



Wpływ fermentowanego produktu zawierającego *Bifidobacterium* DN – 173 010 (ACTIVIA) na związaną ze zdrowiem jakość życia oraz objawy zespołu jelita drażliwego u dorosłych

dr Anna Cybulska – Kierownik Pracowni Endoskopii i Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej w Warszawie

Zespół jelita nadwrażliwego (IBS) jest najczęstszym schorzeniem w krajach uprzemysłowionych, gdzie jego objawy dostrzec można u około 20–30% populacji. Chorzy ci stanowią ok. 20–50% pacjentów zgłaszających się do gastrologa. Około 2/3 to kobiety, co wynika prawdopodobnie z częstszych wizyt u specjalisty, a nie z częstszej zapadalności płci żeńskiej. Pomimo że zaburzenie ma łagodny przebieg i nie prowadzi do wyniszczenia, dolegliwości znacznie ograniczają codzienne funkcjonowanie i jakość życia pacjentów.

Jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) rzadko była oceniana jako pierwotny punkt końcowy w badaniach wpływu probiotyków na zespół jelita drażliwego (IBS).

Badano wpływ Activii i szczepów jogurtowych na IBS w wielośrodkowym badaniu z podwójną ślepą próbą kontrolowaną placebo.

MATERIAŁY I METODY

Randomizowano 267 osób dorosłych (kobiety i mężczyźni w wieku 18–65 lat) z podstawowej opieki zdrowotnej z IBS z przewagą postaci zaparciowej (kryteria Rzymskie II) do spożywania przez 6 tygodni ACTIVII albo poddanego działaniu ciepła jogurtu (kontrola). Badani spożywali 2x dziennie 125ml ACTIVII lub 125ml placebo (poddany ciepłu jogurt). 135 osób przypisano do grupy przyjmującej badany produkt i 132 do grupy kontrolnej. Jakość życia (HRQoL) i objawy trawienne oceniano po 3 i 6 tygodniach za pomocą wskaźnika „intention to treat” (ITT) na podstawie kwestionariusza specyficznego dla IBS. Brano w nim pod uwagę uczucie dyskomfortu, codzienną aktywność, uczucie niepokoju, poczucie stresu, chęć do spożywania posiłków, poczucie dobrego snu i zdrowia. Ze strony przewodu pokarmowego oceniano wzdęcia brzucha i częstotliwość oddawania stolca. Samodzielnie zgłaszany stopień spożywania produktu wynosił odpowiednio $96,3 \pm 9,3\%$ i $96,7 \pm 6,1\%$ w grupie przyjmującej badany produkt i grupie kontrolnej.

WYNIKI

• Związana ze zdrowiem jakość życia (HRQoL)

Wymiar dyskomfortu, aktywności codziennej i niepokoju jako wymiarniki związanej ze zdrowiem jakości życia (HRQoL) poprawiły się w tygodniach 3. i 6. w porównaniu do stanu wyjściowego w obu grupach; poprawa była znacząco wyższa w grupie kontrolnej. Wynik obciążenia stresem uległ większej poprawie w 6. tygodniu w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą przyjmującą produkt testowy. Poziom wyjściowy diety, snu i odczucia zdrowia oraz radzenia sobie z chorobą nie różniły się w sposób znaczący między obiema grupami.

• Objawy IBS i charakterystyka stolca

Wyniki dla wzdęć i bólów brzucha w tygodniach 3. i 6. znacząco się poprawiły w porównaniu do sytuacji wyjściowej. **Poprawa wyniku dla wzdęć była znacząco wyższa w tygodniu 3. w grupie przyjmującej produkt ACTIVIA w porównaniu z grupą kontrolną.** W badaniu tym był uderzający i znaczący wpływ produktu. Wynik dyskomfortu HRQoL i wskaźnik osób z poprawą wzdęcia, bólu brzucha poprawiły się w 6. tygodniu w grupie przyjmującej produkt ACTIVIA, ale nie w grupie kontrolnej.

