

Anita Gąsiorowska

Klinika Gastroenterologii, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zespoły nakładania w gastroenterologii – wyzwanie dla lekarza rodzinnego

Wstęp

Badania populacyjne wskazują, że dolegliwości ze strony układu pokarmowego należą do najczęściej zgłaszanych przez osoby dorosłe. Objawy te mają zazwyczaj charakter przewlekły i wpływają niekorzystnie na jakość życia pacjentów. W czasie ponad 10-letniego okresu obserwacji wykazano, że u 60–75% badanych nadal utrzymują się objawy ze strony przewodu pokarmowego, ale ich charakter i lokalizacja ulegają zmianie u 40–75% osób [1, 2]. Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego należą do najbardziej rozpowszechnionych chorób w gastroenterologii. Wśród nich do najczęściej rozpoznawanych zaliczamy zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) i dyspepsję czynnościową (DCz) [3]. Szacuje się, że ZJN występuje u 5,8–35,5%, a DCz u 8–16% populacji osób dorosłych w zależności od kraju i położenia geograficznego [1, 4]. Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego (*functional gastrointestinal disorders* – FGID), zgodnie z kryteriami rzymskimi IV, definiuje się jako zmienne kombinacje przewlekłych lub nawracających objawów ze strony przewodu pokarmowego bez zmian strukturalnych lub biochemicznych, które uzasadniałyby ich obecność. W ich patogenizie podkreśla się znaczenie nieprawidłowych interakcji jelitowo-mózgowych, a także zaburzeń mikrobiomu jeli-

towego. Koncepcje patogenetyczne uwzględniają także znaczenie w powstawaniu objawów zaburzeń motoryki, nadwrażliwości trzewnej, czynników neurohormonalnych, psychologicznych i genetycznych [3]. Mimo że zaburzenia czynnościowe obejmują różne obszary przewodu pokarmowego, wykazano, że mogą współwystępować u tego samego pacjenta [5].

Drugą co do częstości przyczyną wizyt ambulatoryjnych w Stanach Zjednoczonych, po bólu brzucha, są objawy związane z chorobą refluksową przełyku [6]. Dane epidemiologiczne wskazują, że w krajach wysoko uprzemysłowionych sporadyczne objawy choroby refluksowej przełyku (ChRP) mogą występować nawet u 40% populacji osób dorosłych, natomiast u 10–20% objawy występują minimum raz w tygodniu [7, 8]. Badania przeprowadzone w Polsce w grupie 850 osób w wieku 21–76 lat wykazały obecność objawów ChRP u 36% badanych [9]. Do przyczyn powstawania ChRP zalicza się zaburzenia czynności motorycznej dolnego zwieracza przełyku, upośledzenie anatomii i fizjologii łączy żołądkowo-przełykowego, opóźnione opróżnianie żołądka oraz zaburzenie integralności błony śluzowej przełyku [10].

Objawy związane zarówno z ChRP, jak i FGID mają charakter przewlekły, nawracający i generują istot-

ne koszty związane z opieką zdrowotną. Wymagają często indywidualnego podejścia zarówno w aspekcie modyfikacji stylu i trybu życia, jak i wyboru metod farmakoterapii. Postępowanie terapeutyczne powinno uwzględniać zmienność objawów dominujących, a także ryzyko pojawienia się objawów niepożądanych w czasie leczenia.

Dyspepsja czynnościowa

Dyspepsja czynnościowa charakteryzuje się przewlekłymi i/lub nawracającymi bólami zlokalizowanymi w nadbrzuszu w linii pośrodkowej ciała oraz uczuciem pieczenia w nadbrzuszu, wczesną sytością i pełnością poposiłkową, przy braku choroby organicznej jako przyczyny objawów [11]. Zgodnie z kryteriami rzymskimi wyróżnia się dwie postaci DCz: zespół dolegliwości poposiłkowych (*postprandial distress syndrome* – PDS) oraz zespół bólu w nadbrzuszu (*epigastric pain syndrome* – EPS). Dolegliwości powinny mieć początek minimum 6 miesięcy wcześniej i występować przez ostatnie 3 miesiące. Uciążliwa pełność i/lub wczesna sytość poposiłkowa powinny występować minimum 3 razy w tygodniu, natomiast uciążliwy ból i/lub pieczenie w nadbrzuszu minimum raz w tygodniu. U 25–60% pacjentów stwierdza się objawy obu postaci DCz. W diagnostyce pacjentów z ww. objawami wskazane jest wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych, ocena zakażenia *Helicobacter pylori* z wykorzystaniem metod nieinwazyjnych lub inwazyjnych, badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego i USG jamy brzusznej [11]. Zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia wskazują na potrzebę regularnego spożywania posiłków o małej objętości i unikania pokarmów tłustych [12]. W przypadku potwierdzenia zakażenia *Helicobacter pylori* należy przeprowadzić leczenie eradykacyjne. W Polsce ze względu na wysoki odsetek szczepów *Helicobacter pylori* opornych na klarytromycynę obecnie preferowana jest terapia poczwórna z bizmutem [13]. Uważa się, że ustąpienie objawów dyspepsji po leczeniu eradykacyjnym przez okres 6–12 miesięcy świadczy o dyspepsji związanej z zakażeniem *Helicobacter pylori*, a nie DCz. Zalecenia terapeutyczne u pacjentów z bólami w nadbrzuszu obejmują leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego, przede wszystkim inhibitory pompy protonowej (IPP). U chorych z objawami poposiłkowymi, u których główną przyczyną objawów są zaburzenia akomodacji żołądka oraz upośledzone jego opróżnianie, pierwszy wybór stanowią natomiast leki prokinetyczne. Jednym z prokinetyków dostęp-

