

## Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma urýchľuje čas prechodu hrubého čreva a zlepšuje príznaky u dospelých s chronickou zápchou.

Dimitrios Polymeros • Iosif Beintaris • Asimina Gaglia •

George Karamanolis • Ioannis S. Papanikolaou •

George Dimitriadis • Konstantinos Triantafyllou

Prijaté: 11. decembra 2013 / Prijaté: 23. marca 2014 / Publikované online: 8. apríla 2014

© Springer Science + Business Media New York 2014

### Abstrakt

Doterajší stav techniky a cieľ Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma (PHGG) je vo vode rozpustná, neželatínujúca dietetická vláknina so širokým využitím v klinickej výžive. Cieľom tejto prospektívnej štúdie bolo zistiť vplyv guarovej gumy na čas prechodu hrubým črevom (CTT) a príznaky chronickej zápchy.

Metódy Zaradili sme pacientov, ktorí spĺňali kritériá Ríma III pre chronickú zápchu. CTT sa merala pred a na konci liečby. Po dvojtýždňovom zábehovom období dostávali pacienti 5 mg PHGG denne počas 4 týždňov. Počas obdobia štúdie si pacienti viedli denné príznaky, denníky o stolici a preháňadle. Tiež týždenne zaznamenávali ich spokojnosť so symptómami a nežiaduce účinky liečby.

Výsledky Štyridsaťdeväť pacientov bolo liečených; Štúdiu ukončilo 39 (80%). Liečba významne znížila čas prechodu hrubým črevom z  $57,28 \pm 39,25$  na  $45,63 \pm 37,27$  h ( $p = 0,026$ ), zníženie je výraznejšie u pacientov s pomalým prechodom (z  $85,50 \pm 27,75$  na  $63,65 \pm 38,11$  h,  $p = 0,016$ ). Celkovo sa týždenný počet úplných spontánných a spontánných pohybov čriev výrazne zvýšil ( $p \setminus 0,001$ ); posledná uvedená významne korelovala s akceleráciou CTT v celkovej populácii a u pacientov s pomalým tranzitom ( $B = 0,382$ ;  $p = 0,016$  a  $B = 0,483$ ;  $p = 0,023$ ). Okrem toho sa znížil počet vyprázdňovania ( $p \setminus 0,001$ ) a zlepšila sa forma stolice ( $p \setminus 0,001$ ), zatiaľ čo dni s laxatívnym príjmom sa znížili ( $p = 0,001$ , respektíve  $p = 0,027$ ). Záver Štvortýždňové užívanie PHGG urýchľuje čas prechodu hrubého čreva u pacientov s chronickou zápchou, najmä u pacientov s pomalým prechodom, a zlepšuje mnohé z ich príznakov vrátane frekvencie stolice.

Kľúčové slová Chronická zápcha Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma Čas prechodu hrubého čreva Dodatočný súbor

Skratky

PHGG Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma  
CTT Čas prechodu hrubého čreva  
CSBM Dokončenie spontánneho pohybu čriev  
SBM Spontánne pohyby čriev  
SCFAs Masné kyseliny s krátkym reťazcom

### Úvod

Chronická zápcha je častým problémom, ktorý postihuje ľudí všetkých vekových skupín. Jeho prevalencia sa pohybuje v rozmedzí od 2 do 27% v roku 2006

D. Polymeros (&) I. Beintaris A. Gaglia G. Karamanolis  
I. S. Papanikolaou G. Dimitriadis K. Triantafyllou  
Hepatogastroenterologická jednotka, 2. interné oddelenie a  
výskumný ústav, Všeobecná nemocnica Attikon University,  
Lekárska fakulta, Aténska univerzita, Rimini 1,  
124 62 Atény, Grécko  
e-mail: dimpolymeros@yahoo.com  
I. Beintaris  
e-mail: ibeintaris@gmail.com  
A. Gaglia  
e-mail: gagliam2000@hotmail.com  
G. Karamanolis  
e-mail: georgekaramanolis@yahoo.co.uk  
I. S. Papanikolaou  
e-mail: ispapn@hotmail.com  
G. Dimitriadis  
e-mail: gdimi@ath.forthnet.gr  
K. Triantafyllou  
e-mail: ktriant@med.uoa.gr

dospelých v správach zo západných krajín. Štúdia gréckej populácie uvádza, že prevalencia zápchy je približne 15%, pričom častejšie sú postihnuté ženy a starší dospelí. Prvotriednou liečbou zápchy je doplnok stravy s vlákninou. Tieto režimy sú vďaka svojej jedinečnej vlastnosti zadržiavania vody v stolici široko používané pri liečbe tejto poruchy. Podľa svojich fyzikálnych a chemických charakteristík sa vlákna delia na: nerozpustné vlákna (otruby), ktoré sa počas prechodu črevom minimálne upravujú a mechanicky zvyšujú fekálnu hmotu zadržiavaním vody, a rozpustné vlákna (napr. Guarová guma), ktoré sú aspoň čiastočne fermentované v tenkom čreve na mastné kyseliny s krátkym reťazcom (SCFA) a plyny.