• Charakterystyka stolca

Częstość oddawania stolca i konsystencja nie różniły się między grupą przyjmującą testowany produkt, a grupą kontrolną. **W podgrupie (n=19) częstość oddawania stolca zwiększyła się w ciągu 6 tygodni przyjmowania produktu, skutki widoczne były już w 1. tygodniu w podgrupie przyjmującej produkt (ACTIVIA).**

DYSKUSJA

W niniejszym badaniu, obejmującym dużą kohortę dorosłych z IBS, jako pierwotny punkt końcowy wybrano poczucie dyskomfortu, ponieważ wyniki powinny być jak najbliższe własnym odczuciom pacjenta odnośnie objawów i ich wpływu na życie codzienne i jego poprawę. Wskaźnik jakości życia HRQoL pozostaje istotnym kryterium, ponieważ IBS znacząco na niego wpływa. HRQoL mierzy szerszy zakres zdarzeń; dlatego potrzebny jest do takiej oceny czas. Stosowanie HRQoL jako pierwotnego punktu końcowego w randomizowanej próbie klinicznej może wydawać się wyzwaniem, jest jednak uważane przez organy nadzorujące za ważny punkt końcowy w ocenie środków leczniczych. To badanie z alosetronem (lek w próbach do leczenia IBS) wykazało znaczącą poprawę HRQoL, pokazując wyraźnie czułość narzędzia, jakim jest HRQoL, w wykrywaniu dodatkowych skutków w badaniach.

W obecnym badaniu obserwowano wysoki wpływ placebo w grupie kontrolnej, co potwierdza dobrze znane doniesienia, opisywane w badaniach nad IBS kontrolowanych placebo, wykazujących średnią odpowiedź na placebo równą 40–45%. Dla pewnych składowych kwestionariusza HRQoL (zajęcia codzienne, niepokój, stres) w grupie kontrolnej obserwowano znacznie bardziej wyraźny wzrost. Co więcej, obserwowaliśmy zwiększające się działanie placebo w grupie kontrolnej od 3. do 6. tygodnia, co może odpowiadać za nieznamienisty wpływ produktu badanego na wzdęcia i dyskomfort.

Podobne spostrzeżenia opisano w ocenie wpływu placebo na dyspepsję czynnościową i inne czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego i chorobę Crohna. Przyczyna wzrostu skuteczności placebo z czasem, jak również wysokiej skuteczności placebo w 6. tygodniu (około 60%) jest

niejasna, ale może być następstwem naturalnej zmienności choroby i oczekiwań pacjentów. Zrozumienie odpowiedzi na placebo w badaniach IBS jest istotnym wyzwaniem, które obecnie jest przedmiotem szczegółowych badań. Dodatkowo w obecnym badaniu podawany produkt kontrolny (jogurt poddany obróbce cieplnej) mógł nie być prawdziwym placebo i mógł wpływać na wyniki na skutek swoich własnych właściwości: wyniki wcześniejszych badań sugerują, że nieżywe szczepy probiotyków mogą wpływać na IBS. W konsekwencji może to prowadzić do niedoszacowania obserwowanego skutku działania produktu testowego.

Mimo tego w grupie otrzymującej produkt badany ACTIVIA skuteczność mierzona w postaci dyskomfortu w HRQoL była o 17,5 % wyższa niż w grupie kontrolnej, co skutkuje w NNT równym 5,7. Przegląd systematyczny Cochrane środków rozkurczowych w IBS podawał NNT równy 6. Co to znaczy?