nych w Polsce jest chlorowodorek itoprydu, który hamuje cholinesterazę i blokuje obwodowe receptory dopaminowe D2. Lek ma działanie wyłącznie obwodowe, co eliminuje objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Itopryd nie wpływa także na receptory 5-HT₄ i 5-HT₃, dlatego nie wydłuża odstępu QT i nie wywołuje powikłań kardiologicznych [14]. Skuteczność itoprydu w DCz potwierdzili Carbone i wsp., wykazując poprawę kliniczną po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z objawami zgłaszanymi początkowo przez pacjentów. Szczególnie korzystny efekt uzyskano w podgrupie, która zgłaszała zarówno objawy bólu w nadbrzuszu, jak i dolegliwości poposiłkowe [15]. Kolejny wybór to neuromodulatory, przede wszystkim trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Zespół jelita nadwrażliwego

Zespół jelita nadwrażliwego charakteryzuje się nawracającymi bólami brzucha, które mają związek z defekacją bądź ze zmianą wypróżnień i/lub konsystencji stolca [3, 4]. Aby rozpoznać ZJN, trzeba uwzględnić kryterium czasu, czyli występowanie objawów minimum 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem dolegliwości co najmniej przed 6 miesiącami. W rekomendacjach rzymskich IV utrzymano podział na cztery podtypy ZJN: z zaparciem, z biegunką, postać mieszaną i postać niesklasyfikowaną. Rozpoznanie choroby powinno być poprzedzone szczegółowym wywiadem lekarskim, badaniem fizykalnym i wykonaniem niezbędnych badań laboratoryjnych, a w uzasadnionych przypadkach także wykonaniem kolonoskopii. W wywiadzie należy wykluczyć obecność objawów alarmowych, które wskazują na organiczną przyczynę dolegliwości, takich jak: krwawienie z przewodu pokarmowego, istotna utrata masy ciała, objawy nocne, gorączka i niedokrwistość z niedoboru żelaza [16, 17].

Postępowanie terapeutyczne u pacjentów z ZJN powinno uwzględniać modyfikacje dietetyczne, tj. stosowanie diety bogatej w błonnik rozpuszczalny oraz czasowo diety z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli (dieta low-FODMAP). Sugeruje się też umiarkowany wysiłek fizyczny i redukcję masy ciała, a także pomoc psychologiczną obejmującą wypracowanie metod radzenia sobie ze stresem. Leczenie farmakologiczne ma na celu podawanie pojedynczego leku lub kilku leków wpływających na dominujące objawy kliniczne, takie jak bóle w jamie brzusznej, zaburzenia rytmu wypróżnień w postaci zaparcia i biegunki oraz wzdęcia. Ponieważ dominującym objawem jest ból

brzucha, chętnie stosowane są leki rozkurczowe o różnych mechanizmach działania. U pacjentów z niezaparciołą postacią choroby rekomendowany jest eubiotyk – ryfaksymina alfa, która przywraca prawidłowy skład mikrobioty jelitowej. W przypadku dominujących zaparć zaleca się stosowanie preparatów glikolu polietylenowego, a w postaci biegunkowej – loperamid. Podobnie jak u chorych z DCz, także u pacjentów z ZJN, zwłaszcza gdy utrzymują się bóle brzucha, należy rozważyć stosowanie leków przeciwdepresyjnych.

Choroba refluksowa przełyku

Chorobę refluksową przełyku rozpoznaje się na podstawie objawów lub obecności zmian w obrębie błony śluzowej przełyku, które są konsekwencją wstecznego zarzucania treści żołądkowej do światła przełyku [18]. Obraz kliniczny tej choroby jest bardzo zróżnicowany i zgodnie z konsensusem z Montrealu obejmuje objawy zarówno ze strony przełyku, jak i pozaprzętkowe. Do typowych objawów ChRP należą zgaga oraz regurgitacje, ale choroba może się także manifestować bólem w klatce piersiowej pochodzenia pozasercowego, objawami ze strony gardła, krtani i układu oddechowego. Inne postaci fenotypowe ChRP, do których rozpoznania niezbędna jest gastroscopia, to zespoły przebiegające z uszkodzeniem przełyku, czyli z zapaleniem (*erosive esophagitis* – EE), zwężeniem, metaplastją Barretta lub rakiem gruczołowym [8, 19].

Leczenie farmakologiczne ChRP opiera się przede wszystkim na stosowaniu IPP, które powodują ustąpienie objawów klinicznych oraz gojenie zmian zapalnych przełyku. U większości chorych zarówno objawy, jak i zmiany zapalne w przełyku ustępują w czasie 8–12-tygodniowej terapii. U pacjentów z nienadżerkową postacią choroby refluksowej przełyku (*non-erosive reflux disease* – NERD) jako terapię dodaną w przypadku niewystarczającej skuteczności IPP lub jako leczenie w stopniowo zmniejszanych dawkach można zastosować leki blokujące receptor histaminowy H₂. U pacjentów z objawami epizodycznymi ChRP lub jako terapię dodaną do IPP zaleca się natomiast stosowanie alkaliów, alginianów oraz preparatów działających miejscowo [7, 19]. Jeśli chorzy zgłaszają dodatkowo objawy dyspeptyczne, można zastosować itopryd, który wpływa na poprawę opróżniania żołądkowego oraz zmniejsza liczbę epizodów poposiłkowych rozkurczów dolnego zwieracza przełyku [14].

