

Władysław Januszewicz

Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Doustne siarczany w przygotowaniu jelita do kolonoskopii

Oral sulfates in bowel preparation for colonoscopy

STRESZCZENIE

Warunkiem wysokiej jakości kolonoskopii jest odpowiednie przygotowanie jelita grubego. Nieodpowiednie skutkuje bowiem ryzykiem przeoczenia polipów gruczolakowatych, dłuższym czasem badania oraz, często, koniecznością jego powtórzenia. Obecnym standardem jest przygotowanie jelita doustnym roztworem glikolu polietylenowego, który jest bardzo skuteczny, ale często źle tolerowany przez pacjentów z uwagi na konieczność spożycia dużej objętości płynu. W celu poprawy tolerancji przygotowania wprowadzono pre-

paraty niskoobjętościowe. Obiecującym preparatem z tej grupy jest doustny roztwór siarczanów, który cechuje się wysoką akceptacją ze strony pacjentów i dobrym profilem bezpieczeństwa. Niniejsze opracowanie omawia najważniejsze badania kliniczne z ostatnich lat na temat przygotowania do kolonoskopii tym preparatem.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 1, 27–30

Słowa kluczowe: kolonoskopia, doustny roztwór siarczanowy, profilaktyka raka jelita grubego, przygotowanie jelita do kolonoskopii

ABSTRACT

High-quality bowel cleansing is essential for effective colonoscopy. Inadequate bowel preparation results in missed adenomatous polyps, longer examination time and often leads to the need for repeat examinations. Polyethylene glycol, currently recommended bowel cleansing agent, is highly effective, but its tolerance is compromised by the high volume that must be ingested. To overcome this limitation low-volume bowel preparation agents have been

developed. Oral sulfate solution is a promising agent from this group characterized by good tolerance and safety profile. This paper discusses the role of oral sulfate solution in bowel preparation for colonoscopy in view of the most significant clinical trials from recent years.

Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 1, 27–30

Key words: colonoscopy, oral sulfate solution, colorectal cancer screening, bowel preparation for colonoscopy

Dobre oczyszczenie jelita grubego jest warunkiem wysokiej jakości kolonoskopii. Nieodpowiednie przygotowanie może skutkować przeoczeniem gruczolaków [1–3], dłuższym czasem badania, a często także koniecznością jego powtórzenia, co wiąże się z dodatkowymi kosztami [4]. Dobre oczyszczenie jelita nabiera szczególnej wagi w świetle doniesień na temat związku polipów prawej połowy jelita grubego z rakami interwałowymi, czyli rakami rozpoznawanymi wkrótce po kolonoskopii, podczas której nie stwierdzono zmian lub usunięto

wszystkie stwierdzone polipy [5–7]. Uważa się, że duża część raków interwałowych, to raki pominięte podczas kolonoskopii, a przyczyną tego zjawiska może być nieodpowiednie oczyszczenie jelita, przede wszystkim prawej połowy okrężnicy.

Preparaty stosowane do oczyszczania jelita grubego, można podzielić na wysoko- i niskoobjętościowe. Do preparatów wysokoobjętościowych zalicza się stosowany powszechnie roztwór glikolu polietylenowego (PEG, *polyethylene glycol*) (np. Fortrans, Olopeg).

Adres do korespondencji:

Ilek. Władysław Januszewicz
Klinika Gastroenterologii
Onkologicznej, Centrum
Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 22 31
faks: 22 546 30 35
e-mail: w.januszewicz@tlen.pl