Guarová guma, galaktomanan, je gélotvorné vlákno s vysokou viskozitou, ktoré sa získava zo semien *Cyamopsis tetragonoloba* (rastlina guar). Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma (PHGG) pochádza z enzymaticky riadenej čiastočnej hydrolýzy guarovej gummy. Je to vo vode rozpustný negélotvorný vlákna, ktorá si zachováva svoje vlastnosti ako vlákna, ale - kvôli svojej nízkej viskozite - sa môže pridávať do doplnkov alebo enterálnych roztokov [3, 4]. PHGG sa vo veľkej miere fermentuje v hrubom čreve, čo vedie k produkcii SCFA, ktoré stimulujú rast mikrobioty, ako sú *Bi-dobacterium* a *Lacto-bacillus*. Tieto mikroorganizmy zase pôsobia osmoticky na stolicu a zvyšujú jej schopnosť zadržiavať vodu. Taktiež sa uvádza, že PHGG potláča potenciálne škodlivé baktérie, ako je *Clostridium*, a tým podporuje celkové zdravie čriev a nepriamo zvyšuje črevnú motilitu [5–8]. Produkciou SCFA a plynu fermentáciou môžu rozpustné vlákna znižovať čas prechodu črevom, čím zmierňujú tlaky v hrubom čreve a znižujú bolesť [7].

Uskutočnilo sa niekoľko štúdií zahŕňajúcich malý počet osôb, ktoré hodnotili účinky PHGG na fekálny výdaj zdravých jedincov, a ešte menej štúdií u pacientov so zápchou [9–13]. Neexistujú však žiadne fyziologické štúdie, ktoré by vyvolali mechanizmy pôsobenia PHGG.

Primárnym cieľom predloženej štúdie bolo otvoreným spôsobom porovnať tranzitný čas hrubým črevom (CTT) pred a počas liečby PHGG u jedincov s chronickou zápchou, kde pacienti slúžili ako vlastná kontrola. Sekundárnymi cieľmi boli korelácia možnej zmeny v CTT so zmenou príznakov chronickej zápchy.

Pacienti a metódy

Etické hľadiská

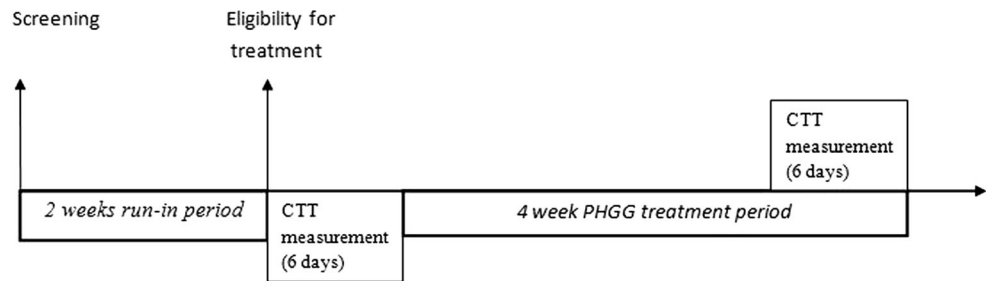
Štúdiu schválila naša inštitucionálna kontrolná komisia a účastníci podpísali informovaný súhlas pri registrácii.

## Pacienti

Zaradili sme za sebou nasledujúcich pacientov starších ako 18 rokov, ktorí navštevovali ambulatnú gastroenterologickú kliniku v univerzitnej nemocnici Attikon v Aténach v Grécku a trpeli chronickou zápchou spĺňajúcou kritériá RÍM III. Nástup príznakov musel predchádzať zaradeniu najmenej 6 mesiacov. Dva z nasledujúcich príznakov museli byť prítomné posledné 3 mesiace pred zaradením do 25% alebo viac defekácií. Namáhanie počas defekácie, hrudkovitá alebo tvrdá stolica, pocit neúplnej evakuácie, pocit anorektálnej obštrukcie / upchatia, použitie manuálnych manévrov na uľahčenie defekácie, < 3 pohyby čriev týždenne; riedka stolica mala byť zriedka prítomná bez použitia preháňadla. Vylúčení boli pacienti s chronickou zápchou v dôsledku primárnej organickej poruchy hrubého čreva, ako je neoplázia, po ožarovaní alebo ožarovanie. Pochirurgická obštrukcia bola vylúčená. Tehotné ženy, pacienti s anamnézou ťažkej hypotyreózy, pacienti trpiaci neurologickými poruchami, ako je Parkinsonova choroba a miecha, pacienti s cukrovkou, pacienti užívajúci lieky ovplyvňujúce motilitu čriev (napr. Antidepresíva, blokátory kalciových kanálov), ako aj zo štúdie boli tiež vylúčení pacienti, ktorí splnili kritériá syndrómu dráždivého čreva. V závislosti od veku pacientov a prítomnosti alarmujúcich príznakov sa pred zaradením do štúdie vykonali všetky relatívne vyšetrenia vrátane kolonoskopie. Štúdia

Prospektívna, otvorená skupina s jednou liečbou, dvojfázová štúdia. Štúdia pozostávala z dvoch období; 2-týždňové zábehové obdobie a 4-týždňové liečebné obdobie. Počas obdobia nábehu boli zaznamenané demografické charakteristiky pacientov a bola stanovená spôsobilosť pacientov postúpiť do liečebného obdobia podľa protokolu stolice ich základných symptómov. Zaznamenala sa tiež spokojnosť pacientov súvisiacich s príznakmi. Pacienti boli poučení, aby udržiavali svoje bežné denné aktivity vrátane pohybu, stravovacích návykov a konzumácie liekov. Plnenie kritérií Ríma III malo byť tiež overené z denníkov pacientov počas zábehu pred meraním CTT. Pred liečbou sa merala východisková CTT. Počas obdobia liečby dostávali pacienti PHGG, ako je uvedené nižšie, a viedli si denníky stolice svojich príznakov, ako to bolo počas obdobia zábehu. Boli tiež zaznamenané nežiaduce udalosti a spokojnosť pacientov súvisiacich so symptómami. Pacienti boli poučení, aby udržiavali svoje bežné denné aktivity vrátane pohybu, stravovacích návykov a konzumácie liekov. CTT sa merala na konci liečebného obdobia po telefonickom hovore, ktorý pacientom pripomínal, aby dostali počas dňa rentgenkontrastné značky

Obr. 1 Harmonogram štúdie označujúci obdobia štúdie a hodnotenia pacientov. PHCG čiastočne hydrolyzovaná guarová guma, týždeň, CTT čas prechodu hrubým črevom



posledných 6 dní liečby (protokol merania CTT nájdete nižšie).

