

Anna Cybulska

Zespół jelita nadwrażliwego – rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne, miejsce leków rozkurczowych

Irritable bowel syndrome – diagnostic and therapeutic recommendations considering the place of antispasmodics

Oddział Chirurgii Jednego Dnia, Wielospecjalistyczny Szpital Medicover w Warszawie, Pracownia Endoskopii, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Anna Cybulska, Oddział Chirurgii Jednego Dnia, Wielospecjalistyczny Szpital Medicover w Warszawie, Pracownia Endoskopii, al. Rzeczypospolitej 5, 02-972 Warszawa, tel.: +48 501 150 635, e-mail: acybulska-58@o2.pl

Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego to częsta i nawracająca choroba, która występuje na wszystkich szerokościach geograficznych. Na półkuli północnej chorobowość jest oceniana na około 11%, z liczbową przewagą kobiet nad mężczyznami (2:1). Objawy zespołu rozwijają się najczęściej w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. Przyczyna choroby jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Wśród czynników etiopatogenetycznych wymienia się czynniki genetyczne, zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewną, stres psychologiczny oraz zakażenia jelitowe. Zespół jelita nadwrażliwego obniża jakość życia, utrudnia pracę zawodową i generuje duże wydatki z funduszy przeznaczonych na ochronę zdrowia; stanowi też poważne obciążenie finansowe dla samych pacjentów. Mimo uciążliwego przebiegu nie prowadzi jednak do rozwoju poważnej choroby z nadmierną umieralnością. Jest to zespół chorobowy przebiegający z nawracającymi bólami brzucha związanymi z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień i/lub zmianą konsystencji stolca. Aktualnie rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego powinno się opierać na Kryteriach Rzymskich IV, opublikowanych w maju 2016 roku. Stanowią one najnowszą aktualizację kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego, określanych zgodnie z nową definicją jako zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Obecnie zespół jelita nadwrażliwego definiuje się jako ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, który spełnia co najmniej 2 z 3 kryteriów – jest związany z: 1) defekacją, 2) zmianą częstości wypróżnień, 3) zmianą konsystencji stolca. W pracy przedstawiono ważniejsze zmiany wprowadzone w Kryteriach Rzymskich IV wraz z uzasadnieniem i omówiono znaczenie nowych kryteriów w praktyce klinicznej.

Słowa kluczowe: zespół jelita drażliwego, rozpoznawanie, Kryteria Rzymskie IV, leczenie, dorośli

Abstract

Irritable bowel syndrome is a common and recurrent disease occurring at all geographical latitudes. The prevalence in the northern hemisphere is estimated at 11%, with more women affected than men (2:1). The symptoms usually develop in the third or fourth decade of life. The aetiology of the disease is complex and not fully explained. Genetic factors, gastrointestinal motor dysfunction, visceral hypersensitivity, psychological stress and intestinal infections are believed to contribute to the etiopathogenesis. Irritable bowel syndrome reduces life quality and work productivity as well as is a considerable financial burden for both health care system and patients themselves. Despite its arduous course, it does not lead to the development of a serious disease with excessive mortality. Irritable bowel syndrome is characterised by recurrent abdominal pain related to defecation, change in bowel habits and/or stool consistency. The diagnosis of irritable bowel syndrome is currently based on the Rome IV diagnostic criteria published in 2016. These criteria are the latest update of the diagnostic criteria for gastrointestinal functional disorders now defined as disorders of gut–brain interaction. Irritable bowel syndrome is currently defined as abdominal pain that has occurred on average at least 1 day per week during the previous 3 months, which meets at least 2 of 3 criteria: 1) is related to bowel movement, 2) is related to a change in stool frequency, 3) is related to a change in stool consistency. The paper presents the main changes introduced in the Rome IV criteria, their rationale and implications for clinical practice.

