

eGastroenterologiaNews  
PISMO PORTALU eGastroenterologia.pl



**WYDAWCA**

Termedia  
Wydawnictwa Medyczne

**PREZES ZARZĄDU  
REDAKTOR NACZELNY  
WYDAWNICTWA**

Janusz Michalak

**DYREKTOR WYDAWNICTWA**

Andrzej Kordas

**REDAKTOR PROWADZĄCY**

Mariusz Bryl

**ADRES WYDAWNICTWA**

Wydawnictwo Termedia  
ul. Kleeberga 2  
61-615 Poznań  
tel./faks +48 61 822 77 81  
<http://www.termedia.pl>

**REDAKCJA**

tel. +48 61 822 77 81 wew. 505  
e-mail: [termedia@termedia.pl](mailto:termedia@termedia.pl)

**BIURO W WARSZAWIE**

tel./faks +48 22 827 75 14  
e-mail:  
[biuro.warszawa@termedia.pl](mailto:biuro.warszawa@termedia.pl)

**SEKRETARIAT REDAKCJI**

tel. +48 61 822 77 81 wew. 600  
e-mail: [sekretariat@termedia.pl](mailto:sekretariat@termedia.pl)

**DZIAŁ MARKETINGU I REKLAMY**

tel. +48 61 822 77 81 wew. 500  
e-mail: [marketing@termedia.pl](mailto:marketing@termedia.pl)

**DYSTRYBUCJA I PRENUMERATA**

tel. +48 61 656 22 02  
tel./faks +48 61 656 22 00  
e-mail: [prenumerata@termedia.pl](mailto:prenumerata@termedia.pl)

**STUDIO GRAFICZNE**

tel. +48 61 822 77 81 wew. 704  
e-mail: [studio@termedia.pl](mailto:studio@termedia.pl)

**OPRACOWANIE GRAFICZNE**

studio termedia

Wydawca eReumatologia News  
jest członkiem



Za treść reklam umieszczonych  
w eReumatologia News  
odpowiadają reklamodawcy.  
Reklamy leków wydawanych na receptę  
są skierowane tylko do lekarzy,  
którzy posiadają niezbędne uprawnienia  
do ich przepisywania.

# eGastroenterologiaNews

PISMO PORTALU [eGastroenterologia.pl](http://eGastroenterologia.pl)

**spis treści**

Czy leczenie wlewkami hialuronianu sodu (TRUD) może być alternatywą  
w łagodnym i umiarkowanym zaostrzeniu lewostronnej postaci wrzodziejącego  
zapalenia jelita grubego? **1**

Katarzyna Maciejewska, Grażyna Rydzewska



# CZY LECZENIE WLEWKAMI HIALURONIANU SODU (TRUD) MOŻE BYĆ ALTERNATYWĄ W ŁAGODNYM I UMIARKOWANYM ZAOSTRZENIU LEWOSTRONNEJ POSTACI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO?

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Zapalnych Chorób Jelit, Centralny Szpital Kliniczny MSW, Warszawa

<sup>2</sup>Institut Pielęgniarstwa i Późnictwa, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG) należy do grupy nieswoistych zapalnych chorób jelit (NZJ). Jest to rozlany, nieswoisty proces zapalny powodujący ciągłe zmiany w błonie śluzowej jelita grubego. Zmiany zlokalizowane są w odbytnicy i mogą się szerzyć w różnym stopniu na okrężnicę. Etiologia choroby nie jest znana. Uważa się, że istotną rolę w etiopatogenezie odgrywają zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe, jak i autoimmunologiczne.

Na całym świecie obserwuje się tendencję wzrostową zapadalności na WZJG. Szacuje się, że w Europie z powodu NZJ cierpi ok. 0,3% populacji (2,5–3 mln osób). Chorobowość w przypadku WZJG w Europie waha się od 2,4 do 294 zachorowań na 100 tys. osób. Choroba dotyczy często osób młodych, jedna czwarta pacjentów zaczyna chorować na NZJ w wieku dziecięcym. Szczyt zachorowań przypada na 20.–40. rok życia [1].

W Polsce dokładne dane epidemiologiczne nie są znane, jednak przyjmuje się, że na WZJG cierpi czterokrotnie więcej osób niż na chorobę Leśniowskiego-Crohna, tzn. ok. 60 tys. osób.