### Hodnotenia

Príznak a denník stolice. Počas dvoch študijných období si pacienti denne zaznamenávali do denníka podrobnosti o pohybe čriev vrátane frekvencie, prítomnosti namáhania, prítomnosti neúplnej evakuácie, používania preháňadiel a konzistencie stolice pomocou vizuálnej pomôcky, stupnice Bristolskej stolice v rozmedzí od 1: tvrdá stolica do 7: tekutá stolica. Pacienti tiež týždenne zaznamenávali prítomnosť nadúvania a bolesti brucha a ich celková spokojnosť v rozmedzí od 0 = „, veľmi spokojní“ do 4 = „, veľmi nespokojní“ na Likertovej škále. Na vstup do liečebného obdobia a na zahrnutie do analýzy bola potrebná viac ako 90% miera dokončenia údajov z denníka. Výpočet CTT Pred a na konci liečebného obdobia sa čas prechodu hrubého čreva pacientov meral pomocou rentgenkontrastných markerov (Colon Transit, P & A Mauch, Muenchenstein, Switzerland). Pacienti museli prestať užívať preháňadlá po dobu 1 týždňa a potom dostali jednu kapsulu obsahujúcu desať rentgenkontrastných markerov jedenkrát denne počas 6 dní a na siedmy deň sa vykonal obyčajný röntgenový snímok brucha vo zvislej polohe (2). Súčet markerov nájdených v röntgenovom lúči sa vynásobil 2,4, čo malo za následok CTT vyjadrené v hodinách. Normálna CTT bola definovaná ako  $\leq 60$  h pre mužov a  $\leq 70$  h pre ženy [15]. Nežiaduce udalosti. Pacienti boli požiadaní, aby si počas liečby zaznamenali nežiaduce udalosti do svojich denníkov.

### Liečba

Počas oboch období štúdie mohli pacienti dostávať tablety bisacodylu až do 10 mg alebo dva čapíky glycerínu



Obr. 2 Rovinný brušný röntgen pacienta v deň 7 po požití tvorcov na meranie času prechodu hrubým črevom. Tridsaťšesť markerov zostávajúcich v čreve naznačuje predĺžený prechod hrubým črevom ako preháňadlá, ak počas 3 po sebe nasledujúcich dní nedošlo k defekácii. Všetky ďalšie preháňadlá vrátane klystíru boli zakázané. Počas obdobia liečby dostávali oprávnení pacienti jedno vrecúško obsahujúce 5 mg PHGG [Benefit, Novartis (Hellas) Consumer Health, Metamorphosis Grécko] v tekutej forme denne (kedykoľvek počas dňa) počas 4 týždňov. Koncové body štúdie. Primárny koncový bod. Na vyhodnotenie účinku použitia PHGG na CTT. Sekundárne koncové body. Vyhodnotiť vplyv PHGG na počet úplných spontánnych pohybov čriev (CSBM) definovaných ako defekácie, po ktorých nenasleduje pocit neúplnej evakuácie bez pomoci preháňadiel za posledných 24 hodín;

počet spontánnych pohybov čriev (SBM) definovaných ako defekácie vyskytujúce sa bez pomoci preháňadiel za posledných 24 hodín; potreba namáhania; nadúvanie; bolesť brucha; laxatívne použitie; pacientov, spokojnosť so symptómami zápchy a výskyt nežiaducich udalostí. Meranie výsledku

Pokiaľ ide o primárny cieľový ukazovateľ, CTT na konci liečebného obdobia sa porovnáva s CTT pred liečbou.  
ii. Pre sekundárne cieľové ukazovatele.

1. Počet CSBM za týždeň počas liečebného obdobia sa porovnáva s počtom CSBM za týždeň počas zábehového obdobia.
2. Počet SBM za týždeň počas liečebného obdobia sa porovnáva s počtom SBM za týždeň počas zábehového obdobia.
3. Percento pohybov čriev s namáhaním počas obdobia liečby sa porovnáva s percentom pohybov čriev s namáhaním počas obdobia zábehu.
4. Percento týždňov s nadúvaním počas obdobia liečby sa porovnáva s percentom týždňov s nadúvaním počas obdobia zábehu.
5. Percento týždňov s bolesťou brucha počas obdobia liečby sa porovnáva s percentom týždňov s bolesťami brucha počas obdobia zábehu.
6. Počet dní v týždni, počas ktorých sa počas liečby vyžadovalo užívanie preháňadiel, sa porovnáva s počtom dní v týždni, v ktorých sa vyžadovalo užívanie preháňadiel počas obdobia zábehu.
7. Skóre formy stolice podľa Bristolovej stupnice počas obdobia liečby sa porovnáva so skóre počas obdobia zábehu.
8. Spokojnosť pacientov počas 4 týždňov liečby sa porovnáva s ich spokojnosťou počas zábehu.
9. Počet a závažnosť nežiaducich udalostí.