To znaczy że na sześciu spożywających dany produkt u jednego możemy się spodziewać istotnej poprawy, co daje **bardzo zadowalający wynik działania badanego produktu ACTIVIA**. Wzdęcia brzucha to objaw najbardziej kłopotliwy u pacjentów z IBS i zgłaszany przez nawet 96% badanych z IBS. Jest również sam z siebie częstym zaburzeniem czynnościowym przewodu pokarmowego (tzw. "wzdęcia czynnościowe"). **W obecnym badaniu obserwowaliśmy znaczącą poprawę, jeśli chodzi o wzdęcia w odniesieniu**

do całej grupy przyjmującej probiotyki i podgrupy charakteryzującej się oddawaniem stolca < 3 razy/tydzień. Znaczące zmniejszenie wzdęć, które obserwowaliśmy, wydaje się być otoczone największym zainteresowaniem, ponieważ wykazano, że stopień redukcji objawów był o wiele większy u osób z ciężkim IBS w porównaniu z umiarkowanym i łagodnym IBS. Mechanizmy łagodzącego działania probiotyków na objawy IBS w tym wzdęcia nie są dokładnie poznane, chociaż sugeruje się znaczące przesunięcie profilu cytokin pozapalnych. Wpływ na wzdęcia może w szczególności być powiązany ze zmniejszeniem syntezy gazowych produktów fermentacji, na skutek zmiany zasiedlającej przewód pokarmowy flory, co poprawia rozmieszczenie gazów (w jelicie cienkim) i/lub propulsję (perystaltykę) wzdłuż jelita. Dobry wpływ na wzdęcia opisywano również w odniesieniu do niewchłanianych antybiotyków, co tym bardziej podnosi rolę wpływu mikroflory jelitowej na IBS. Okazuje się, że wciąż niedoceniane są drobnoustroje kolonizujące jelito mające wpływ na szereg procesów fizjologicznych w naszym ustroju. **Probiotyki, szczególnie pokarm z dodatkiem probiotyków np. dostępny szeroko na naszym rynku produkt ACTIVIA, może okazać się o wiele bardziej akceptowalny i ekonomiczniejszy niż antybiotyki do długotrwałego leczenia przewlekłej choroby, jaką jest IBS. Warto rozważyć jej rekomendowanie w skojarzonym postępowaniu u pacjentów z IBS, szczególnie postaci z zaparciem, wobec objawów względem których jesteśmy często bezradni.**

Piśmiennictwo:

D.Guyonnet,O.Chassany Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health – related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care:a multicentre, randomized, double-blind controlled trial Alimentary Pharmacology & Therapeutic 2007 26,475-486.

Floch MH.Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome analysis of the literature.J Clin Gastroenterol 2005;39:S243-S246.

O'Mahony L, Lactobacillus et Bifidobacterium in irritable bowel syndrome symptom responses and relationship to cytokine profiles Gastroenterology 2005;128:541-551.

Meance S.Recent advances in the use of functional foods effect of the commercial fermented milk with Bifidobacterium animalis DN-173 010 on strain and yoghurt strains on gut transit time in the elderly Microb Ecol Health Dis 2003;15:15-22.

T.Tacikowski,J.Ciok Zespół Jelita drażliwego- możliwości lecznicze I sposoby postępowania z chorymi.Terapia 2006 Nr6 :19-22.

A.Sułkowska B.Sułkowski Problemy diagnostyki różnicowej u pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego.Gastroenterologia Polska 2003,10(3):241-247.



Zaparcie u pacjentów w wieku podeszłym

dr Anna Cybulska – Kierownik Pracowni Endoskopii i Gastroenterologii Wojewódzkiego Szpitala Chirurgii Urazowej w Warszawie

ZAPARCIA

Zaparcie dotyka około 20% ogólnej populacji i stanowi istotny problem z punktu widzenia znacznego obniżenia jakości życia, powoduje również znaczne koszty społeczno-ekonomiczne. Niejednokrotnie jest to ważny objaw choroby, dlatego ustalenie istoty problemu ma duże znaczenie w praktyce lekarskiej.

