

Witold Bartnik, Anna Pietrzak

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Bakteryjna flora jelitowa i leczenie jej zaburzeń. Sprawozdanie z konferencji „Odkryj to, co niewidzialne”

Intestinal bacterial flora and treatment of its disorders.
Conference’ report “Discover the invisible”

STRESZCZENIE

Warszawska konferencja pod hasłem „Odkryj to, co niewidzialne” dostarczyła dowodów na związek długotrwałego leczenia inhibitorami pompy protonowej z florą bakteryjną jelit. Zaburzenia tej flory, obserwowane w zespole rozrostu bakteryjnego, powinny być leczone niewchłanianym antybiotykiem, jakim jest rifaksymina. Do leczenia rifaksyminą kwalifikują się także chorzy z

zespołem jelita drażliwego przebiegającym ze wzdęciami brzucha. Stanowisko takie wyrażają zgodnie autorzy polskich, niemieckich i amerykańskich wytycznych.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 3, 85–87

Słowa kluczowe: mikrobiota jelitowa, zespół rozrostu bakteryjnej flory jelita cienkiego, inhibitory pompy protonowej, rifaksymina, zespół jelita drażliwego, choroba refluksowa

ABSTRACT

Warsaw conference “Discover the invisible” provided the evidence for the relationship between long-term proton pump inhibitor treatment and intestinal bacterial flora. Disorders of this flora, observed in small intestinal bacterial overgrowth, should be treated with a non-absorbable antibiotic — rifaximin. Indications for the treatment with rifaximin also includes patients with

irritable bowel syndrome with predominant bloating. This is in concordance with the guidelines of the Polish, German and American Gastroenterological Societies.

Gastroenterologia Kliniczna 2014, tom 6, nr 3, 85–87

Key words: intestinal microbiota, small intestine bacterial overgrowth, proton pump inhibitors, rifaximin, irritable bowel syndrome, gastroesophageal reflux disease

WSTĘP

Konferencja odbyła się w Warszawie, 19 września 2013 roku. Wzięli w niej udział członkowie przedstawiciele gastroenterologii polskiej oraz gość z Niemiec — prof. Peter Malfertheiner. Tematyka konferencji była różnorodna, a poszczególne wykłady poświęcono bakteryjnej flory jelitowej, chorobie refluksowej przełyku, inhibitorom pompy protonowej (IPP)

oraz leczeniu niektórych chorób przewodu pokarmowego rifaksyminą.

Pierwszy wykład pt. „Bakterie jako przyczyna różnych chorób cywilizacyjnych” wygłosił dr Wojciech Marlicz z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Po historycznym wstępie dotyczącym odkryć w zakresie bakteriologii, dr Marlicz przedstawił dowody na udział bakteryjnej flory jelitowej w rozwoju układu immunologicznego

Adres do korespondencji:

Lek. Anna Pietrzak
Klinika Gastroenterologii
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
Roentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 546 22 31, faks: 22 546
30 35
e-mail: anpietrzak@gmail.com

człowieka oraz na wpływ tej flory na szeroko rozumiany metabolizm ustroju. Zaburzenia mikroflory jelitowej prowadzą do powstania wielu chorób metabolicznych, takich jak miażdżycy, cukrzyca i otyłość, oraz chorób autoimmunologicznych. Czynnikiem naruszającymi mikroflorę są przede wszystkim leki przeciwbakteryjne. Nawet krótkotrwałe leczenie antybiotykami może wywołać poważne zmiany we florze jelitowej, która potem długo się odbudowuje. Innymi lekami zaburzającymi florę bakteryjną są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), IPP i inhibitory receptora histaminowego H₂. Szczególnie groźne może być łączenie NLPZ i IPP, ponieważ te ostatnie powodują dysbiozę i na tej drodze nasilają uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego wywoływane przez NLPZ. Ważnym czynnikiem zmieniającym mikroflorę jelitową jest dieta bogata w tłuszcze i węglowodany. Wpływa ona na rozwój dysbiozy i endotoksemii i w konsekwencji zaburzeń metabolicznych. Jednym z następstw endotoksemii jest niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby. Poznanie skutków dysbiozy stwarza nadzieję, że część chorób metabolicznych będzie w przyszłości leczona poprzez modulację bakteryjnej flory jelitowej.