### Štatistická analýza

Na základe predchádzajúcich údajov o používaní diétnych tabliet vo forme kakaových šupiek u detí s chronickou zápchou [16], ktoré preukázali 30% zlepšenie CTT, sme vypočítali požadovanú veľkosť vzorky 42 pacientov, aby sme dosiahli štatistickú úroveň signifikancie 0,05 s 80% výkonom pre 30% zlepšenie po liečbe pre hlavný cieľový ukazovateľ. Vzhľadom na neistotu neoprávneneosti

pacientov na začatie liečby a mieru predčasného ukončenia liečby, rozhodli sme sa prijať 60 pacientov.

Údaje sa uvádzajú ako absolútna hodnota a percentuálna hodnota pre kvalitatívne premenné a ako primeraná stredná hodnota  $\pm$  SD alebo stredná hodnota (IQR). Kvantitatívne premenné boli hodnotené pomocou Kol-mogorov-Smirnovovho testu kontinuity a vhodne sa použili párové neparametrické a párové parametrické testy. Na posúdenie kvalitatívnych premenných sme podľa potreby použili chí-kvadrát a Fisherov presný test. Korelácia sa hodnotila regresnou analýzou. p hodnota 0,05 bola považovaná za štatistický význam.

### Výsledky

Od februára 2009 do septembra 2010 vstúpilo do dvojtyždňového úvodného obdobia 60 pacientov spĺňajúcich kritériá Rím III pre chronickú zápchu. Z nich 11 pacientov bolo vylúčených z liečebného obdobia, pretože nespĺnili kritériá Rím III na základe údajov z denníka počas zábehu. Ako je uvedené v tabuľke 1, zatiaľ čo základné demografické charakteristiky pacientov so zlyhaním skriningu boli podobné tým, ktoré dokončili štúdiu, medzi týmito dvoma skupinami pacientov bol značný rozdiel, pokiaľ ide o použitie CSBM, SBM, namáhania a preháňadiel.

Desať zo 49 pacientov, ktorí vstúpili do liečebného obdobia, bolo z analýzy vylúčených: Sedem pacientov nedokončilo účasť na liečbe z dôvodu pretrvávajúcich symptómov, zatiaľ čo traja pacienti nedostatočne dokončili denný denník (chýbajúce údaje [10%]). Tabuľka 1 ukazuje, že základné demografické údaje, príznaky a údaje o CTT boli podobné u pacientov vylúčených a zahrnutých do analýzy.

Nakoniec bolo do analýzy zahrnutých 39 pacientov. Ich základné charakteristiky sú uvedené v tabuľke 1. Na základe zabehutej CTT bolo 22 pacientov s pomalou a 17 s normálnou tranzitnou zápchou.

#### Primárny koncový bod

Celkovo bola CTT pred liečbou  $57,28 \pm 39,25$  h a na konci liečby sa signifikantne znížila na  $45,63 \pm 37,27$  h ( $p = 0,026$ ). Tento rozdiel v skutočnosti riadili pacienti s pomalým časom prechodu, kde sa CTT významne znížila z  $85,50 \pm 27,75$  na  $63,65 \pm 38,11$  h po liečbe ( $p = 0,016$ ), zatiaľ čo u pacientov s normálnym časom prechodu sa nezistil žiadny rozdiel (tabuľka 2).

#### Sekundárne koncové body

V tabuľke 2 sú zhrnuté výsledky štúdie týkajúce sa sekundárnych cieľov. Presnejšie:

Tabuľka 1 Základné charakteristiky pacientov

	Liečebná skupina N = 39	Screen failure group N = 11	Excluded from the analysis group N = 10
Ženské pohlavie	34 (87.2 %)	10 (90.9 %)	9 (90 %)
Vek	56.26 ± 16.21	53.55 ± 12.99	51.60 ± 18.98
BMI	24.18 ± 2.96	24.25 ± 0.96	24.36 ± 1.13
CTT (priemer ± SD)	57.28 ± 39.25	N/A	70.26 ± 27.42
Pacienti s oneskoreným CCT	22 (56.4)	N/A	5 (50 %)
CSBM za týždeň [medián (IQR)]	0 (0–0)	1 (1–2)*	0 (0–1)
SBM za týždeň [medián (IQR)]%	1.5 (0–2.5)	3 (2–3)*	1 (1–2)
BMI index telesnej hmotnosti, doba prechodu hrubého čreva	BM s namáhaním	20 (20–50)*	100 (50–100)
CTT, CSBM úplné spontánne pohyby čriev, SBM spontánne pohyby čriev, pohyby čriev BM	Skóre formy stolice (Bristolská stupnica)	1.8 (1.5–2.0)	1.8 (1.5–2.0)
* Štatistický významný rozdiel v porovnaní s charakteristikami liečenej skupiny	[medián (IQR)]	100 (75–100)	100 (75–100)
	% týždňov s nadúvaním	50 (0–100)	100 (93.75–100)
	% týždňov s bolesťami brucha Dni užívania preháňadiel týždenne	0 (0–1)*	2 (1.75–2.25)
	Spokojnosť pacientov (medián (IQR))	2 (2–3)	2 (2–3)