Zaparcie jest rozumiane przez pacjentów w różny sposób. W definicji zaparcia oprócz małej częstotliwości wypróżnień

(dwa i mniej tygodniowo) wymieniane są: twarde, grudkowate stolce przy > 25% wypróżnień, potrzeba silnego parcia > 25% wypróżnień, poczucie niepełnego wypróżnienia > 25% wypróżnień, uczucie blokowania stolca w odbytnicy przy > 25% wypróżnień, konieczność stosowania manewrów ułatwiających uwalnianie kału z odbytnicy, zbyt długi czas spędzany na defekacji.

Ustalono kryteria, którymi należy się posługiwać przy rozpoznawaniu zaparc – Kryteria Rzymskie III. Ponadto należy rozróżnić zaparcie czynnościowe od zaparcia

związanego z zespołem jelita nadwrażliwego, w którym należy wykluczyć obecność luźnych wodnistych stolców, więcej niż trzy wypróżnienia dziennie, uczucie nagłej potrzeby wypróżnienia.

W zależności od typu zaparcia zmienia się rozkład płci pacjentów. Zaparcie związane z utrudnioną ewakuacją stolca oraz z zespołem jelita drażliwego częściej występuje u kobiet, w populacji mężczyzn natomiast dominuje zaparcie czynnościowe. Zauważono, że częstość wzrasta wraz z wiekiem, szczególnie w populacji kobiet. Ponadto zauważono, że tam, gdzie dochód jest najwyższy, mamy najniższy odsetek zaparć. Do czynników ryzyka zaparcia należą: podeszły wiek, płeć żeńska, niski poziom wykształcenia, niski dochód na rodzinę, niska aktywność fizyczna, otyłość, niska podaż błonnika oraz niska kaloryczność posiłków, duża ilość leków przyjmowanych z innych powodów, a zwłaszcza w dobie nagminnie spotykanej polipragmazji. Leki sprzyjające zaparciom to: leki antydepresyjne, opiaty, blokery kanału wapniowego, diuretyki, preparaty żelaza, NLPZ. Większość z nich przyjmowana jest właśnie przez grupę szczególnie narażoną na zaparcia – ludzi w wieku podeszłym.

Umiejętnie zebrany wywiad pozwala z dużym prawdopodobieństwem ustalić typ kliniczny zaparcia, z jakim mamy do czynienia oraz ustalić jego ewentualne przyczyny. W pierwszej kolejności ustalić należy, czy nie ma przyczyn wtórnych, będących następstwem chorób organicznych, które należy bezwzględnie wykluczyć przy stawianiu diagnozy zaparć czynnościowych. Na pierwszym miejscu to guzy jelita i odbytnicy, guzy uciskające z zewnątrz, choroba uchyłkowa, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, szczelina i przetoka odbytu, zaburzenia metaboliczne jak: cukrzyca, hipotyreoza, hiperkalcemia, hipokaliemia czy mocznica, choroby neurologiczne, choroba Parkinsona, przebyte udar mózgu i inne choroby ośrodkowego układu nerwowego. Wreszcie choroby związane z zaburzeniami psychicznymi: zaburzenia odżywiania, takie jak jadłowstręt psychiczny, depresja.

W powstawaniu zaparć odgrywa rolę wiele czynników niezależnych od chorego, czyli m.in. hormony, układ nerwowy, mięśniówka jelit wraz ze swoim unerwieniem, czynniki metaboliczne, zawartość jelita, w tym własny ekosystem jelitowy, oraz takie, na które chory ma wpływ: zwyczaje żywieniowe, aktywność fizyczna czy nawyki związane z defekacją. U osób w wieku podeszłym szczególne znaczenie mają wyżej wymienione przyczyny wtórne, jak również nieprawidłowa dieta ubogobłonnikowa, zbyt mała podaż kalorii w diecie, mała aktywność fizyczna i wreszcie nieprawidłowe przyzwyczajenia w wydalaniu stolca (powstrzymywanie defekacji w sytuacji braku zadowalających warunków sanitarnych też odgrywa istotną rolę w patogenezie zaparć).