U pacjentów z wcześniej potwierdzonym rozpoznaniem ChRP i utrzymującymi się objawami pomimo

leczenia IPP wskazane jest wykonanie gastroscopii (jeśli wcześniej nie była wykonana), badań monitorujących refluks (pH-metria/wielokanałowa pH-metria z impedancją) oraz oceniających motorykę przełyku (manometria wysokiej rozdzielczości) podczas leczenia IPP [20]. Wykorzystanie tych metod badawczych powinno pomóc odpowiedzieć na podstawowe pytanie – czy objawy utrzymujące się podczas leczenia IPP są związane z refluksiem żołądkowo-przełykowym, czy wynikają ze współistnienia chorób czynnościowych i/lub zaburzeń motoryki przełyku. Badania monitorujące refluks i gastroscopia są niezbędne do rozpoznania choroby refluksowej odpornej na leczenie. U tych pacjentów pomimo podawania IPP stwierdza się nadżerkowe zapalenie przełyku i/lub nieprawidłowy wynik pH-metrii z impedancją w postaci patologicznej ekspozycji na refluks kwaśny i/lub nieprawidłowej liczby refluksów [20]. Wielokanałowa impedancja przełykowa z pH-metrią (MII-pH) pozwala na rozpoznanie zjawiska refluksu, określenie jego charakteru chemicznego (kwaśny lub niekwaśny) i fizycznego (płynny, gazowy, mieszany). Ponadto umożliwia ustalenie związku pomiędzy objawami a epizodami refluksu. U pacjentów z typowymi objawami ChRP i prawidłowym obrazem błony śluzowej przełyku stwierdzenie nieprawidłowego czasu ekspozycji przełyku na kwas pozwala na rozpoznanie nienadżerkowej postaci ChRP. Brak cech patologicznego refluksu u osób z potwierdzonym związkiem pomiędzy objawami a epizodami refluksu umożliwia rozpoznanie nadwrażliwości na refluks (*reflux hypersensitivity* – RE). W przypadku prawidłowej ekspozycji przełyku na kwas oraz braku związku objawów z epizodami refluksu rozpoznaje się natomiast zgagę czynnościową (*functional heartburn* – FH) [7, 8].

Nakładanie się rozpoznań: ZJN i ChRP

Dane epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania ChRP u pacjentów z ZJN może wynosić 11–79% (średnio 38%), natomiast częstość występowania ZJN u chorych z ChRP 8–71% (średnio 36%) [21]. Różnice w zakresie uzyskanych danych mogą wynikać m.in. z zastosowania aktualnie obowiązujących kryteriów rzymskich dla ZJN, które od lat 70. XX wieku ulegały modyfikacjom. Początkowo były to kryteria Manninga, następnie od roku 1994 kryteria rzymskie. W 2016 r. opublikowano ostatnią, obecnie obowiązującą wersję IV [3]. W 2012 r. Lovell i Ford opublikowali przegląd systematyczny i metaanalizę oceniającą objawy związane z refluksiem

żołądkowo-przełykowym u pacjentów z rozpoznaniem ZJN. Autorzy potwierdzili ich obecność u 42% chorych z ZJN. Objawy związane z refluksem żołądkowo-przełykowym występowały 4-krotnie częściej u pacjentów z ZJN w porównaniu z osobami zdrowymi [22]. W innym badaniu u 74,7% chorych z ZJN potwierdzono objawy zgagi i/lub regurgitacji występujące minimum raz w tygodniu w ciągu ostatnich 3 miesięcy [23]. Wyniki badań z Tajwanu wykazały, że objawy ZJN są obecne minimum u 10% pacjentów z ChRP. U chorych, u których stwierdza się nakładanie się dwóch chorób, objawy ChRP są bardziej nasilone, częściej występuje depresja i gorsza jakość snu, a także potrzeba stałej opieki zdrowotnej w porównaniu z osobami z rozpoznaniem jedynie ChRP lub tylko ZJN [24]. W badaniu pochodzącym z Japonii wykazano ponadto, że czynnikiem istotnie związanym z nakładaniem się ChRP, ZJN i DCz jest palenie tytoniu [25].

Interpretacja wyników badań, w których ChRP jest rozpoznawana jedynie na podstawie objawów klinicznych, ma pewne ograniczenia, bo u części chorych zgaga występuje w przebiegu chorób czynnościowych, tj. nadwrażliwości na refluks lub zgagi czynnościowej. Dotychczas jedynie w kilku publikacjach oceniano częstość występowania ZJN w populacji pacjentów z różnymi postaciami fenotypowymi ChRP. Neuman i wsp. stwierdzili objawy ZJN u 63% chorych z NERD, u 44% z zapaleniem nadżerkowym i u 21% chorych z przełykiem Barretta [26]. Podobne wyniki uzyskali Noh i wsp., stwierdzając objawy ZJN u 74,3% chorych z NERD oraz u 10,5% pacjentów z zapaleniem nadżerkowym przełyku [27]. Wydaje się więc, że objawy ZJN występują szczególnie często u chorych z NERD. Częste występowanie ZJN u pacjentów z ChRP potwierdzono także u chorych, u których diagnozę NERD postawiono na podstawie wyniku 24-godzinnej pH-metrii. Nie wykazano korelacji pomiędzy ciężkością objawów dyspeptycznych a nasileniem refluku kwaśnego, co sugeruje brak wpływu refluku na ich powstawanie [28].