1. Celkovo sa stredný počet CSBM zvýšil z 0 (0–0) za týždeň pred liečbou na 1,25 (0,25–3) za týždeň po liečbe ( $p \setminus 0,001$ ). Podobné významné rozdiely sa zistili u pacientov s pomalým a normálnym časom prechodu.
2. Medián počtu SBM za týždeň sa tiež zvýšil z 1,5 (0–2,5) pred liečbou na 4,75 (2,25–6,75) po liečbe ( $p \setminus 0,001$ ) celkovo a 23% pacientov malo po liečbe viac ako dva SBM. Dôležité je, že zvýšenie SBM významne korelovalo s akceleráciou CTT ( $B = 0,382$ ,  $p = 0,016$ ). Medián počtu SBM za týždeň sa významne zvýšil u pacientov s pomalým a normálnym časom prechodu. Podobné pozorovaniu v celkovej populácii, zvýšenie SBM významne korelovalo s akceleráciou CTT ( $B = 0,483$ ,  $p = 0,023$ ) v skupine pacientov s pomalým tranzitným časom.
3. Liečba guarovou gumou výrazne ( $p \setminus 0,001$ ) znížila percento vyprázdňovania čreva pri namáhaní týždenne zo 100 (0–100) a 100 (50–100)% v dobe zábehu na 38 (9,6–53) a 37,5 (24,1 - 53)% počas liečby celkovo, respektíve v skupine s časom pomalého prechodu. Zlepšenie týkajúce sa namáhania nedosiahlo významnosť v skupine s normálnym tranzitom pacientov.
4. Percento týždňov nadúvania v celkovej populácii sa znížilo zo 100 (100–100) na 100 (25–100)% počas liečby ( $p = 0,001$ ). Významné zníženie nadúvania bolo tiež zaznamenané v skupinách pacientov s pomalým a normálnym tranzitom ( $p = 0,046$ , resp.  $P = 0,007$ ).
5. Percento týždňov bolesti bolo znížené zo 100 (25–100)% na začiatku liečby na 50 (0–75)% počas celého liečebného obdobia ( $p = 0,027$ ). Pomaly

tranzitná skupina, bolesť sa liečením signifikantne znížila ( $p = 0,027$ ), zatiaľ čo v normálnej tranzitnej skupine sa nezistilo významné zlepšenie.

6. Celkovo sa počet dní v týždni s príjmom preháňadiel výrazne znížil z 3 (0–3) v dobe zábehu na 0 (0–1,25) ( $p \setminus 0,001$ ) počas liečebného obdobia. To bol prípad aj skupín s pomalým tranzitom a s normálnym tranzitom ( $p = 0,049$ , resp.  $P = 0,007$ ).
7. Liečba guarovou gumou zlepšila stredné skóre formy stolice približne o dve jednotky podľa Bristolskej stupnice z 1,8 (1,8–2,5) na 3,7 (3,4–4,5) celkovo počas obdobia liečby ( $p \setminus 0,001$ ). Významné zlepšenie bolo tiež zrejmé v skupinách s pomalým a normálnym tranzitom ( $p \setminus 0,001$ ).
8. Skóre spokojnosti pacientov súvisiace so zápchou sa nezmenilo ani v celkovej populácii, ani u pacientov s pomalým a normálnym tranzitom.
9. Šesť pacientov hlásilo počas liečby prechodné nezávažné nežiaduce udalosti.

U dvoch pacientov zo skupiny s časom pomalého prechodu došlo k miernemu nadúvaniu. V skupine s normálnym časom prechodu sa dvaja pacienti sťažovali na nadúvanie, jeden pacient mal bolesti hlavy a jeden pacient mal mierne bolesti brucha. Žiadna z vyššie uvedených udalostí nevedla k prerušeniu liečby.

#### Diskusia

Pokiaľ je nám známe, jedná sa o prvú štúdiu, ktorá hodnotila vplyv PHGG na CTT - objektívne meranie motility hrubého čreva - u dospelých osôb s chronickým ochorením

Tabuľka 2 Výsledky sekundárných cieľov

	Celkovo n = 39		Slow transit patients, n = 22		Pacienti s normálnym tranzitom, n = 17	
	Predúprava	Dodatčná úprava	Predúprava	Dodatčná úprava	Predúprava	Dodatčná úprava
CTT (priemer ± SD)	57.28 ± 39.25	45.63 ± 37.27 <sup>†</sup>	85.50 ± 27.75	63.65 ± 38.11 <sup>†</sup>	20.75 ± 11.63	22.3 ± 19.17
CSBM za týždeň [medián (IQR)]	0 (0–0)	1.25 (0.25–3) <sup>†</sup>	0 (0–1)	1.125 (0.25–2.75) <sup>†</sup>	0 (0–0)	2.25 (0.25–3.5) <sup>†</sup>
SBM za týždeň [medián (IQR)]	1.5 (0–2.5)	4.75 (2.25–6.75) <sup>†</sup>	0.5 (0–2.5)	4 (1.75–7.5) <sup>†</sup>	2 (0.5–2.75)	4.75 (3.12–5.25) <sup>†</sup>
% BM s namáhaním	100 (0–100)	38 (9.6–53) <sup>†</sup>	100 (50–100)	37.5 (24.1–53) <sup>†</sup>	100 (0–100)	38 (3.13–54.65) <sup>†</sup>
% týždňov s nadúvaním	100 (100–100)	100 (25–100) <sup>†</sup>	100 (0–100)	100 (0–100) <sup>†</sup>	100 (100–100)	50 (37.5–100) <sup>†</sup>
% týždňov s bolesťami brucha Dni preháňadiel	100 (0–100)	50 (0–75) <sup>†</sup>	100 (0–100)	25 (0–75) <sup>†</sup>	100 (0–100)	50 (25–100)
preháňadiel	3 (0–3)	0 (0–1.25) <sup>†</sup>	3 (0–3)	0 (0–3.25) <sup>†</sup>	3 (0–7)	0.5 (0–0.62) <sup>†</sup>
Forma stolice [medián (IQR)]	1.8 (1.8–2.5)	3.7 (3.4–4.5) <sup>†</sup>	1.8 (1.77–3.15)	3.45 (3–4.5) <sup>†</sup>	2 (1.8–2.25)	4 (3.64–4.56) <sup>†</sup>
Spokojnosť pacientovb [medián (IQR)]	2 (2–3)	2.5 (2–3)	3 (2–3)	3 (2.5–3)	2 (1.5–3)	2.25 (1.25–2.87)
Nežiaduce udalosti		6 (15.4 %)		4 (18.2 %)		2 (11.8 %)

