) 30 min przed każdym posiłkiem i przed snem przez do 5 dni [9]	Dożylnie Podskórnie Domięśniowo Doustnie	Antagonista receptora D ₂ Agonista 5-HT ₄ Antagonista 5-HT ₃	Hiperprolaktynemia, dyskinezy, objawy parkinsonizmu UWAGI: Podczas stosowania leku nie należy spożywać alkoholu ani prowadzić pojazdów mechanicznych
Cizaprid			
5–10 mg 15 min przed posiłkiem lub 15 min przed snem	Doustnie	Agonista receptora 5-HT ₄	Wydłużenie odstępu QT mogące prowadzić do zaburzeń rytmu serca UWAGI: Lek działa na izoenzym P 450 CYP3A4
Domperidon			
10 mg przed posiłkiem i przed snem	Doustnie	Antagonista receptora D ₂	Hiperprolaktynemia

Tabela 3. Przykładowe dawki leków stosowanych w leczeniu przeciwwymiotnym; w leczeniu gastroparezy dawki należy ustalać indywidualnie z powodu braku jednoznacznych wytycznych co do dawkowania w tej grupie pacjentów; modyfikacja własna na podstawie [29, 40]

Lek przeciwwymiotny	Mechanizm działania	Działania niepożądane
Fenotiazyna (chlorpromazyna) Doustnie, doodbytniczo, pozajelitowo Dawkowanie: 10–25 mg co 4–6 h	Antagonista receptorów dopaminowych i cholinergicznym	Senność, suchość w jamie ustnej, zaparcia
Ondasentron 4 lub 8 mg p.o. 2 mg/ml i.v. Tropisentron 5 mg/5 ml i.v. (1 amp. 5 ml)	Antagonistów receptora serotoninowego 5-HT ₃	Bóle, zawroty głowy i zaparcia Przeciwwskazania: głębokie niedociśnienie tętnicze, nie stosować jednocześnie z apomorfiną
Amitryptylina Nortryptylina Dawkowanie: 50–100 mg/dobę, podawane na noc jako pojedyncza dawka. Dawki zwiększa się stopniowo do uzyskania skuteczności Maksymalna dawka stosowana w leczeniu ambulatoryjnym wynosi 200 mg/dobę	Hamowanie zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny	Hipotonia ortostatyczna, suchość jamy ustnej, częstsze zaparcia i senność Przeciwwskazania: ostry zawał serca, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego, zaburzenia rytmu serca, dławica piersiowa; pobudzenie maniakalne; ciężka niewydolność wątroby; porfiria

ryzyko możliwych działań niepożądanych, interakcji z innymi lekami oraz ich koszt.

Leki przeciwbólowe

Leczenie bólu stanowi wyzwanie z uwagi na brak znajomości patofizjologii przyczyn bólu u pacjentów z gastroparezą. Często stosuje się trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, gabapentynę i pregabalinę. Należy jednak unikać stosowania opiatów; jedynie w ostateczności można rozważyć zastosowanie słabych opiatów, takich jak tramadol [15].

Inne leki

U pacjentów z gastroparezą konieczne może być zastosowanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego ze względu na zwiększone ryzyko choroby refluksowej (inhibitory receptora H_2 , inhibitory pompy protonowej, leki zobojętniające). W leczeniu gastroparezy stosuje się także leki o innych mechanizmach działania, takie jak: analogi greliny (które przyspieszają opróżnianie żołądka), gabapentyna (szczególnie polecana u chorych, u których głównym objawem choroby jest silny ból brzucha) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne [27]. W próbach klinicznych stosowane są preparaty greliny, która cechowała się większą skutecznością w stosunku do podawanych leków. Grelina jest naturalnym ludzkim hormonem, który przekazuje do ośrodkowego układu nerwowego informacje o obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym, syntetyzowana w komórkach endokrynych żołądka i wykazująca działanie aktywujące receptor GHSR-1a, tym samym przyspieszając opróżnianie żołądka [35]. W badaniach przeprowadzonych przez Wo i wsp. wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania nudności i wymiotów wśród pacjentów z gastroparezą cukrzycową podczas stosowania agonisty receptorów greliny znanych pod taką nazwą jak TZP 101 (ulimorelin) i jego doustnego odpowiednika TZP 102. Pomimo obiecujących wyników i stosunkowo niewielu obserwowanych działań niepożądanych ulimorelin znajduje się nadal na etapie badań klinicznych [16].

Jakie są nefarmakologiczne metody łagodzenia objawów gastroparezy?