Pierwsze badanie prospektywne, w którym analizowano objawy ZJN oraz stopień nasilenia lęku u pacjentów z objawami zgagi oraz rozpoznaniem NERD, nadwrażliwości na refluks i zgagi czynnościowej opublikowano w 2016 r. Wykazano, że zarówno objawy ZJN, jak i lęk występują istotnie częściej u chorych ze zgałą czynnościową w porównaniu z pacjentami z NERD (77% vs 33%). To sugeruje wspólny mechanizm patofizjologiczny powstawania zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmo-

wego obejmujący nadwrażliwość trzewną, dysregulację osi jelitowo-mózgowej i udział czynników środowiskowych, tj. stresu, lęku, depresji [5].

Nakładanie się rozpoznań: DCz i ChRP

W 2011 r. opublikowano systematyczny przegląd piśmiennictwa, w którym wykazano, że objawy dyspeptyczne, takie jak ból w nadbrzuszu, uczucie wczesnej sytości, nudności i wymioty, występowały częściej u pacjentów z częstymi objawami ChRP (zakres 21–63%) w porównaniu z chorymi, u których objawy ChRP pojawiały się sporadycznie. Objawy dyspeptyczne były częstsze u pacjentów z NERD i miały istotnie niekorzystny wpływ na jakość życia związaną ze zdrowiem [29]. Także badania oceniające częstość ChRP u pacjentów z dyspepsją wykazały, że objawy zgagi i regurgitacji występują istotnie częściej w tej grupie w porównaniu z osobami zdrowymi [30]. W badaniu Lee i wsp., przeprowadzonym w grupie 171 chorych z NERD, 28% pacjentów dodatkowo spełniało kryteria rozpoznania dyspepsji czynnościowej. Współistnienie rozpoznań częściej dotyczyło kobiet (71% vs 35%) i pacjentów młodszych (40 lat vs 51 lat). Ponadto nakładanie się objawów dwóch chorób wpływało negatywnie na pogorszenie jakości życia w tej grupie chorych w porównaniu z pacjentami z ChRP oraz współistnieniem ChRP i choroby wrzodowej. Pacjenci, u których nakładały się objawy ChRP i DCz, uzyskali istotnie mniejsze wartości w analizie kwestionariusza SF-36 w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne i zdrowie psychiczne [31].

W kolejnej pracy, obejmującej 247 pacjentów z dyspepsją czynnościową rozpoznaną wg kryteriów rzymskich II, monitorowanie refluku za pomocą 24-godzinnej pH-metrii wykazało u większości chorych prawidłową ekspozycję na kwas, natomiast u 23% pacjentów potwierdzono rozpoznanie NERD. U chorych z DCz i patologicznym refluksem kwaśnym częściej występowały objawy umiarkowanego lub ciężkiego bólu w nadbrzuszu, natomiast wczesna sytość była istotnie rzadsza [32].

Savarino i wsp. analizowali objawy dyspeptyczne u pacjentów zgłaszających zgagę. Wykorzystując monitorowanie pH-metrii z impedancją, ustalili przyczynę zgagi, wyodrębniając trzy grupy chorych: z NERD, ze zgałą czynnościową i nadwrażliwością na refluks. Co ciekawe, autorzy pracy wykazali, że objawy dyspepsji najczęściej występowały u chorych ze zgałą czynnościową (63%), rzadziej u chorych z NERD (41%) i nadwrażliwym przełykiem

(37%). Spośród objawów dyspeptycznych poposiłkowa pełność i wczesna sytość występowały istotnie częściej u chorych ze zgałą czynnościową, natomiast ból i palenie w nadbrzuszu częściej u pacjentów z NERD [33].

Wiele publikacji zwraca uwagę na różnice w patofizjologii i obrazie klinicznym różnych postaci fenotypowych ChRP. Badanie Wu i wsp. potwierdziło istotne różnice w charakterystyce klinicznej pacjentów z rozpoznaniem NERD i zapaleniem nadżerkowym przełyku. U pacjentów z NERD istotnie częściej występowały zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, tj. ZJN i DCz, oraz zaburzenia psychologiczne. U chorych z zapaleniem nadżerkowym przełyku częściej rozpoznawano natomiast przepuklinę rozworu przełykowego przepony, zaburzenia motoryki przełyku i większą ekspozycję na kwas [34]. W nielicznych pracach oceniano dane epidemiologiczne oraz kliniczne pacjentów ze współistnieniem ChRP i chorób czynnościowych w dużych populacjach osób dorosłych [35]. Ogólnokrajowe badanie duńskie, obejmujące 100 000 osób, na podstawie ankiety internetowej oceniało objawy ZJN i DCz według kryteriów rzymskich III oraz objawy ChRP. Pacjenci, u których występowały objawy dwóch chorób (ChRP i ZJN lub ChRP i DCz), mieli istotnie gorsze ogólne samopoczucie oraz gorszą jakość życia w porównaniu z osobami z ChRP. Nie wykazano wpływu płci i wieku na częstość nakładania się rozpoznania ww. chorób. U 770 osób (1,7%) potwierdzono współwystępowanie trzech zaburzeń i w tej grupie wykazano najgorszą samoocenę stanu zdrowia i najbardziej upośledzoną jakość życia [35].