CSBM úplné spontánne pohyby čriev, CTT čas prechodu hrubým črevom, SBM spontánne pohyby čriev, pohyby čriev BM,% percent

<sup>†</sup> hodnota p \ 0,05

hodnota p \ 0,001

Merané v jednotkách stupnice Bristol pomocou štvorkrovej Likertovej stupnice

zápcha. Ukázali sme, že PHGG 5 mg / deň počas 4 týždňov celkovo akceleroval prechod hrubým črevom o 12 hodín (21%). Účinok bol zreteľnejší u pacientov s pomalým prechodom, ktorí dosiahli zníženie CTT približne o 22 (26%) h. V podobnej štúdiu u 56 detí so zápchou suplementácia nerozpustným kakaovým šupkou významne urýchlila CTT o 30% a u pacientov s pomalým tranzitom o 50% [16]. Frekvencia stolice - CSBM a SBM - sa počas liečby zvýšila a dosiahla štatistický význam u normálnych aj pomalých tranzitných pacientov. Jeden zo štyroch a jeden z troch pacientov „normalizoval“ frekvenciu SBM (t. J. Viac ako dva SBM za týždeň) v celej populácii štúdie a v skupine s pomalým tranzitom. Takahashi a kol. [10] tiež zaznamenali významné zvýšenie frekvencie defekácie o približne 1,2 stolice týždenne, keď sa PHGG podával 15 ženám so zápchou po dobu 21 dní. Nedávna štúdia preukázala zvýšenie frekvencie čriev pomocou formulácie inulín / PHGG u 60 žien so zápchou; v porovnaní s placebom sa však nezistil žiadny rozdiel [6]. U pediatrickej populácie vykazoval PHGG podobné zlepšenie defekácie laktulózy - približne o jednu stolicu viac týždenne a u pacientov s IBS údaje tiež uprednostňujú terapeutický účinok PHGG na frekvenciu čriev; guarová guma počas 12 týždňov preukázala o 20% vyššiu mieru účinnosti v porovnaní s otrubami pri zlepšovaní návykov čriev s tiež vynikajúcim profilom tolerancie [17, 18]. Vysvetlenie vynikajúcej účinnosti PHGG u subjektov s pomalou tranzitnou zápchou nie je úplne jasné. Väčšina pacientov s normálnou tranzitnou zápchou a malou častou podskupiny s pomalým tranzitom má poruchy evakuácie a dysfunkciu panvového dna; inými slovami, poruchy evakuácie sú v podskupinách pre normálny tranzit nadmerne zastúpené a u týchto pacientov majú preháňadla len malý prínos, ako uvádza americká gastroenterologická asociácia nedávno [19]. V bývalom technickom prehľade sa navrhuje, aby subjekty s pomalou tranzitnou zápchou pravdepodobne nereagovali na suplementárny súbor [19]. To môže platiť iba pre „, konvenčné vlákno “(napr. Psyllium) kvôli ich gélotvorným vlastnostiam vedúcim k zvýšeniu objemu výkalov, čo však neplatí pre PHGG kvôli jeho negelotvorným vlastnostiam. Ukázali sme, že PHGG normalizoval konzistenciu stolice a významne znížil potrebu záchranného preháňadla bez ohľadu na východiskový stav pacientov s CTT, čo je účinok už zaznamenaný u dospelých a pediatrických populácií [10, 17]. To sa s najväčšou pravdepodobnosťou vysvetľuje zvýšením schopnosti zadržiavať vodu v stolici spôsobeným osmotickým účinkom PHGG prostredníctvom zníženia luminálneho PH zmenami v bakteriálnej flóre, ako uvádza aj Takahashi a kol. [10]. PHGG mal tiež významný vplyv na namáhanie a bolesti brucha, čo je najvýraznejší účinok u pacientov s pomalým prechodom. Romano a kol. [20] ukázali, že suplementácia PHGG počas 4 týždňov, výrazne zlepšila bolesť, stolica

formy a skóre nadúvania v porovnaní s placebom u detí s funkčnými poruchami čreva a Parisi et al. [18] uviedli 20% zlepšenie oproti placebo pri použití PHGG, pokiaľ ide o bolesť brucha, u 188 dospelých s IBS. PHGG tiež signifikantne znížil percento detí s bolesťami brucha v porovnaní s laktulózou zo 49,2 na 16% v štúdiu U`stu`ndag` et al. [17]. Prínosný účinok PHGG pri bolesti môže byť spôsobený jeho účinkom na zníženie intrakolonického tlaku prostredníctvom zvýšenia produkcie SCFA a zníženia času prechodu črevom [7]. Je zaujímavé, že v našej študovanej populácii PHGG nezvyšoval nadúvanie a plynnosť. Naopak, tieto nepríjemné príznaky sa pri liečbe signifikantne zlepšili, a to tak u normálnych, ako aj u pacientov s pomalým prechodom, pravdepodobne v dôsledku prebiotického účinku guarovej gumy, čo viedlo k priaznivej zmene fekálnej mikrobioty. Tento účinok môže pôsobiť proti úplnej fermentácii PHGG v hrubom čreve, čo teoreticky vedie k zvýšeniu plynosti [7, 21]. Podobné výsledky sa pozorujú u pacientov s IBS [17, 18, 20].