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnosis, Rome IV criteria, treatment, adults

CHARAKTERYSTYKA OGÓLNA I EPIDEMIOLOGIA

Zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome*, IBS) jest chorobą spotykaną na wszystkich szerokościach geograficznych. Częstość występowania IBS na świecie w populacji ogólnej wynosi 11%⁽¹⁾. IBS stwierdza się dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn, uwzględniając łącznie: kryteria Manninga (1978), Kryteria Rzymskie I (1989), Kryteria Rzymskie II (1999) i Kryteria Rzymskie III (2006)⁽²⁾. Częstość występowania zespołu wśród kobiet wynosi 14%, a wśród mężczyzn – 8,9%. Połowa pacjentów zgłasza pierwsze objawy IBS przed 35. rokiem życia i w tej grupie wiekowej choroba jest o 25% częstsza niż wśród osób powyżej 50. roku życia^(1,3). W badaniu dotyczącym studentów w wieku 18–30 lat częstość występowania IBS wynosiła 24%^(1,3).

IBS jest przypadłością dokuczliwą, obniżającą jakość życia i jakość pracy zawodowej oraz generującą duże wydatki^(1,3). Mimo uciążliwego przebiegu nie prowadzi do rozwoju poważnej choroby. Warunkiem rozpoznania jest przewlekłość objawów przy nieobecności odchyień w wynikach badań. IBS należy do grupy zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych. Nawracający ból brzucha wiąże się z defekacją, zmianą częstości wypróżnień lub zmianą konsystencji stolca. Rozpoznanie opiera się obecnie na Kryteriach Rzymskich IV, w których określono, że IBS diagnozuje się w przypadku bólu brzucha występującego średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące – przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem^(1–5). Wprowadzenie Kryteriów Rzymskich IV wpływa na częstość rozpoznawania IBS i może zmienić wskaźniki w dalszych badaniach epidemiologicznych.

ETIOPATOGENEZA

Rodzinne występowanie IBS oraz badania u bliźniąt potwierdzają udział czynników genetycznych w powstawaniu choroby. Badania genetyczne dotyczące IBS występującego rodzinnie wskazują na polimorfizm genów związanych z regulacją układu serotonergicznego^(6,7), integralnością bariery jelitowej, regulacją funkcji immunologicznych i neuronalnych oraz syntezy, wchłaniania i wydzielania kwasów żółciowych⁽⁸⁾.

Poinfekcyjny zespół jelita nadwrażliwego (*post-infectious IBS*, PI-IBS) rozwija się u 8–31% pacjentów, którzy przebyli ostry infekcyjny epizod zapalenia żołądkowo-jelitowego. Częstość występowania IBS po ostrym zapaleniu żołądkowo-jelitowym jest 7 razy większa niż bez epizodu infekcyjnego. Częstość występowania IBS w ciągu 12 miesięcy od stwierdzenia infekcji jelitowej wynosi 10,1%. PI-IBS może także wynikać z infekcji *Clostridium difficile* (u 25% pacjentów); przeważają postaci mieszane (52%) i postaci biegunkowa (40%) IBS^(9,10). Etiopatogeneza wieloczynnikowa – zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych i mikrobioty jelitowej – stanowi zasadniczy element, który wpływa na pozostałe mechanizmy patogenezy IBS: nieprawidłową motorykę przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewną, zaburzenia funkcji immunologicznych błony śluzowej jelita oraz dysregulację na poziomie

ośrodkowego układu nerwowego (OUN)^(8,11). W regulacji interakcji jelitowo-mózgowych uczestniczą mechanizmy neuronalne, immunologiczne i endokryne modyfikowane przez mikrobiotę jelitową^(12,13). Częstsze występowanie IBS u kobiet uwarunkowane jest zależnymi od płci różnicami w zakresie powyższych mechanizmów⁽⁸⁾. Do głównych neurotransmiterów osi mózgowo-jelitowej należy serotonina, syntetyzowana w jelitach przez komórki enterochromatofilne⁽⁸⁾.

Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita związana z dysbiozą, złą dietą, stresem i czynnikami endogennymi powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej oraz indukcję zaburzeń funkcji motoryczno-sensorycznych przewodu pokarmowego. Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita związana z mikrozapaleniem uważana jest za główny czynnik patogenetyczny PI-IBS^(8,14). W biopsjach obejmujących błonę podśluzową u chorych z PI-IBS w porównaniu z osobami zdrowymi stwierdzono zwiększenie liczby limfocytów T, makrofagów, komórek tucznych i enterochromatofilnych oraz wzrost ekspresji cytokin prozapalnych^(11,15). Do czynników endogennych wpływających na aktywację układu immunologicznego i zaburzenia bariery jelitowej, modulujących funkcje sensoryczne i motoryczne, zalicza się serotoninę, histaminę i kwasy żółciowe^(11,15,16).

U pacjentów z IBS stwierdza się ilościowe i jakościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, który jest modyfikowany przez czynniki endogenne i dietę, co ma istotne implikacje terapeutyczne. Szczególną rolę w patogenezie objawów jelitowych odgrywa zespół przerostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth*, SIBO).

Zmiany w składzie mikrobioty obejmują zmniejszenie liczby bakterii *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, zwiększenie liczby bakterii *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Clostridium* spp. oraz zmiany proporcji między bakteriami typu *Firmicutes* i *Bacteroidetes* (na niekorzyść tych ostatnich). Ponadto u chorych z IBS ryzyko wystąpienia SIBO jest około 5-krotnie większe niż w grupie kontrolnej^(17,18). SIBO występuje częściej u kobiet oraz u pacjentów z biegunką i nasilonym wzdęciem. Dodatni wynik testu laktulozowo-wodorowego, definiowany jako podwojenie stężenia wodoru w wydychanym powietrzu po obciążeniu laktulozą, stwierdza się u około 65% dorosłych i 56% dzieci z IBS⁽¹⁸⁾. Wzrost częstości SIBO podczas leczenia inhibitorami pompy protonowej (IPP) wykryto u 50% leczonych IPP oraz u 6% osób zdrowych. Dodatni wynik testu stanowi racjonalną przesłankę do leczenia antybiotykami, ale żaden klasyczny antybiotyk nie jest rekomendowany do długoterminowego leczenia IBS – poza ryfaksyminą, zalecaną w terapii wszystkich postaci zespołu^(19,20).

Charakterystyczną cechą IBS stanowi zaburzona reaktywność motoryczno-sensoryczna okrężnicy na różnorodne bodźce (stres, rozdęcie odbytnicy czy posiłek). Zaburzenia motoryki dotyczą zarówno jelita grubego, jak i jelita cienkiego⁽²¹⁾.

Nadwrażliwość trzewna może być wynikiem zaburzonego powstawania, przekazywania i analizy bodźców czuciowych, a także nieprawidłowej odpowiedzi na te bodźce, z osłabieniem centralnych procesów hamowania bólu⁽²²⁾.

Wykazano związek nadwrażliwości zakończeń czuciowych włókien nerwowych w ścianie jelit ze wzmożoną produkcją neurotransmiterów (serotonina, substancja P) i z uwalnianiem mediatorów zapalnych z komórek tucznych⁽²¹⁾.

Zaburzenia pracy OUN, które występują u chorych z IBS, mogą powodować zwiększoną reaktywność na bodźce stresowe i wpływać na nasilenie dolegliwości. W badaniach prowadzonych z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania stwierdzono neurofunkcjonalne i neurostrukturalne różnice między mózgiem pacjentów z IBS a mózgiem osób zdrowych^(23,24). U chorych wykazano zaburzenia aktywności ośrodków mózgowych związanych z percepcją bodźców trzewnych oraz regulacją emocji.