Przygotowanie jelita roztworem PEG w dawce podzielonej (połowa dawki wieczorem, w przeddzień badania; połowa — rano w dniu badania) jest obecnie „złotym standardem” w przygotowaniu do kolonoskopii według Europejskiego Towarzystwa Endoskopii Przewodu Pokarmowego (ESGE, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) [8]. Preparaty PEG charakteryzują się wysoką skutecznością. Z uwagi na konieczność wypicia dużej objętości płynu (4 litry) często są jednak źle tolerowane. Z tego powodu wprowadzono na rynek preparaty niskoobjętościowe. Do tej grupy zalicza się doustne roztwory: siarczanów (Eziclen[®]), pikosiarczanu sodowego z cytrynianem magnezowym (np. Citrafleet[®], Prepopik[®]) oraz fosforanów (np. Fleet Phospho Soda[®]). Te ostatnie, z uwagi na działania niepożądane, takie jak nefropatia fosforanowa czy hiperfosfatemia [9], nie są zalecane do rutynowego stosowania. ESGE dopuszcza ich stosowanie, jedynie gdy inne środki nie przynoszą pożądanego efektu [8]. Wśród preparatów niskoobjętościowych należy również wspomnieć o połączeniu PEG z kwasem askorbinowym (Movi-Prep[®]), w którym objętość płynów do spożycia została zmniejszona z 4 do 2 litrów, a efekt przygotowania jelita jest porównywalny do wysokoobjętościowego PEG (choć należy podkreślić nieco gorsze przygotowanie prawej połowy jelita grubego) [10]. Z uwagi na zadowalającą skuteczność PEG z kwasem askorbinowym oraz pikosiarczanu sodu z cytrynianem magnezu preparaty te zostały uznane przez ESGE jako alternatywna metoda w przygotowaniu jelita grubego do ambulatoryjnych badań endoskopowych u pacjentów bez niewydolności nerek [8].

Obiecującym, nieujęty w rekomendacjach ESGE, preparatem niskoobjętościowym są doustne siarczany. Jest to roztwór wodny zawierający siarczany sodu, potasu i magnezu. Całkowita dawka preparatu wynosi 960 ml i należy ją spożyć z 2 litrami klarownego płynu. Jego składniki słabo wchłaniają się z przewodu pokarmowego i wywołują efekt osmotyczny zwiększający zawartości wody w stolcu, prowadzący do wodnistej biegunki i oczyszczenia jelita grubego. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie preparatami niskoobjętościowymi, w tym preparatami doustnych siarczanów. Niniejszy artykuł ma na celu przedstawienie danych na temat skuteczność doustnych siarczanów w przygotowaniu jelita grubego do badań endoskopowych na podstawie najważniejszych badań klinicznych z ostatnich lat.

Jednym z pierwszych badań, w którym oceniono skuteczność doustnych siarczanów w oczyszczeniu jelita grubego jest praca autorstwa Di Palma i wsp. opublikowana w 2009 roku [11]. Siarczany porównano z niskoobjętościowym roztworem PEG z kwasem askorbinowym, zarówno w przygotowaniu pełną dawką podaną w przeddzień badania endoskopowego (408 uczestników), jak również w przygotowaniu dawką podzieloną (364 uczestników). Do badania włączeni zostali pacjenci kierowani na ambulatoryjną kolonoskopię z typowych wskazań. Lekarze wykonujący kolonoskopię nie widzieli, jaki preparat użyto w przygotowaniu. Przygotowanie jelita oceniano jako nieodpowiednie (oczyszczenie niedostateczne lub dostateczne) lub zadowalające (oczyszczenie dobre lub doskonałe). Zadowalające oczyszczenie uzyskano u 82,4% pacjentów przygotowanych doustnymi siarczanami i u 82,3% przygotowanych PEG z kwasem askorbinowym dawką jednorazową i u odpowiednio u 97,2% i 95,6% uczestników przygotowanych dawką podzieloną. Nie wykazano różnic w odsetku osób z doskonałym oczyszczeniem jelita przy przygotowaniu jednodniowym. U osób przygotowywanych dawką podzieloną odsetek doskonałego oczyszczenia był wyższy w grupie doustnych siarczanów (63,3% v. 52,5%, $p = 0,043$). Wyniki tego prospektywnego, pojedynczo zaślepionego badania z randomizacją wskazują, że stopień oczyszczenia jelita grubego roztworem doustnych siarczanów nie jest gorszy niż po przygotowaniu preparatem PEG z kwasem askorbinowym (badanie typu *non-inferiority*) i ma podobny profil bezpieczeństwa.