Skóre spokojnosti pacientov týkajúce sa funkcie čriev sa počas liečebného obdobia nezlepšilo. Toto bolo najsubjektívnejšie hodnotenie štúdie a výsledok môže ovplyvniť zvýšené liečebné očakávania pacientov pri zaradení do štúdie, ako aj krátke trvanie liečby v našej štúdiu, pretože počas štvrtého týždňa liečby sa spokojnosť v skutočnosti zvýšila v porovnaní s východisková hodnota, čo by mohlo naznačovať, že maximálny účinok na spokojnosť pacienta by si vyžadoval dlhšie obdobie liečby. Napokon nedošlo k žiadnym závažným nežiaducim udalostiam alebo udalostiam vedúcim k prerušeniu liečby, a to je v súlade s celou literatúrou o doplnení PHGG. Silnými stránkami našej štúdie sú: (1) použitie fyziologicko-logického indexu, ako je CTT, ktorý poskytol objektívne meranie účinku PHGG, a (2) zaradenie pacientov so zápchou do dennej praxe. Je pravda, že naša štúdia má obmedzenia. Po prvé, ide o nekontrolovaný otvorený pokus. Niektorí by mohli namietat, že pozitívne výsledky môžu súvisieť iba s účinkom placebo, pretože účastníci slúžili ako sebakontrola. Čiastočne to môže byť pravda, pokiaľ ide o subjektívne príznaky, ale zlepšenie objektívneho fyziologického indexu s uspokojivou intraindividuálnou reprodukovateľnosťou, ako je CTT - ako je podporené údajmi o zdravých [22] a zápchových [23] populáciách - je ťažké pripísať účinkom placebo. Existujúce údaje podporujú prijateľnú reprodukovateľnosť. Okrem toho zvýšenie frekvencie SBM ukázalo lineárnu koreláciu so zrýchlením prechodu hrubého čreva, čo naznačuje priamu súvislosť fyziologického indexu (CTT) a symptómu (SBM). Sekundárne, miera zlyhaní skríningu (18%) a miera pacientov vylúčených z analýzy (20%) si zaslúžia určité

komentáre. Vysoká miera zlyhania skríningu je častá v liečebných pokusoch s funkčnými poruchami, ktoré odrážajú buď nepresnosť hlásenia pacientov alebo ústup príznakov počas skríningu alebo prísne kritériá začlenenia; miera zlyhania skríningu 23, 26 a 46% bola hlásená v klinických štúdiách so zápchou tegaserod [24], prukaloprid [25] a linaclotid [26]. V našej štúdiu neboli žiadne špecifické základné charakteristiky, ktoré by rozlišovali pacientov vylúčených z tých, ktoré boli zahrnuté do analýzy (tabuľka 1). Nezanedbateľná vyššia frekvencia bolesti brucha u vylúčených pacientov by mohla poskytnúť vysvetlenie ich skorého ukončenia liečby: počasie bolo spojené s vyššou mierou očakávaní od liečby iba špekuláciami. Naše údaje ukazujú, že počet pacientov, ktorí nedokončili štúdiu z dôvodu neúčinnosti liečby, bol počas plánovania štúdie podhodnotený, vzhľadom na mierny vplyv doplnkov stravy na chronickú zápchu. V uvedených klinických štúdiách bola hlásená miera nedokončenia 17% [24] a 12% [25], pričom hlavnými dôvodmi nedokončenia boli výskyt nežiaducich udalostí, suboptimálny terapeutický účinok a porušenie protokolu. Okrem toho, aj keď príznaky zápchy tvoria sekundárne výsledky štúdie, je potrebné uznať, že per-protokol charakter analýzy môže preceňovať zlepšenie prísnych koncových bodov, ako je normalizácia frekvencie čriev. Primárnym koncovým bodom našej štúdie bol však účinok na CTT a jeho pridruženie so symptomatickým zlepšením.

Po tretie, možno tvrdiť, že skutočnosť, že pacienti vedeli, že sa zúčastňujú pokusu, mohla ovplyvniť výsledky, pretože by to mohlo viesť k tomu, že by viac pozornosti venovali svojim obvyklým každodenným činnostiam. Pokiaľ ide o CTT, je veľmi nepravdepodobné, že by to tak bolo, kvôli objektívnosti a reprodukovateľnosti indexu. Pokiaľ ide o príznaky zápchy, súhlasíme s tým, že skutočnosť, že subjekty vedeli, že sa zúčastňujú pokusu, mohla mať vplyv buď na pozitívnu stránku - v dôsledku placebo efektu, pretože pacienti vedeli, že dostávajú skutočnú medicínu - alebo na negatívum - ako by sa dalo povedať, ich zvýšená bdelosť by mohla mať za následok zaznamenanie ďalších príznakov do denníkov. Napokon, absencia dlhodobého následného sledovania po liečbe je tiež výhradou štúdie. Na záver naše výsledky štúdie poskytujú fyziologické vysvetlenie účinku PHGG na príznaky zápchy prostredníctvom zrýchlenia prechodu hrubého čreva. Klinická účinnosť PHGG v rôznych skupinách pacientov s chronickou zápchou sa musí ďalej študovať v rozsiahlejších placebom kontrolovaných štúdiách. Poďakovanie Spoločnosť Novartis (Hellas) Consumer Health poskytla značky pre meranie času prechodu hrubého čreva.

Konflikt záujmov Žiadny.