Drugi wykład, wygłoszony przez prof. Andrzeja Dąbrowskiego z Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, nosił tytuł „Epidemiologia i leczenie choroby refluksowej przełyku — IPP jako złoty standard?”. W patofizjologii tej choroby istotną rolę odgrywa tak zwana „kwaśna kieszeń”, czyli przestrzeń wypełniona kwasem solnym, leżąca nad warstwą pokarmu w pobliżu połączenia przełykowo-żołądkowego. W leczeniu choroby refluksowej główna rola przypada IPP, które są najskuteczniejsze w nadżerkowej postaci tej choroby. U 10–40% chorych ze zgagą nie uzyskuje się poprawy mimo leczenia IPP. Chorzy ci mogą wymagać dodatkowego leczenia za pomocą azytromycyny (antybiotyk o działaniu prokinetycznym) lub alginianów tworzących ochronną warstwę oddzielającą „kwaśną kieszeń” od dolnego zwieracza przełyku. Leczenie choroby refluksowej przełyku metodami endoskopowymi nie weszło na razie do praktyki klinicznej. Pewne nadzieje budzą natomiast magnetyczne pierścienie zakładane laparoskopowo na poziomie dolnego zwieracza przełyku.

W dalszym ciągu swojego wykładu prof. Dąbrowski przeanalizował zagrożenia wynikające z długotrwałego leczenia choroby refluksowej preparatami IPP. Zagrożenia te zależą od hipergastrynemii oraz od wpływu

niedoboru kwasu solnego na florę bakteryjną przewodu pokarmowego. Z hipergastrynemią wiąże się efekt „odbicia”, polegający na wzroście wydzielania kwasu solnego po odstawieniu IPP z towarzyszącymi temu objawami: zgagą, odbijaniem i dyspepsją. U wielu chorych te przykre objawy utrzymują się nawet przez parę tygodni. Druga grupa skutków ubocznych długotrwałego leczenia IPP zależy od zahamowania wydzielania kwasu solnego z nadmiernym rozplemem bakteryjnej flory jelitowej. Chory leczeni IPP są bardziej narażeni na zakażenie *Clostridium difficile*, a u 50% z nich dochodzi do rozrostu bakteryjnej flory jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*). Wzrost pH w żołądku jest także przyczyną zaburzeń wchłaniania żelaza, wapnia i witaminy B₁₂. Wbrew wcześniejszym poglądom zmniejszone wchłanianie wapnia nie nasila osteoporozy.

Kolejny wykład przedstawił prof. Peter Malfertheiner z Uniwersytetu w Magdeburgu: „Alterations of intestinal flora (SIBO) caused by long term use of PPIs — how to defend the standard PPI therapy”. Profesor Malfertheiner poruszył w nim wiele aspektów leczenia IPP i omówił dokładnie zespół rozrostu bakteryjnej flory jelita cienkiego. Objawy tego zespołu, związane z nadmierną fermentacją w początkowych pętlach jelita cienkiego, są raczej niecharakterystyczne. Zespół dotyczy 33–84% osób leczonych IPP. Ryzyko rozwoju tej choroby zwiększają dodatkowo zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, zmiany anatomiczne i niedobory odporności. Podczas gdy w Europie związek między leczeniem IPP a zespołem rozrostu bakteryjnego wydaje się niewątpliwy, nie udało się udowodnić tej zależności w Ameryce. Wskazuje to na potrzebę prowadzenia dalszych badań w tej dziedzinie. Objawy rozrostu bakteryjnej flory jelita cienkiego nie są wskazaniem do odstawienia IPP, lecz do leczenia przeciwbakteryjnego, najlepiej za pomocą rifaksyminy.

Czwarty wykład pt. „Rifaksymina a leczenie chorób przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem IBS oraz rozrostu flory bakteryjnej po długotrwałym leczeniu IPP” wygłosiła prof. Grażyna Rydzewska z Centralnego Szpitala Klinicznego MSW w Warszawie. Na wstępie przedstawiła charakterystykę rifaksyminy, podkreślając jej skuteczność w zakażeniach przewodu pokarmowego i bezpieczeństwo wyrażone 2% odsetkiem łagodnych działań niepożądanych. W Polsce rifaksymina jest zarejestrowana do leczenia zakażeń przewodu pokarmowego, w tym biegun-

ki podróżnych, oraz encefalopatii wątrobowej. W innych krajach Unii Europejskiej wskazania do leczenia riksymią obejmują poantybiotykowe zapalenie okrężnicy, objawową chorobę uchyłkową, rozrost bakteryjnej flory jelita cienkiego, nieswoiste choroby zapalne jelit, zapalenie zbiornika jelitowego, zespół jelita drażliwego, zakażenie *H. pylori* oraz dekontaminacje jelit w ostrym zapaleniu trzustki.