Rok później opublikowano podobne badanie (prospektywne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby z randomizacją) porównujące skuteczność doustnych siarczanów w dawce podzielonej z wysokoobjętościowym (4 litry) preparatem PEG przyjmowanym w całości w przeddzień kolonoskopii [12]. Podobnie jak w poprzednim badaniu lekarze wykonywali kolonoskopię z typowych wskazań u 136 uczestników, oceniając stopień przygotowania jelita według tej samej, 4-stopniowej skali. Wyniki badania przemawiają na korzyść doustnych siarczanów. Zadowalające oczyszczenie jelita uzyskano u 98,4% pacjentów przygotowanych siarczanami i u 89,6% pacjentów przygotowanych PEG ($p = 0,04$). U pacjentów przygotowanych siarczanami rzadziej obserwowano zalegający stolec w kątnicy i wstępnicy oraz stwierdzono

Tabela 1. Najważniejsze badania porównujące skuteczność doustnych siarczanów z innymi preparatami stosowanymi w przygotowaniu do kolonoskopii

| Autor, rok publikacji | Rodzaj badania | Liczba pacjentów | Oceniane preparaty oczyszczające | | Zadowalające (dobre lub doskonałe) oczyszczenie jelita | | Komentarz |
|---------------------------|--|------------------|----------------------------------|-----------------------------|--|------------|--|
| | | | Preparat 1 | Preparat 2 | Preparat 1 | Preparat 2 | |
| Di Palma i wsp. 2009 [11] | Prospektywne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby | 408 | DS w dawce jednodniowej | PEG-KA w dawce jednodniowej | 82,4% | 80,3% | Doskonałe oczyszczenie części w grupie DS niż w grupie PEG-KA (63,3% v. 52,5%, p = 0,043) |
| | | 364 | DS w dawce podzielonej | PEG-KA w dawce podzielonej | 97,2% | 95,6% | |
| Rex DK i wsp. 2010 [12] | Prospektywne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby | 136 | DS w dawce podzielonej | PEG w dawce jednodniowej | 98,4% | 89,6% | Ograniczeniem jest różny sposób podawania badanych preparatów (dawka podzielona lub jednodniowa) |
| Rex DK i wsp. 2014 [13] | Prospektywne, przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby | 338 | DS w dawce podzielonej | PS+CM w dawce podzielonej | 94,7% | 85,7% | Doskonałe oczyszczenie części w grupie DS niż w grupie PS+CM (94,7% v. 85,7%, p = 0,006) |

DS — doustne siarczany; PEG-KA — glikol polietylenowy z kwasem askorbinowym; PS+CM — pikosiarzan sodowy z cytrynianem magnezowym

mniej zalegającego płynu w kątnicy, wstępnicy, poprzecznicy i zstępnicy w porównaniu z PEG. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi nie różnił się pomiędzy grupami; nie odnotowano różnic w częstości nudności, bolesnych skurczów brzucha, wzdęcia, i ogólnego dyskomfortu. Reasumując, badanie wykazało, że doustne siarczany były związane z lepszym przygotowaniem jelita do kolonoskopii w porównaniu z preparatem PEG, przy podobnej tolerancji ze strony pacjentów. Należy jednak podkreślić ograniczenie badania polegające na tym, że preparat PEG podawany był w mniej korzystny sposób, w pełnej dawce w przeddzień badania, natomiast siarczany podawano w dawce podzielonej.

Kolejne dowody na różnice skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami niskoobjętościowymi przynosi prospektywne badanie z randomizacją przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby autorstwa Rex i wsp. [13], w którym porównano doustne siarczany z preparatem pikosiarzanu sodu z cytrynianem magnezu. Do analizy włączono 368 dorosłych uczestników, którzy wymagali badania kolonoskopowego z typowych wskazań. Obydwa preparaty były przyjmowane w dawce podzielonej. Ponownie, lekarze wykonujący badanie endoskopowe nie wiedzieli, jakim preparatem przygotowany był uczestnik, a stopień przygotowania jelita oceniali według 4-stopniowej skali, tej samej, co w poprzednich badaniach. Wyniki badania wskazały na lepsze oczyszczenie jelita grubego przy zastosowaniu doustnych siarczanów w porównaniu z pikosiarzanem

sodu z cytrynianem magnezu. Zadowalające oczyszczenie uzyskano u odpowiednio u 94,7% i u 85,7% przygotowanych osób (p = 0,006). Co ważne, doskonałe oczyszczenie jelita części stwierdzano w grupie osób przygotowanych doustnymi siarczanami (54,5% v. 26,2%, p < 0,001). Ten wynik jest szczególnie istotny w kontekście badania z zeszłego roku, w którym wykazano, że doskonałe oczyszczenie jelita grubego wiąże się ze zwiększoną wykrywalnością zaawansowanych gruczolaków i siedzących polipów ząbkowanych (SSP, *sessile serrated polyps*) w porównaniu z jedynie dobrym oczyszczeniem [14]. Warto dodać, że nie wykazano różnicy między porównywanymi preparatami pod względem częstości zdarzeń niepożądanych związanych z przygotowaniem (doustne siarczany nieznacznie rzadziej powodowały nudności).