Objawy choroby są często nasilane przez współistniejącą depresję, problemy rodzinne i zawodowe. Również objawy gastroparezy, ich uciążliwość i przewlekłość mogą prowadzić u chorego do poczucia wyobcowania, nie tylko obniżając jego nastrój, ale nawet wywołując objawy depresji [25]. Leczenie chorych z gastroparezą wymaga od lekarza podejścia empatycznego i umiejętności rozpoznania objawów depresji. Zdolność chorego do rozróżniania objawów choroby podstawowej i pogłębiającej je depresji ma duże znaczenie

w postępowaniu terapeutycznym. Często dochodzi do konieczności współdziałania zespołu złożonego zarówno z lekarza, psychologa, rehabilitanta (stosującego techniki relaksacyjne, hipnozę, biofeedback), jak również rodziny i przyjaciół w leczeniu chorego [25].

Co robić, gdy leczenie zachowawcze nie jest wystarczająco skuteczne?

W przypadku braku skuteczności wcześniejszych nieinwazyjnych metod, a także w przypadku pacjentów o bardzo ciężkim przebiegu choroby sięga się po chirurgiczne metody leczenia. Nie jest to powszechnie stosowane postępowanie, dlatego też pacjentów należy kierować do specjalistycznych ośrodków mających doświadczenie w tego typu operacjach. Najczęściej wykonuje się zabiegi z wytworzeniem przetoki żołądkowej, która znosi uczucie nudności, wymiotów, bólu, wzdęć oraz wpływa na poprawę bilansu wodno-elektrolitowego i kontrolę glikemii. Ostatecznym rozwiązaniem jest usunięcie części lub całego żołądka oraz jego rekonstrukcja [23]. Opisywano także przypadek pacjenta, u którego wykonano transplantację trzustki w celu złagodzenia objawów gastroparezy [14]. Na etapie badań klinicznych są również prace oceniające skuteczność wstrzyknięć toksyny botulinowej w odźwiernik oraz wszczepianie rozrusznika pobudzającego motorykę pracy żołądka, którego skuteczność w leczeniu gastroparezy według najnowszych doniesień szacuje się na 70% [26, 36, 37]. Wyniki niektórych badań sugerują także skuteczność akupunktury i akupresury, co jednak nie zostało ostatecznie potwierdzone [26, 38, 39].

Wnioski

Gastropareza cukrzycowa stanowi zespół objawów klinicznych wynikający z zaburzeń unerwienia autonomicznego odpowiadającego za motorykę żołądka. Manifestuje się pod postacią niespecyficznego objawów ze strony przewodu pokarmowego (wzdęcia, bóle brzucha, wymioty, nudności, utrata masy ciała, wtórne zaparcia, biegunki) oraz nawracających hipoglikemii. Główną przyczyną gastroparezy jest cukrzyca, dlatego też podstawą zapobiegania i leczenia przyczynowego jest prawidłowa kontrola glikemii uzyskiwana poprzez stosowanie się do zaleceń dietetycznych, ćwiczenia fizyczne oraz optymalne leczenie farmakologiczne. Typową cechą hipoglikemii związanych z gastroparezą jest ich występowanie w krótkim czasie po podaniu insuliny krótko działającej, z następującą opóźnioną hiperglikemią.

Obecnie coraz częściej poza standardowymi metodami leczenia wykorzystuje się też nowoczesne rozwiązania terapeutyczne, takie jak neurostimulacja żołądka czy wstrzyknięcia toksyny botulinowej oraz