Obserwacje kliniczne potwierdzają, że u 50–80% chorych z IBS istnieje zależność między stresem a nasileniem objawów⁽²⁵⁾. Zaburzenia na poziomie OUN wiążą się z dysregulacją autonomicznego układu nerwowego, co może tłumaczyć występowanie u pacjentów z IBS różnorodnych objawów pozajelitowych: bólów głowy i pleców, fibromialgii, zaburzeń snu, zespołu przewlekłego zmęczenia, zaburzeń depresyjno-lękowych⁽²⁶⁾.

Czynniki dietetyczne, szczególnie słabo wchłanialne i łatwo fermentujące krótkołańcuchowe węglowodany i poliole (*fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols*, FODMAPs), mogą wpływać na powstawanie i nasilenie się objawów IBS. Spożycie FODMAPs wzmacnia bakteryjne procesy fermentacyjne⁽²⁷⁾. Podkreśla się także ścisły związek diety z mikrobiotą jelitową i wytwarzanymi przez nią metabolitami, takimi jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które wpływają na funkcje jelit i liczne procesy regulacyjne w zakresie osi mózgowo-jelitowej^(27,28). W analizach związku IBS z nadwrażliwością na gluten wskazuje się na udział innych składników zbóż w wywoływaniu objawów jelitowych⁽²⁹⁾. W trzech badaniach z randomizacją i grupą kontrolną nie stwierdzono przewagi diety bezglutenowej nad placebo, dlatego nie powinna być ona zalecana pacjentom z IBS^(30–32).

Nie potwierdzono roli alergii pokarmowej w patogenezie IBS⁽¹⁸⁾. Nawet 80% badanych uzależnia wystąpienie objawów od aktualnej diety. Jest to efekt „dawkozależny” – przykładowo im więcej wysoko przetworzonych produktów w diecie, tym większe nasilenie objawów⁽³³⁾. W celu złagodzenia objawów sugerowane jest czasowe (przez 6 tygodni) stosowanie diety *low FODMAP*. Sprzyja ona ograniczeniu fermentacji, reguluje pasaż, zmniejsza objętość stolca i produkcję gazów^(34,35).

Ponadto u 20–60% chorych z IBS występują zaburzenia depresyjno-lękowe^(36,37). Nierzadko obserwuje się też somatyzację i neurotyzm. Pacjenci z IBS dość często zgłaszają objawy spoza układu pokarmowego: senność, częste bóle głowy i pleców w odcinku lędźwiowym, nocne oddawanie moczu, częste i nagłe oddawanie moczu, a w przypadku kobiet także zaburzenia miesiączkowania i dyspareunię⁽³⁸⁾. Współistniejące zaburzenia psychiczne wpływają na sposób postrzegania choroby, odczuwanie dolegliwości i poszukiwanie pomocy lekarskiej, jak również na wyniki leczenia. Mogą wreszcie zaburzać obraz kliniczny i być powodem trudności diagnostycznych^(36–38).

OBJAWY, DIAGNOSTYKA, RÓŻNICOWANIE I ROZPOZNIANIE

Koncepcja, według której IBS rozpoznaje się po wykluczeniu innych chorób, jest już nieaktualna.

Rozpoznanie opiera się na rzetelnie zebranych wywiadzie, badaniu fizykalnym i zgodności objawów z Kryteriami Rzymskimi IV. Liczbę badań dodatkowych należy ograniczać do minimum. Jedynie w uzasadnionych przypadkach (opisanych poniżej) powinno się zlecić wykonanie kolonoskopii.

Wyróżnia się cztery główne podtypy IBS: IBS z dominującym zaparciem (*constipation*, IBS-C), IBS z dominującą biegunką (*diarrhoea*, IBS-D), IBS ze zmiennym rytmem wypróżnień (*mixed*, IBS-M) i niesklasyfikowaną postacią IBS (*unsubtyped*, IBS-U).