Mechanizmy patofizjologiczne powstawania objawów w zespołach nakładania

Mechanizmy patogenetyczne leżące u podstaw zjawiska nakładania się zaburzeń czynnościowych i ChRP mają złożony, nie do końca wyjaśniony charakter [5]. Istotnym czynnikiem patogenetycznym zaburzeń czynnościowych jest nadwrażliwość trzewna. W tej grupie pacjentów wykazano obniżony próg odczuwania bólu/dyskomfortu podczas stymulacji trzewnej oraz zwiększoną wrażliwość na różne bodźce (chemiczne, fizyczne, termiczne) [36]. U pacjentów z rozpoznaniem ChRP obecność objawów ZJN wpływa na nasilenie odczuwania objawów związanych z refluksem [22]. Nadwrażliwość przełyku jest częstym zjawiskiem u chorych z ChRP i nakładaniem się objawów ZJN [37]. Potwierdzeniem nadwrażliwości trzewnej jako przyczyny ob-

jawów u chorych z dyspepsją czynnościową było badanie z wykorzystaniem barostatu, które ujawniło objawy bólu brzucha i dyskomfortu w tej grupie, podczas gdy osoby zdrowe nie odczuwały żadnych dolegliwości [38]. Wspólnym mechanizmem patofizjologicznym powstawania objawów w przebiegu ChRP i chorób czynnościowych są zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego. W DCz potwierdzono zaburzenia czynności ruchowej żołądka w postaci nieprawidłowej akomodacji poposiłkowej trzonu i dna żołądka, a także zakłócenia koordynacji żołądkowo-dwunastniczej, która prowadzi do wzrostu ciśnienia śródżołądkowego i zwolnienia opróżniania żołądka. Ocena opróżniania żołądka przeprowadzona z wykorzystaniem scyntygrafii dynamicznej wykazała różnice w zakresie usuwania znacznika z części proksymalnej i dystalnej żołądka u pacjentów z ChRP i dyspepsją czynnościową. W przypadku dyspepsji czynnościowej dominowało zaleganie w dystalnej części żołądka, natomiast u chorych z ChRP oraz gdy występowały objawy obu chorób – w proksymalnej części żołądka [39]. Badanie manometryczne wykazało istotnie mniejsze ciśnienie w obrębie dolnego zwieracza przełyku u chorych z ZJN w porównaniu z oznaczeniami w grupie osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku, co stanowi istotny czynnik patofizjologiczny objawów związanych z ChRP [40]. Ponadto w dotychczasowych badaniach wykazano bardzo istotną rolę czynników psychologicznych, tj. uczucia lęku, depresji oraz przewlekłego stresu, które predysponują do odczuwania objawów typowych dla zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego, a także różnych postaci fenotypowych ChRP.

Zespoły nakładania – farmakoterapia

Przedstawione powyżej dane literaturowe potwierdzają, że w codziennej praktyce klinicznej często spotykamy pacjentów z zespołami nakładania. Pozostaje pytanie, czy współistnienie objawów ChRP i zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego wpływa na odpowiedź na leczenie farmakologiczne. Ponadto należy rozważyć, czy stosowana farmakoterapia nie jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu symptomów, które mogą przypominać objawy związane z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego.

Analiza przeprowadzonych badań wykazała, że stosowanie IPP u pacjentów z ChRP wpływa także korzystnie na objawy dyspeptyczne [29, 40]. Najlepszy efekt dotyczył ustąpienia bólów w nadbrzuszu,

natomiast inne objawy dyspeptyczne, takie jak wczesna sytość i odbijania, także ulegają poprawie, ale w mniejszym stopniu. Inhibitory pompy protonowej mają niewielki wpływ na niwelowanie nudności i wymiotów. Dodatkowo wykazano różnice w zakresie ustępowania objawów dyspeptycznych w zależności od postaci fenotypowej ChRP. Po 4 tygodniach stosowania omeprazolu w dawce 10–20 mg/dobę większa liczba pacjentów z zapaleniem nadżerkowym przełyku zgłosiła ustąpienie objawów dyspeptycznych w porównaniu z pacjentami z zapaleniem nienadżerkowym przełyku [41]. U pacjentów z NERD zastosowanie rabeprazolu w dawce 10–20 mg/dobę spowodowało istotne ograniczenie odbijań, regurgitacji, uczucia wczesnej sytości w porównaniu z placebo [42, 43]. Wyniki badania przeprowadzonego w Japonii także potwierdziły wcześniejsze doniesienia, w których stwierdzono ustępowanie objawów dyspeptycznych, takich jak poposiłkowa pełność, wczesna sytość, ból i pieczenie w nadbrzuszu, a także nudności i odbijania, u pacjentów z ChRP po leczeniu IPP. Lepszy efekt uzyskano u chorych z zapaleniem nadżerkowym przełyku w porównaniu z pacjentami z postacią nienadżerkową [44]. Nie wykazano, aby IPP miały wpływ na czynność dolnego zwieracza przełyku, motorykę przełyku lub akomodację żołądka, wpływają jednak korzystnie na zmniejszenie objętości treści żołądkowej. Potencjalne mechanizmy, które mogą wyjaśniać skuteczność IPP w leczeniu objawów dyspeptycznych u pacjentów z ChRP, uwzględniają zmianę pH refluksatu, a także zmniejszoną wrażliwość przełyku na refluks kwaśny [29]. W teście prowokacyjnym z wewnątrzprzełykową perfuzją kwasu solnego, który ocenia wrażliwość błony śluzowej przełyku na bodziec chemiczny, wykazano, że stosowanie IPP przez miesiąc powoduje istotne zmniejszenie wrażliwości przełyku na kwas solny [45]. Przyjmowanie IPP, hamując wydzielanie kwasu solnego, powoduje hipergastrynemię, która może wpływać hamująco na zwolnienie opróżniania żołądka i potencjalnie nasilać objawy dyspeptyczne, takie jak uczucie wczesnej sytości i pełność. W testach oddechowych z wykorzystaniem sinic *Spirulina platensis* znakowanych izotopem węgla C^{13} , które oceniały opróżnianie żołądka po zastosowaniu rabeprazolu w dawce 20 mg/dobę, nie wykazano jednak wydłużenia czasu opróżniania żołądka z pokarmów stałych w porównaniu z placebo [29]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, u pacjentów z zespołem nakładania ChRP i DCz warto zastosować chlorowoderek itoprydu. Wyniki bada-