W zależności od rozległości zmian zapalnych WZJG zgodnie z klasyfikacją montrealską dzielimy na:

- E1 – postać dystalną (zmiany zlokalizowane w odbytnicy),
- E2 – postać lewostronną (zmiany zlokalizowane dystalnie od zagięcia śledzionowego),
- E3 – postać rozległą (zmiany zlokalizowane proksymalnie do zagięcia śledzionowego) [2].

Częstość występowania poszczególnych postaci WZJG jest zróżnicowana geograficznie. W Europie szacuje się, że postać rozległa stanowi ok. 20–30% wszystkich przypadków, postać lewostronna ok. 50%, a postać dystalna ok. 20–30% [3].

Rozległość zmian oraz aktywność choroby warunkują sposób leczenia, wybór preparatu oraz drogę jego podania. W postaciach dystalnej i lewostronnej, które łącznie dotyczą ok. 70–80% chorych, szczególnie polecane jest leczenie miejscowe.

Zgodnie z powszechną praktyką, a także wytycznymi ECCO (*European Crohn and Colitis Organization*)

oraz wytycznymi polskimi Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii – w przypadku zmian zlokalizowanych wyłącznie w odbytnicy lekiem pierwszego wyboru jest mesalazyna stosowana miejscowo, a w razie nieskuteczności lub cięższego przebiegu choroby dodatkowo w formie doustnej. Jeśli leczenie takie nie przynosi efektu, zamiast leczenia miejscowego mesalazyną należy zastosować glikokortykosteroidy miejscowo. W postaci lewostronnej postępowaniem z wyboru jest skojarzone leczenie doustne i miejscowe mesalazyną, a w razie braku poprawy alternatywą mogą być glikokortykosteroidy stosowane miejscowo lub doustnie [4]. Wlewki zarówno mesalazyny, jak i steroidów zalecane są wyłącznie w postaciach lewostronnych, maksymalny zasięg ich działania sięga zagięcia śledzionowego. W przypadku zmian typu E3, czyli zagięcia jelita dalej niż do zagięcia śledzionowego, leczeniem z wyboru w zależności od stopnia zaostrenia choroby są doustne preparaty mesalazyny i/lub doustne i parenteralne preparaty steroidów.

Liczne i poważne działania niepożądane długotrwałej steroidoterapii systemowej ograniczają jej stosowanie jedynie do indukcji remisji choroby. Brak skuteczności leczenia mesalazyną i/lub steroidami jest wskazaniem do włączenia leczenia immunosupresyjnego (azatiopryną, merkaptopuryną, ewentualnie cyklosporyną), a w najcięższych przypadkach także biologicznego (infliksymabem, adalimumabem, wedolizumabem).

Wśród oferowanych dotychczas leków miejscowych są preparaty zawierające mesalazynę, w postaci wlewek, czopków oraz niedostępnej w Polsce pianki doodbytniczej, a także glikokortykosteroidy (czopki i wlewki recepturowe oraz pianka doodbytnicza).

Pomimo stosunkowo małego zasięgu choroby w postaci lewostronnej, znaczna grupa pacjentów nie odpowiada na zastosowane leczenie miejscowe i wymaga eskalowania leczenia zarówno w formie steroidoterapii, jak i leczenia immunosupresyjnego czy nawet terapii raskunkowej, którą jest obecnie cyklosporyna i infliksymab. Alternatywą w leczeniu ciężkiego zaostrenia jest także proktokolektomia. Dlatego też nadal prowadzone są

badania nad nowymi substancjami, które mogłyby być skuteczne w najmniej inwazyjnym, miejscowym leczeniu zaostrzeń WZJG.

Ciekawym rozwiązaniem, dostępnym od niedawna na polskim rynku, jest zastosowanie preparatu zawierającego hialuronian sodu w postaci wlewek doodbytniczych. Preparat jest przeznaczony do leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci lewostronnego WZJG. Zawiera on postać hialuronianu do stosowania w tkankach miękkich o wysokim profilu czystości i biokompatybilności STABHA (*Soft Tissue Adapted Biocompatible Hyaluronic Acid*). Metoda ta, zupełnie innowacyjna w NZJ, znana jest od dłuższego czasu w innych dziedzinach medycyny.