## Referencie

1. Lembo A, Camilleri M. Chronická zápcha. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1360–1368.
2. Papatheodoridis GV, Vlachogiannakos J, Karaitianos I, Karamanolis DG. Grécky prieskum prevalencie v komunite a charakteristik zápchy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 22: 354–360.
3. Yoon SJ, Chu DC, Juneja L. Chemické a fyzikálne vlastnosti, bezpečnosť a použitie čiastočne hydrolyzovanej guarovej gummy ako potravinového vlákna. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 42: 1–7.
4. Slavin JL, Greenberg NA. Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma. Používa sa na klinickú výživu. *Výživa.* 2003; 19: 549–552.
5. Roberfroid M, Slavin JL. Nestráviteľné oligosacharidy. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2000; 40: 461–480.
6. Linetzky Waitzberg D, Alves Pereira CC, Logullo L a kol. Výhody mikrobioty po doplnení inulínu a čiastočne hydrolyzovanej guarovej gummy: randomizovaná klinická štúdia u žien so zápchou. *Nutr Hosp.* 2013; 27: 123–129.
7. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematický prehľad: úloha rôznych typov vlákien v liečbe syndrómu dráždivého čreva. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 245–251.
8. Bove A, Bellini M, Battaglia E a kol. Konsenzuálne vyhlásenie AIGO / SICCR diagnostika a liečba chronickej zápchy a upchatej defekácie (časť II: liečba). *Svet J Gastro-enterol.* 2012; 18: 4994–5013.
9. Takahashi H, Yang SI, Hayashi C, Kim M, Yamanaka J, Yamamoto T. Účinok čiastočne hydrolyzovanej guarovej gummy na fekálny výkon u ľudských dobrovoľníkov. *Nutr Res.* 1993; 13: 649–657.
10. Takahashi H, Wako N, Okubo T, Ishihara N, Yamanaka J, Yamamoto T. Vplyv čiastočne hydrolyzovanej guarovej gummy na potrat u žien. *J Nutr Sci Vitaminol.* 1994; 40: 251–259.
11. Yamatoya K, Kuwano K, Suzuki J, Mitamura T, Sekeiya K. Účinok hydrolyzovanej guarovej gummy na frekvenciu a pocit defekácie u ľudí. *J Appl Glycosci.* 1995; 42: 251–257.
12. Cummings JH, Pobočka W, DJ Jenkins, Southgate DA, Houston H, James WP. Koloniálna odpoveď na stravu z mrkvy, kapusty, jablk, otrúb a guarovej gummy. *Lancet.* 1978; 1: 5–9.
13. Penagini R, Velio P, Vigorelli R a kol. Vplyv dietetického guaru na cholesterol v sére, prechod cez črevo a výdaj stolice u človeka. *Am J Gastroenterol.* 1986; 81: 123–125.
14. Lewis SJ, Heaton KW. Stupnica formy stolice ako užitočný sprievodca časom prechodu čreva. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32: 920–924.
15. Automaty CE, Felt-Bersma RJ. Účinok očisty čreva na tranzit hrubým črevom pri zápche spôsobenej poruchou pomalého tranzitu alebo evakuácie. *Neurogastroenterol Motil.* 2002; 14: 55–61.
16. Castillejo G, Bullo M, Anguera A, Escibano J, Salas-Salvado J. Kontrolovaná, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia na vyhodnotenie účinku doplnku kakaovej šupky, ktorá je bohatá na stravu, na tranzit hrubým črevom v detských pacientov so zápchou. *Pediatrics.* 2006; 118: 641–648.
17. Şündağ G, Kuloglu Z, Kirbas N, Kansu A. Môže byť čiastočne hydrolyzovaná guarová guma alternatívou k laktulóze pri liečbe detskej zápchy? *Turk J Gastroenterol.* 2010; 21: 360–364.
18. Parisi GC, Zilli M, Miani MP a kol. Vysoko kvalitná suplementácia stravy u pacientov so syndrómom dráždivého čreva (IBS). Porovnanie medzi stravou z pšeničných otrúb a čiastočne hydrolyzovanou guarovou gumou (PHGG). *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 1697–1704.
19. Bharucha AE, Pemberton JH, Locke GR III. Technické preskúmanie zápchy od Americkej gastroenterologickej asociácie. *Gastroenterológia.* 2013; 144: 218–238.
20. Romano C, Comito D, Famiani A, Calamara S, Loddo I. Čiastočne hydrolyzovaná guarová guma pri pediatrických funkčných bolestiach brucha. *Svet J Gastroenterol.* 2013; 19: 235–240.
21. Alam NH, Meier R, Rausch T a kol. Účinky čiastočne hydrolyzovanej guarovej gummy na absorpciu sacharidov, bielkovín a tukov v čreve: dvojito zaslepená kontrolovaná štúdia na dobrovoľníkoch. *Clin Nutr.* 1998; 17: 125–129.
22. Meier R, Beglinger C, Pullwitt A, Meier-Wyss B, Brignoli R. Aké spoľahlivé je meranie času prechodu hrubým črevom pomocou markerovej techniky? *Schweiz Med Wochenschr.* 1995; 125: 1830–1833.
23. Nam YS, Pikarsky AJ, Wexner SD a kol. Reprodukateľnosť štúdie prechodu hrubým črevom u pacientov s chronickou zápchou. *Dis Colon Rectum.* 2001; 44: 86–92.
24. Kamm MA, Müller-Lissner S, Talley NJ a kol. Tegaserod na liečbu chronickej zápchy: randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná nadnárodná štúdia. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 362–372.
25. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J. Klinická štúdia: účinnosť, vplyv na kvalitu života a bezpečnosť a spoľahlivosť prukalopridu pri ťažkej chronickej zápche - a 12-týždňová randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29: 315–328.
26. Lembo AJ, Schneider HA, Shiff SJ a kol. Dve randomizované štúdie s linaklotidom pre chronickú zápchu. *N Engl J Med.* 2011; 365: 527–536.