nia obserwacyjnego przeprowadzonego u 46 pacjentów z DCz i współistniejącymi objawami refluksu żołądkowo-przełykowego, u których zastosowano rabeprazol i itopryd, wykazały u 93% pacjentów istotną poprawę po 4 tygodniach leczenia [46]. W innym badaniu stwierdzono, że dołączenie itoprydu do IPP wywołuje korzystny efekt w zakresie ustępowania objawów podmiotowych w porównaniu z monoterapią IPP [47].

Dodatkowy ciekawy aspekt stosowania IPP u pacjentów z zespołami nakładania ChRP i ZJN to wpływ na niwelowanie objawów w przebiegu ZJN. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu wykazano, że stosowanie pantoprazolu u chorych z zapaleniem nadżerkowym przełyku przez okres 16 tygodni wpływa korzystnie na gojenie zmian zapalnych w przełyku oraz istotne zmniejszenie objawów związanych zarówno z DCz (64,7% – 22,4%), jak i z ZJN (13,6% – 4,7%). Podczas interpretacji tych wyników należy jednak brać pod uwagę wysoki odsetek pozytywnej odpowiedzi na placebo, który w badaniach randomizowanych u pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego może sięgać nawet 40% [48].

Część badaczy, oceniając efekt leczenia IPP pacjentów z ChRP i towarzyszącymi zaburzeniami czynnościowymi, nie potwierdziła korzystnego działania tych preparatów, wnioskując, że zaburzenia czynnościowe zmniejszają odpowiedź na IPP u chorych z ChRP. Zerbib i wsp. wykazali, że u pacjentów z NERD nakładanie się objawów zaburzeń czynnościowych oraz wskaźnik masy ciała ≤ 25 są silnie związane z niepowodzeniem stosowania IPP [49]. Garros i wsp. stwierdzili, że odsetek pacjentów z ChRP i współwystępowaniem dyspepsji czynnościowej i/lub ZJN był wyższy w przypadku osób, które nie odpowiedziały na leczenie IPP [50]. Także w międzynarodowym, wielośrodkowym badaniu wykazano, że u pacjentów z ChRP obecność objawów związanych z ZJN wpływa na gorszą odpowiedź na leczenie IPP niezależnie od postaci fenotypowej choroby (zapalenie nadżerkowe lub postać nienadżerkowa) [51]. Poszukując przyczyn tego zjawiska, wskazuje się znaczenie czynników biorących udział w powstawaniu tych zaburzeń, tj. nadwrażliwości trzewnej. Inną przyczyną może być wpływ IPP na funkcję bariery jelitowej, a także na skład i różnorodność mikrobioty jelitowej [52, 53]. Opublikowane w ostatnich latach badania sugerują, że stosowanie IPP może wpływać na indukowanie objawów jelitowych, których przyczyną jest zespół rozrostu bakteryjnego (*small intestinal*

bacterial overgrowth – SIBO) i/lub ZJN [22]. Cześć opublikowanych badań potwierdza zwiększone ryzyko rozwoju SIBO u pacjentów długotrwanie stosujących IPP. Prace, w których wykorzystywano złoty standard w diagnostyce SIBO, czyli pomiar liczby bakterii w jelicie cienkim na podstawie posiewu aspiratu pobranego z proksymalnej części jelita cienkiego, potwierdziły ten związek. Nie potwierdzono go natomiast w badaniach z zastosowaniem testów oddechowych w rozpoznawaniu SIBO. Obecnie przeważa opinia, że hipochlorhydria wynikająca z przewlekłego stosowania IPP jest ważnym czynnikiem dodatkowym sprzyjającym rozwojowi SIBO – wraz z zaburzeniami motoryki, nieprawidłowościami anatomicznymi, zaburzeniami sekrecji enzymów trzustkowych i żółci [54].