Diagnoza IBS powinna być stawiana na podstawie objawów klinicznych. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne. Z badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce IBS wymienia się przede wszystkim morfologię krwi (niedokrwistość i podwyższona liczba leukocytów będą wymagały pogłębienia diagnostyki)⁽³⁹⁾. Stwierdzono też przydatność oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy i kalprotektyny w stolcu u chorych, u których konieczne jest różnicowanie niezaparciowej postaci IBS i nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ)⁽⁴⁰⁾. Gdy parametry stanu zapalnego są tylko nieznacznie podwyższone, a prawdopodobieństwo wystąpienia NChZJ niskie, zaleca się powtórzenie badań (CRP i kalprotektyny) przed decyzją o kolonoskopii⁽⁴¹⁾. W uzasadnionych przypadkach klinicznych rekomenduje się także wykonanie oznaczenia tyreotropiny (TSH)⁽³⁹⁾. Badania serologiczne w kierunku choroby trzewnej (przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA i IgA całkowite) są szczególnie zalecane w IBS-D i IBS-M nieodpowiadających na terapię empiryczną⁽³⁹⁾. Przy podwyższonych stężeniach anty-tTG w klasie IgA zaleca się wykonanie gastrokopii z pobraniem wycinków z dwunastnicy na potrzeby badania histopatologicznego⁽⁴²⁾. W różnicowaniu przyczyny biegunki, w zależności od obrazu klinicznego, można ponadto rozważyć badania mikrobiologiczne i parazytologiczne stolca⁽³⁹⁾.

Ze względu na częste współistnienie SIBO u chorych z IBS (szczególnie w postaci z dominującą biegunką i przy nasilonym wzdęciu) w diagnostyce należy uwzględnić testy oddechowe w kierunku SIBO. Niekiedy wskazane bywa badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jako uzupełnienie badania przedmiotowego.

Kolonoskopia powinna być zalecana tylko w uzasadnionych przypadkach (m.in. przy współistniejących objawach alarmujących i czynnikach ryzyka choroby organicznej, a także u osób po 50. roku życia – jako badanie w kierunku nowotworów jelita grubego). Badanie kolonoskopowe lub fibrosigmoidoskopia nie są rekomendowane u pacjentów w wieku poniżej 50 lat z podejrzeniem IBS bez objawów alarmujących^(43,44).

Jeśli wykonuje się badanie kolonoskopowe u pacjentów z IBS-D, zwłaszcza u kobiet po 50. roku życia, należy pobrać wycinki z prawej i lewej połowy okrężnicy w poszukiwaniu zapalenia mikroskopowego⁽⁴²⁾.

Czynniki ryzyka choroby organicznej i objawy alarmujące to:

- wiek >50 lat;
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka jelita grubego, celiakii, nieswoistych chorób zapalnych jelit;
- niedawne leczenie antybiotykami;
- pobyty w rejonach endemicznego występowania chorób zakaźnych lub pasożytniczych;
- krótki czas trwania objawów;
- występowanie objawów w nocy;
- niezamierzona utrata masy ciała;
- stan podgorączkowy lub gorączka;
- krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego lub krew w stolcu;
- wyczuwalny opór w jamie brzusznej;
- wodobrzusze;
- niedokrwistość;
- zwiększona liczba białych krwinek.

LECZENIE RÓŻNYCH POSTACI IBS

Leczenia przyczynowego nie ma, należy więc zastosować terapię ukierunkowaną na dominujący objaw.