Sytuacja wydaje się jeszcze bardziej złożona, jeśli uwzględnić wiek. Hipokrates zauważył, że jelita wraz z wiekiem

stają się coraz bardziej leniwe. Ojciec medycyny nie wiedział wówczas, że u osób starszych maleje liczba komórek nerwowych w śplocie trzewnym i podśluzówkowym jelit, jak również dochodzi do zwiększonego odkładania się kolagenu w jelicie grubym. Z jednej strony wiąże się to z obniżoną percepcją bólu, a z drugiej strony zaburzenie kontroli czynności nerwowo-mięśniowej jelita grubego prowadzić może do jego „segmentacji” oraz zaburzeń koordynacji defekacji.

ZESPÓŁ JELITA NADWRAŻLIWEGO

Zjawisko to po części tłumaczy zmniejszoną chorobowość w odniesieniu do IBS (zespołu jelita nadwrażliwego) u osób starszych. Populacja osób starszych jest niejednorodna, użyteczne wydaje się wyodrębnienie z niej: tzw. „młodych starych” do 70 roku życia i „starych starych” po 70 roku życia. Obraz kliniczny u „młodych starych” nie różni się od spotykanego u chorych młodszych. Funkcjonowanie przewodu pokarmowego wybitnie pogarsza się w grupie „starych starych”, zwłaszcza w grupie osób schorowanych, niepełnosprawnych, w rezultacie samego procesu starzenia się, chorób współistniejących, stosowanego leczenia. Obecność chorób układowych, neurologicznych, zrostów pooperacyjnych wraz z polipragmazją zaburza percepcję bólu i jego lokalizację, czyniąc klasyczny zespół zaburzeń czynnościowych (IBS) mniej przejrzystym. Ból lokalizuje się w podbrzuszu lub śródbrzuszu i jest łągodzony wypróżnieniem lub oddaniem gazów. **Nietrzymanie stolca i moczu rośnie z wiekiem. U starszych kobiet dochodzi do obniżenia kroczu, co może się wiązać z uczuciem niepełnego wypróżnienia.**

U starszych mężczyzn przerost gruczołu krokowego prowadzić może do przewlekłej biegunki, wydalania śluzu, bólu w podbrzuszu, niepełnego wypróżnienia, wzdęcia brzucha, ale ilość gazów w jelitach jest jednak prawidłowa. Dalsze upośledzenie następuje w wyniku towarzyszących incydentów niedokrwienia zarówno w ścianie jelit, jak i ośrodkowego układu nerwowego. Osoby starsze cechuje niedożywienie i obniżone pragnienie, często też ograniczają one płyń z powodów urologicznych.

Właściwe odżywianie, nawadnianie i podaż błonnika powinny stanowić integralną część planu postępowania. Istotne jest zwrócenie uwagi pacjentom z postacią zaparciową na bodźce defekacyjne i torowanie odruchu żołądkowo-okrężniczego (regularne odwiedzanie toalety po posiłkach, wypijanie szklanki wody rano przed śniadaniem). Farmakoterapia u osób starszych winna być stosowana ostrożnie, zważywszy na podatność na działania uboczne i interakcje.

Zważywszy na współistniejące zaburzenia ekosystemu jelitowego postępujące z wiekiem, a szczególnie obniżenie dominującej probiotycznej flory jelitowej gatunku *Bifidobacterium* – staje się faktem, a nie mitem uzupełnienie tych bakterii w codziennej diecie.

Piśmiennictwo:

Wald A.: Approach to the patient with constipation, Textbook of gastroenterology, (red) T. Yamada I wsp. Philadelphia 2003, 910-926.

De Lillo A.R.: Functional bowel disorders in the geriatric patient constipation, fecal, impaction and fecal incontinence. Am.J.Gastroenterol., 2000, 95, 901-905.