nadal kontrowersyjną akupunkturę. Ciągły postęp w rozwoju metod farmakologicznych i zabiegowych oraz poszukiwanie nowych rozwiązań terapeutycznych sprawia, że obecnie pacjent ma szerokie możliwości wyboru metod leczniczych w celu skutecznego spowolnienia rozwoju i łagodzenia objawów gastroparezy.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Cryer P.E. Current concepts: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2272–2279.
- Parkman H.P., Hasler W.L., Fisher R.S. American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1589–1591.
- Ferroir J. The diabetic stomach. Thesis in medicine. Paris, France 1937.
- Meier M., Linke R., Tatsch K., Standl E., Schnell O. An advanced approach for the assessment of gastric motor function in long-term type 1 diabetes mellitus with and without autonomic neuropathy. *Clin. Auton. Res.* 2002; 12: 197–202.
- Iber F.L., Parveen S., Vandrunen M. i wsp. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 45–50.
- Horowitz M., Harding P.E., Maddox A.F. i wsp. Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 151–159.
- Choung R.S., Locke R., Cathy D. i wsp. Risk of Gastroparesis in Subjects with Type 1 and 2 Diabetes in the General Population. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 82–88.
- Patric A., Epstein O. Review article: gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 724–740.
- Aljarallah B.M. Management of Diabetic Gastroparesis. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 97–104.
- Kong M.F., Horowitz M., Jones K.L., Wishart J.M., Harding P.E. Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1999; 22: 503–507.
- Hasler W.L. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 8: 438–453.
- Parkman H.P., Camilleri M., Farrugia G. i wsp. Gastroparesis and Functional Dyspepsia: Excerpts from the AGA/ANMS Meeting. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 113–133.
- Ziegler D., Schadewaldt P., Pour Mirza A. i wsp. [13C]octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996; 39: 823–830.
- Ma J., Rayner C.K., Jones K.L. i wsp. Diabetic gastroparesis: diagnosis and management. *Drugs* 2009; 69: 971–986.
- Kashyap P., Farrugia G. Diabetic Gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716–1726.
- Wo J.M., Ejskjaer N., Hellström P.M. i wsp. Randomised clinical trial: ghrelin agonist TZP-101 relieves gastroparesis associated with severe nausea and vomiting-randomised clinical study subset data. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 679–688.
- O'Donovan D.G., Doran S., Feinle-Bisset C. i wsp. effect of variations in small intestinal glucose delivery on plasma glucose, insulin, and incretin hormones in healthy subjects and type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 3431–3435.
- Chaikomin R., Doran S., Jones K.L. i wsp. Initially more rapid small intestinal glucose delivery increases plasma insulin, GIP, and GLP-1 but does not improve overall glycemia in healthy subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 289: 504–507.
- Olaussen E.A., Alpsten M., Larsson A., Mattsson H., Andersson H., Attvall S. Small particle size of a solid meal increases gastric emptying and late postprandial glycaemic response in diabetic subject with gastroparesis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 80: 231–237.
- Sieradzki J. Neuropatia przewodów pokarmowych a rodzaj insuliny. *Diabet. Prakt.* 2010; 11: 35–38.
- Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012; 5: 329–335.
- Camilleri M., Parkman H.P., Shafi M.A. i wsp. Clinical Guideline: Management of Gastroparesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 18–38.
- Gumaste V., Baum J. Treatment of Gastroparesis: An Update. *Digestion* 2008; 78: 173–179.
- Sadiya A. Nutritional therapy for the management of diabetic gastroparesis: clinical review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2012; 5: 329–335.
- Abell T.L., Bernstein R.K., Cutts T. i wsp. Treatment of gastroparesis: a multidisciplinary clinical review. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006; 18: 263–283.
- Aljarallah B.M. Management of Diabetic Gastroparesis. *Saudi Journal of Gastroenterology* 2011; 17: 97–104.
- Ducrotté P., Gourcerol G. Gastroparesis: Pathophysiology and management. *Presse Med.* 2012; 41: 721–729.
- Janssens J., Peeters T.L., Vantrappen G. i wsp. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1028–1031.
- Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics.* The McGraw-Hill Companies 2006: 1045–1072.
- Lee A., Kuo B. Metoclopramide in the treatment of diabetic gastroparesis. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.* 2010; 5: 653–662.
- Parkman H.P., Carlson M.R., Gonyer D. Metoclopramide nasal spray is effective in symptoms of gastroparesis in diabetics compared to conventional oral tablet. *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26: 521–528.
- Franzese A., Borrelli O., Corrado G. i wsp. Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16: 951–957.
- Waseem S., Moshiree B., Draganov P.V. Gastroparesis: Current diagnostic challenges and management considerations. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15: 25–37.
- Rayner C.K., Horowitz M. New management approaches for gastroparesis. *Nat. Clin. Pract. Gastroent. Hepatol.* 2005; 2: 454–462.
- Alam U., Asghar O., Malik R.A. Diabetic gastroparesis: Therapeutic options. *Diabetes Ther.* 2010; 1: 32–43.
- Desantis E.R.H., Huang S. Botulinum toxin type A for treatment of refractory gastroparesis. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2007; 64: 2237–2240.
- Jayanthi N., Dexter S., Sarella A. Gastric electrical stimulation for treatment of clinically severe gastroparesis. *J. Minim. Access Surg.* 2013; 9: 163–167.
- Wang C.P., Kao C.H., Chen W.K. i wsp. A Single-Blinded, Randomized Pilot Study Evaluating Effects of Electroacupuncture in Diabetic Patients with Symptoms Suggestive of Gastroparesis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2008; 14: 833–839.
- Yang M., Li X., Li Z. i wsp. Meta-analysis of acupuncture for relieving non-organic dyspeptic symptoms suggestive of diabetic gastroparesis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2013; 13: 311.
- Mészáros J., Kostowski W., Herman Z. *Farmakologia.* PZWŁ, Warszawa 2010: 685–688.
- Skyler J.S. (red.). *Atlas of Type 2 Diabetes.* Current Medicine Group 2009: 146.
- Boulton A.J., Ward J.D., Said G. i wsp. *Diabetic Neuropathy.* Aventis Pharma 2001: 113–114.