W terapii pacjentów z zespołami nakładania pomocne mogą być neuromodulatory: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (*tricyclic antidepressants* – TCA), trazodon, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i adrenaliny [1, 7, 17, 19, 20]. Postuluje się, że leki przeciwdepresyjne mogą być skuteczne w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego poprzez zmniejszenie objawów psychologicznych (lęku i depresji), ośrodkowe działanie przeciwbólowe lub zmniejszenie pobudzenia afektywnego i poprawę jakości snu. Wykazano, że TCA i SSRI w różny sposób modulują akomodację żołądka i wpływają na pasaż przez układ pokarmowy [55].

U pacjentów z DCz wyniki opublikowanego w 2015 r. wieloośrodkowego badania z użyciem escitalopramu (SSRI) w porównaniu z amitryptyliną (TCA) i placebo wykazały przewagę TCA u pacjentów z dominującym bólem w nadbrzuszu. Poprawa objawów nie korelowała z parametrami analizowanymi w badaniu oceniającym opróżnianie żołądka (scyntygrafia ^{99m}Tc) i teście indukowania sytości poposiłkowej (*nutrient drink test* – NDT). Ponadto odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne nie różniła się między pacjentami z samą DCz i nakładaniem się objawów ZJN, co sugeruje, że obecność dodatkowych objawów ze strony przewodu pokarmowego nie zmniejsza prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne [55]. Podobne wnioski dotyczące poprawy objawów po zastosowaniu antydepresantów u pacjentów z ZJN opublikowali Ford i wsp. w metaanalizie i przeglądzie systematycznym w 2019 r. [56]. Skuteczność leczenia u pacjentów z ZJN może zależeć od podtypu

choroby z uwzględnieniem dominującego rytmu wypróżnień, ponieważ TCA wydłużają czas pasażu i mogą sprzyjać zaparciom, natomiast SSRI skracają czas pasażu i mogą nasilać biegunki.

Efekty działania leków przeciwdepresyjnych na utrzymujące się pomimo stosowania IPP objawy ChRP były analizowane dotychczas w kilku pracach. W badaniu randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą oceniano efekt 6 miesięcy leczenia citalopramem w dawce 20 mg raz na dobę. Wykazano ustąpienie objawów u 61,5% osób leczonych citalopramem i 33,3% stosujących placebo. Ograniczeniem tego badania był brak zastosowania walidowanych kwestionariuszy do oceny objawów [57]. Z kolei Forcelini i wsp. u pacjentów z nienadżerkową postacią choroby refluksowej przełyku stosowali nortryptylinę początkowo w dawce 10 mg/dobę przez 7 dni, a następnie 25 mg/dobę przez 2 tygodnie lub placebo, uzyskując w obu grupach podobny efekt terapeutyczny [58].

Dane literaturowe wskazują na korzystny wpływ leków przeciwdepresyjnych na zmniejszenie wrażliwości przełyku i redukcję odczuwania zgagi, ale ze względu na rozbieżne wyniki to zagadnienie wymaga dalszych badań.

Podsumowanie

Wyniki badań opublikowanych w ostatnich kilkunastu latach wykazały, że istnieje duża grupa chorych, u których współwystępują objawy ChRP i zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego. Dostępne dane cechuje duża niejednorodność pod względem zastosowanych kryteriów diagnostycznych oraz metod ustalania rozpoznania poszczególnych zespołów chorobowych. Większość badań epidemiologicznych oparta jest na danych klinicznych uzyskanych z kwestionariuszy, a tylko w nielicznych pracach analizujących chorych z ChRP wykorzystywano metody endoskopowe i metody monitorowania refluku.

Celem leczenia jest ustąpienie objawów i poprawa jakości życia. Aby to osiągnąć, należy zalecić modyfikację diety i stylu życia oraz farmakoterapię zgodną z aktualnymi rekomendacjami. W przypadku nakładania się objawów kilku zaburzeń zaleca się terapię spersonalizowaną, która wpłynie korzystnie na cały zespół objawów i uwzględni potencjalne objawy niepożądane.

Piśmiennictwo

1. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF i wsp. Functional dyspepsia. *Lancet* 2020; 396: 1689-1702.