Reasumując, preparaty niskoobjętościowe stanowią obiecującą alternatywę w sposobie przygotowania jelita do kolonoskopii. Pomimo spożycia mniejszej objętości płynów, preparaty te nie odbiegają od preparatów wysokoobjętościowych pod względem skuteczności. Ponieważ preparaty fosforanowe aktualnie nie są zalecane do rutynowego stosowania, potrzeba nowych środków, łączących wysoką skuteczność oczyszczenia z wysokim profilem bezpieczeństwa. Doustne siarczany stanowią obiecującą alternatywę wobec aktualnie zalecanych preparatów PEG z kwasem askorbinowym i pikosiarzanu sodu z cytrynianem magnezu. Wysokie dawki doustnych siarczanów nie powodowały odkładania się soli wapnia w tkan-

kach miękkich i nerkach u zwierząt [15]. Żadne z dotychczasowych badań nie wykazało również, aby doustne siarczany powodowały zaburzenia równowagi elektrolitowej, także u osób w wieku podeszłym. Należy się spodziewać kolejnych badań klinicznych z użyciem tego preparatu. Szczególnie pożądane wydaje się porównanie skuteczności doustnych siarczanych z przygotowaniem PEG w dawce podzielonej, które jest obecnie standardem w przygotowaniu jelita do kolonoskopii.

Arytykuł powstał przy wsparciu grantu naukowego firmy IPSEN Poland.

Piśmiennictwo:

1. Hong S.N., Sung I.K., Kim J.H. i wsp. The effect of the bowel preparation status on the risk of missing polyp and adenoma during screening colonoscopy: a tandem colonoscopic study. *Clin. Endosc.* 2012; 45: 404–411.
2. Froehlich F., Wietlisbach V., Gonvers J.J. i wsp. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 61: 378–384.
3. Harewood G.C., Sharma V.K., de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest. Endosc.* 2003; 58: 76–79.
4. Rex D.K., Imperiale T.F., Latinovich D.R. i wsp. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1696–1700.
5. Samadder N.J., Curtin K., Tuohy T.M. i wsp. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology* 2014; 146: 950–960.
6. Baxter N.N., Warren J.L., Barrett M.J. i wsp. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2664–2669.
7. Erichsen R., Baron J.A., Stoffel E.M. i wsp. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 1332–1340.
8. Hassan C., Bretthauer M., Kaminski M.F. i wsp. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 142–150.
9. Ehrenpreis E.D., Parakkal D., Semer R., Du H. Renal risks of sodium phosphate tablets for colonoscopy preparation: a review of adverse drug reactions reported to the US Food and Drug Administration. *Colorectal Dis.* 2011; 13: e270–275.
10. Corporaal S., Kleibeuker J.H., Koornstra J.J. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45: 1380–1386.
11. Di Palma J.A., Rodriguez R., McGowan J., Cleveland M.Y. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 2275–2284.
12. Rex D.K., Di Palma J.A., Rodriguez R. i wsp. A randomized clinical study comparing reduced-volume oral sulfate solution with standard 4-liter sulfate-free electrolyte lavage solution as preparation for colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2010; 72: 328–336.
13. Rex D.K., Di Palma J.A., McGowan J., Cleveland M.Y. A comparison of oral sulfate solution with sodium picosulfate: magnesium citrate in split doses as bowel preparation for colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2014; 80: 1113–1123.
14. Tholey D.M., Shelton C.E., Francis G. i wsp. Adenoma detection in excellent versus good bowel preparation for colonoscopy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49: 313–319.
15. Pelham R.W., Russell R.G., Padgett E.L. i wsp. Safety of oral sulfates in rats and dogs contrasted with phosphate-induced nephropathy in rats. *Int. J. Toxicol.* 2009; 28: 99–112.