Skuteczność rifaksyminy w zespole jelita drażliwego została udowodniona w badaniach *Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial* (TARGET 1 i TARGET 2) opublikowanych w 2011 roku. W grupie 1260 chorych z tym zespołem, leczonych rifaksymią w dawce 1650 mg/dobę przez 10 dni, stwierdzono ogólną poprawę oraz zmniejszenie wzdęcia brzucha i ilości gazów w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wyniki dwóch równoległych badań działania rifaksyminy były takie same, a tolerancja leku przy stosunkowo dużej dawce dobowej — bardzo dobra.

Zespół rozrostu bakteryjnego jest ostatnio łączony ze stosowaniem IPP z powodu choroby refluksowej przełyku. U chorych, którzy na początku terapii nie mieli żadnych objawów jelitowych, po leczeniu IPP pojawiały się wzdęcie brzucha i/lub biegunka oraz dodatni test oddechu wskazujący na rozrost bakteryjnej flory jelitowej. Do leczenia tego zespołu prof. Rydzewska zaleca rifksyminę w dawce 1650 mg/dobę przez 7–10 dni. W przypadku nawrotów rifaksyminę można stosować cyklicznie co 2–4 tygodnie.

Na zakończenie została poruszona kwestia skuteczności rifaksyminy w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. Z dotychczasowych doniesień wynika, że antybiotyk ten zmniejsza liczbę wypróżnień i krwawienie z odbytnicy we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego opornym na steroidy oraz wywołuje remisję

w aktywnej chorobie Leśniowskiego-Crohna o małej lub średniej aktywności.

Ostatni wykład na konferencji zatytułowany „Rifaksymina – aktualne i międzynarodowe wytyczne leczenia” przedstawił prof. Jarosław Reguła z Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Polskie i amerykańskie wytyczne dotyczące leczenia zespołu jelita drażliwego, opublikowane w 2011 roku, są bardzo podobne. Wskazaniem do zastosowania rifaksyminy jest biegunkowa postać tego zespołu przebiegająca ze wzdęciem brzucha. Zalecana dawka rifaksyminy wynosi 1000–1200 mg/dobę przez 10–14 dni. Po takim leczeniu poprawa objawowa utrzymuje się przez 3 miesiące. Według aktualnych wytycznych niemieckich głównym wskazaniem do leczenia zespołu jelita drażliwego rifaksymina jest wzdęcie brzucha. Przy dominujących bólach brzucha, bieguncie lub zaparciach stolca antybiotyk ten nie jest zalecany. W podsumowaniu prof. Reguła stwierdził, że rifaksymina jest rekomendowana do leczenia zespołu jelita drażliwego ze wzdęciem brzucha w wytycznych amerykańskich, niemieckich i polskich.

PODSUMOWANIE

W podsumowaniu trzeba stwierdzić, że warszawska konferencja pod hasłem „Odkryj to, co niewidzialne” dostarczyła dowodów na związek długotrwałego leczenia IPP z florą bakteryjną jelit. Zaburzenia tej flory, obserwowane w zespole rozrostu bakteryjnej flory jelita cienkiego powinny być leczone niewchłanianym antybiotykiem, jakim jest rifaksymina. Do leczenia rifaksymina kwalifikują się także chorzy z zespołem jelita drażliwego przebiegającym ze wzdęciem brzucha. Stanowisko takie wyrażają zgodnie wytyczne polskie, niemieckie i amerykańskie.

1. Andersen V, Keller J, Pehl C. i wsp. Irritable bowel syndrome — the main recommendations. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 751–760.
2. Bartnik W., Chojnacki J., Paradowski L. i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterologia Kliniczna* 2009; 1: 9–17.
3. Brandt L., Chey W.D., Fox-Orenstein A.E. i wsp. An evidence-based systematic review on the management of IBS. *American College of Gastroenterology Task Force on IBS. Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104 (supl. 1): S1–35.
4. Chan F.K.L. Proton pump inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drug-related lower gastrointestinal adverse events. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 14: 904–906.
5. Lombardo L., Foti M., Ruggia O., Chiecchio A. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8: 504–508.
6. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. i wsp. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 22–32.
7. Quigley E.M.M. Small bacterial overgrowth: what it is and what it is not. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2014; 30: 141–146.
8. Shah S.C., Day L.W., Somsouk M., Sewell J.L. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 925–934.
9. Wallace J.L., Seyer S., Denou E. i wsp. Proton Pump Inhibitors exacerbate NSAID-induced small bowel intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology* 2011; 141: 1314–1322.