Hialuronian jest nierozgałęzionym glikozoaminoglikanem występującym w macierzy pozakomórkowej, na powierzchni komórek oraz wewnątrzkomórkowo. Należy do rodziny glikozoaminoglikanów (GAG), naturalnych heteropolisacharydów, występujących we wszystkich tkankach zwierzęcych. Jego masa cząsteczkowa mieści się w granicach 105–107 Da. Jako składnik macierzy pozakomórkowej odgrywa istotną rolę we wszystkich fazach gojenia, pełniąc funkcje strukturalno-biochemiczne i regulatorowe. Preparaty kwasu hialuronowego mają ugruntowaną pozycję w przyspieszeniu gojenia ran oraz w leczeniu patologii chrząstek stawowych [5]. W badaniach doświadczalnych wykazano zmiany zawartości kwasu hialuronowego w gojącej się ranie w miarę progresji procesów naprawczych. Stwierdzono, że jest on dominującym glikanem tkanki ziarninującej, po czym na kolejnych etapach gojenia jego zawartość stopniowo się zmniejsza, osiągając stabilny poziom w końcowej fazie gojenia. Podobną tendencję obserwuje się również w ranach ludzkich [5]. Wydaje się, że kwas hialuronowy ma istotne znaczenie na każdym etapie gojenia się uszkodzonej tkanki. Wpływa on zarówno na zmniejszanie stanu zapalnego, angiogenezę, jak i tworzenie ziarniny (remodeling).

Żele na bazie kwasu hialuronowego są stosowane do wypełniania ubytków w tkankach oraz do wypełniania zmarszczek i powiększania ust oraz piersi. Ze względu na to, że kwas hialuronowy stopniowo wchłania się do organizmu, implanty na bazie żeli hialuronowych są nietrwałe, co powoduje, że zabiegi z ich użyciem trzeba powtarzać 2–3 razy w roku.

Preparaty zawierające kwas hialuronowy stosowane są m.in. w ortopedii, okulistyce, otolaryngologii, ginekologii, dermatologii, reumatologii i proktologii, m.in. w leczeniu chorób i bólu stawów, np. śródstawowych uszkodzeń i zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych. Duże nadzieje budzi także zastosowanie specjalnych opatrunków hialuronianowych, które są impregnowane insulinopodobnym czynnikiem wzrostu, celem przyspieszenia gojenia błony śluzowej zatok i po endoskopowych zabiegach chirurgicznych. Udokumentowano rolę kwasu hialuronowego w leczeniu niektórych urazów w medycynie sportowej, np. łokcia tenisisty [6]. W gastroenterologii wprowadzono niedawno preparaty kwasu hialuronowego z siarczanem chondroityny jako leczenie nadżerko-

wej postaci choroby refluksowej, wykorzystując gojące i regenerujące działanie kwasu hialuronowego. Preparat ten poza gojeniem nadżerek wykazywał także działanie łagodzące objawy kliniczne u pacjentów z chorobą refluksową [7].

W patogenezie rozwoju WZJG podkreśla się istotną rolę dysfunkcji tzw. bariery śluzówkowej. Treść jelitowa jest oddzielona od środowiska wewnętrznego organizmu przez błonę śluzową oraz znajdującą się na jej powierzchni warstwę śluzu. Zaburzenia składu śluzu oraz macierzy międzykomórkowej (szczególnie błony podśluzowej) mogą się przyczyniać zarówno do powstania, jak i podtrzymania reakcji zapalnej odpowiedzialnej za objawy WZJG [8]. Stąd też idea miejscowego leczenia przyspieszającym gojenie preparatem hialuronianu sodu wydaje się w tym przypadku niezwykle interesująca.

Fracja drobnocząsteczkowa kwasu hialuronowego przenika do komórek nabłonka i macierzy międzykomórkowej, poprawia funkcję cytoszkieletu komórek, ułatwia ich migrację oraz różnicowanie w miejscu uszkodzenia. Z kolei frakcja wielkocząsteczkowa działa na powierzchni błony śluzowej, poprzez wpływ na zawartość oraz stopień uwodnienia składników zmienia lepkość śluzu, a dzięki temu chroni komórki błony śluzowej przed szkodliwym wpływem bakterii, ich antygenów i toksyn oraz substancji chemicznych zawartych w treści jelitowej, a także ich przedostawaniem się poza błonę śluzową. Zmniejsza także napływ komórek zapalnych, ograniczając aktywność procesu zapalnego. Preparat przyspiesza gojenie się błony śluzowej, tak ważne w osiągnięciu nie tylko remisji klinicznej, lecz także tzw. głębokiej remisji, której znaczenie podkreślane jest ostatnio we wszystkich badaniach dotyczących NZJ. Podstawy patogenetyczne i mechanizm działania zachęcają do podejmowania prób zastosowania kwasu hialuronowego w gojeniu błony śluzowej w lewostronnym WZJG. Ważny jest także wysoki profil bezpieczeństwa tej terapii miejscowej. Znaczenie takiej terapii wydaje się szczególnie istotne w przypadku nieskuteczności zalecanej dotychczas mesalazyny.