2. Halder SLS, Locke GR III, Schleck CD i wsp. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007; 133: 799-807.
3. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.
4. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM i wsp. ACG Clinical Guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021; 16: 17-44.
5. Bortoli N, Tolone S, Frazzoni M i wsp. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann Gastroenterol* 2018; 31: 639-648
6. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC i wsp. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-272.
7. Swidnicka-Siergiejko AK, Marek T, Waśko-Czopnik D i wsp. Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132: 16196.
8. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E i wsp. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut* 2018; 67: 1351-1362.
9. Ziółkowski BA, Pacholec A, Kudlicka M i wsp. Epidemiologia dolegliwości brzusznych w polskiej populacji. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 20-25.
10. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154: 277-288.
11. Koduru P, Irani M, Quigley EMM. Definition, pathogenesis and management of that cursed dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 467-479.
12. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G i wsp. Functional dyspepsia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17081.
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA i wsp. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
14. Scarpellini E, Vos R, Blondeau K i wsp. The effects of itopride on oesophageal motility and lower esophageal sphincter function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 99-105.
15. Carbone F, Vandenberghe A, Holvoet L i wsp. A double-blind randomized, multicenter, placebo-controlled study of itopride in functional dyspepsia postprandial distress syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2022; 34: e14337.
16. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for colorectal disorders: implications for clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep* 2017; 19: 15.
17. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Rev* 2018; 13: 167-196.
18. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P i wsp. Global Consensus Group: The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
19. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH i wsp. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 27-56.
20. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R i wsp. ESNM/ANMS consensus paper. Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 33: e14075.
21. de Bortoli N, Martinucci I, Bellini M i wsp. Overlap of functional heart-burn and gastroesophageal reflux disease with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5787-5797.
22. Lovell RM, Ford AC. Prevalence of gastro-esophageal reflux-type symptoms in individuals with irritable bowel syndrome in the community: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1793-1801.
23. Pourhoseingholi A, Vahedi M, Pourhoseingholi MA i wsp. Irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia: overlap analysis using loglinear models. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 20-23.
24. Hsu CS, Liu TT, Wen SH i wsp. Clinical, metabolic, and psychological characteristics in patients with gastroesophageal reflux disease overlap with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 516-522.
25. Fujiwara Y, Kubo M, Kohata Y i wsp. Cigarette smoking and its association with overlapping gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, or irritable bowel syndrome. *Intern Med* 2011; 50: 2443-2447.
26. Neumann H, Monkemuller K, Kandulski A i wsp. Dyspepsia and IBS symptoms in patients with NERD, ERD and Barrett's esophagus. *Dig Dis* 2008; 26: 243-247.
27. Noh YW, Jung HK, Kim SE i wsp. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 148-156.
28. Hershcovici T, Zimmerman J. Nondigestive symptoms in non-erosive reflux disease: nature, prevalence and relation to acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1127-1133.
29. Gerson LB, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease-associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 824-833.
30. Wallander MA, Johansson S, Ruigómez A i wsp. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract* 2007; 24: 403-411.
31. Lee SW, Lee TY, Lien HC i wsp. The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2014; 8: 160-164.
32. Tack J, Caenepeel P, Arts J i wsp. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 2005; 54: 1370-1376.
33. Savarino E, Pohl D, Zentilin P i wsp. Functional heart-burn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58: 1185-1191.
34. Wu JC, Cheung CM, Wong VW i wsp. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 690-695.
35. Jarbøl DE, Rasmussen S, Balasubramaniam K i wsp. Self-rated health and functional capacity in individuals reporting overlapping symptoms of gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 65.
36. Van Oudenhove L, Demyttenaere K, Tack J i wsp. Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 663-680.
37. Rubenstein JH, Nojkov B, Korsnes S i wsp. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psy-

- chiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 443-452.
38. Tack J, Caenepeel P, Fischler B i wsp. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121: 526-535.
 39. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS i wsp. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 894-904.
 40. Smart HL, Nicholson DA, Atkinson M. Gastro-oesophageal reflux in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1986; 27: 1127-1131.
 41. Carlsson R, Dent J, Watts R i wsp. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole – International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 119-124.
 42. Miner P Jr, Orr W, Filippone J i wsp. Rabeprazole in non-erosive gastroesophageal reflux disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1332-1339.
 43. Kahrilas PJ, Miner P, Johanson J i wsp. Efficacy of rabeprazole in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2009-2018.
 44. Kinoshita Y, Miwa H, Sanada K i wsp. Clinical characteristics and effectiveness of lansoprazole in Japanese patients with gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *J Gastroenterol* 2014; 49: 628-637.
 45. Fass R, Naliboff B, Higa L i wsp. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 1363-1373.
 46. Ghosh A, Halder S, Mandal S i wsp. Rabeto plus: a valuable drug for managing functional dyspepsia. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 752-754.
 47. Kumar P, Mamatha KR, Nagesh N i wsp. A comparative prospective study to assess the clinical efficacy and safety of pantoprazole monotherapy versus pantoprazole and itopride dual therapy in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary care hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016; 5: 1953-1957.
 48. Mönnikes H, Schwan T, van Rensburg C i wsp. Randomised clinical trial: sustained response to PPI treatment of symptoms resembling functional dyspepsia and irritable bowel syndrome in patients suffering from an overlap with erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1279-1289.
 49. Zerbib F, Belhocine K, Simon M i wsp. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2012; 61: 501-506.
 50. Garros A, Mion F, Marjoux S i wsp. Factors associated with nonresponse to proton pump inhibitors therapy in patients referred for esophageal pH-impedance monitoring. *Dis Esophagus* 2016; 29: 787-793.
 51. Mönnikes H, Heading RC, Schmitt H i wsp. Influence of irritable bowel syndrome on treatment outcome in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3235-3241.
 52. Mullin JM, Valenzano MC, Whitby M i wsp. Esomeprazole induces upper gastrointestinal tract transmucosal permeability increase. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1317-1325.
 53. Lombardo L, Foti M, Ruggia O i wsp. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 504-508.
 54. Bushyhead D, Quigley EMM. Small intestinal bacterial overgrowth-pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology* 2022; 163: 593-607.
 55. Talley NJ, Locke GR, Saito YA i wsp. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340-349.
 56. Ford AC, Lacy BE, Harris LA i wsp. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 21-39.
 57. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK i wsp. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1662-1667.
 58. Forcelini CM, Tomiozzo JC, Farre R i wsp. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 187-195.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Anita Gąsiorowska, prof. UM
 Klinika Gastroenterologii
 Centralny Szpital Kliniczny
 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
 ul. Pomorska 251
 92-213 Łódź
 e-mail: anita@sofcom.pl