Preparat TRUD, wprowadzony właśnie na polski rynek, ma udokumentowane korzystne działanie w leczeniu miejscowym lewostronnego WZJG. W badaniu włoskiej grupy Fiorino i wsp. wykazano skuteczność hialuronianu sodu w indukcji remisji zarówno klinicznej, jak i endoskopowej w łagodnej, lewostronnej postaci WZJG u 21 pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było bezpieczeństwo terapii oraz odpowiedź kliniczna po 28 dniach. Drugorzędowe punkty końcowe to remisja kliniczna, remisja endoskopowa oraz tolerancja takiego sposobu leczenia. Autorzy opisali po 4 tygodniach leczenia preparatem zawierającym hialuronian sodu (IBD98E) statystycznie istotną poprawę: u 43% badanych uzyskano odpowiedź kliniczną, a u 47% poprawę endoskopową. Co więcej, w 24% przypadków nastąpiło całkowite wygojenie zmian śluzówkowych potwierdzone badaniem endoskopowym. W trakcie badania nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych, obserwowano jedynie niewielkie wzdęcia, nudności oraz łagodne bóle

brzucha [8]. Autorzy podkreślają doskonały profil bezpieczeństwa takiej terapii. Praca ta miała charakter badania otwartego, ze stosunkowo niewielką grupą włączonych pacjentów, dlatego też istnieje na pewno potrzeba przeprowadzenia badań kontrolowanych na większej populacji, a być może porównania preparatu z mesalazyną w postaci wlewek.

Ciekawą ideą jest także zastosowanie kwasu hialuronowego w postaci doustnych kapsułek o przedłużonym uwalnianiu, zawierających kombinację mesalazyny i kwasu hialuronowego. W badaniach u szczurów wykazano synergistyczny efekt mesalazyny i kwasu hialuronowego w leczeniu eksperymentalnego zapalenia jelita grubego, natomiast u świń porównano kapsułki IBD98-M, zawierające mesalazynę i kwas hialuronowy, z samą mesalazyną i uzyskano potwierdzenie korzystnego efektu

klinicznego przy wysokim profilu bezpieczeństwa. Terapia doustna to jednak jeszcze przyszłość – rozpoczęto dopiero badanie preparatu u ludzi. Z kolei miejscowe stosowanie kwasu hialuronowego w postaci wlewek zostało zarejestrowane w kilku krajach Europy, w tym także w Polsce, jako wyrób medyczny i jest dostępne dla pacjentów.

Na obecnym etapie wydaje się, że ze względu na mechanizm działania miejscowego i korzystny profil bezpieczeństwa stosowanie wlewek hialuronianu sodu jako leczenia wspomagającego w łagodnej i umiarkowanej postaci jest uzasadnione, obiecujące i stanowi ciekawą alternatywę terapeutyczną, szczególnie dla chorych, którzy nie odpowiadają na leczenie mesalazyną, przed włączeniem innych terapii, obciążonych większymi działaniami niepożądanymi.

### PIŚMIENNICTWO

1. Burisch J. i wsp. The burden of inflammatory bowel disease in Europ. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 322-37.
2. Dignass A. i wsp. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 965-90.
3. da Silva B.C. i wsp. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9458-67.
4. Eder P. i wsp. Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące postępowania z pacjentem z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *Prz Gastroenterol* 2013; 8: 1-20.
5. Olczyk P. i wsp. Hialuronian – struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran. *Postępy Hig Med Dosw* 2008; 62: 651-9.
6. Petrella R.J. i wsp. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol* 2010; 2: 4.
7. Di Simone M.P. i wsp. Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on ex-vivo swine model. *Clin Exp Gastroenterol* 2012; 5: 103-7.
8. Florino G. i wsp. Safety and efficacy of sodium hyaluronate (IBD98E) in the induction of clinical and endoscopic remission in subjects with distal ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 330-4.