Postępowanie niefarmakologiczne: wysiłek fizyczny i wsparcie psychologiczne

Sugerowany jest umiarkowany wysiłek fizyczny w różnych formach (np. joga) w celu utrzymania kondycji fizycznej i złagodzenia objawów IBS. Podstawą efektu prozdrowotnego są równowaga psychiczna, umiejętność radzenia sobie ze stresem i aktywność fizyczna⁽⁴⁵⁾. Chorym zaleca się samodzielny trening, udział w grupach wsparcia, organizacjach, stowarzyszeniach pacjentów bądź konsultację psychologiczną ukierunkowaną na opracowanie optymalnych sposobów radzenia sobie ze stresem. U osób z nadwagą i otyłością częściej występują objawy IBS, a redukcja masy ciała prowadzi do poprawy. Z najnowszych badań prowadzonych przed operacjami bariatrycznymi (obserwacja 1542 osób) wynika, że częstość występowania IBS jest w grupie ludzi otyłych nawet trzykrotnie większa niż w populacji ogólnej i wynosi 13,3–30%^(46–49). Tylko jedno badanie było poświęcone skutkom redukcji masy ciała w zakresie objawów IBS. Przy istotnej statystycznie redukcji wagi uzyskano istotny statystycznie spadek nasilenia objawów IBS ogółem, a po analizie poszczególnych objawów także każdego z nich, poza bólem⁽⁵⁰⁾.

Dieta

Jak już wspomniano, w celu zmniejszenia objawów sugerowane jest czasowe (przez 6 tygodni) stosowanie diety z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli (dieta *low FODMAP*). Ze względu na brak wystarczających dowodów

nie jest rekomendowane powtarzanie diety. Nie zaleca się również stosowania diety eliminacyjnej opartej na stężeniu przeciwciał przeciwko poszczególnym składnikom pokarmowym. W przypadku pacjentów odnoszących korzyść z diety eliminacyjnej sugerowane są indywidualne modyfikacje dietetyczne, bazujące na doświadczeniach danej osoby^(51,52).

Z uwagi na charakter choroby odpowiednia dieta powinna być stosowana przewlekłe. Dawka błonnika nie została jednoznacznie określona; sugeruje się 10–25 g błonnika na dobę i niespożywanie błonnika nierozpuszczalnego (nasilenie wzdęć). Źródłem błonnika rozpuszczalnego (zalecanego) są świeże warzywa i owoce, babki (płesznik, lancetowata i jajowata), otręby owsiane i gotowe suplementy, natomiast błonnika nierozpuszczalnego (niezalecanego) – otręby pszenne, ziarna, orzechy, fasola, warzywa kapustne i korzeniowe^(53,54).

Leczenie preparatami roślinnymi

Zażywanie olejku miętowego skutkuje istotną statystycznie redukcją objawów. Alam i wsp. zwrócili uwagę, że objawy jelitowe nawracają po zaprzestaniu stosowania preparatu, co – wobec braku badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (najdłuższy czas podawania to 12 tygodni) – należy brać pod uwagę podczas formułowania stałych zaleceń dla pacjentów⁽⁵⁵⁾. W grupach przyjmujących olejek stwierdzano częstsze niż w grupach placebo występowanie zgagi^(56,57).

Konieczne jest zastrzeżenie, że badania oceniające skuteczność dotyczyły konkretnych preparatów, więc nie można ekstrapolować wyników na wszystkie dostępne formy mięty i produkty miętowe. Ze względu na różne formułacje i sposoby konfekcjonowania preparatu dostępne w Polsce ustalenie optymalnej dawki nie jest możliwe. W omawianych badaniach stosowano dużą dawkę: 180–225 mg⁽⁵⁸⁾.

Leki w IBS z dominującą biegunką

Zalecane jest stosowanie loperamidu w celu zmniejszenia nasilenia biegunki u pacjentów z biegunką w przebiegu IBS, choć preparaty te nie wpływają na redukcję objawów IBS ogółem. U 171 przebadanych chorych nie stwierdzono skuteczności loperamidu w łagodzeniu ogółu dolegliwości związanych z IBS, ale we wszystkich badaniach odnotowano istotne statystycznie złagodzenie biegunki, więc w tym wskazaniu – warunkowo – lek może być ordynowany.

We wszystkich postaciach IBS z myślą o zmniejszeniu objawów ogółem zalecana jest 14-dniowa terapia ryfaksymią. W przypadku dwóch nawrotów dolegliwości u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z terapii ryfaksymią, zaleca się cykliczne leczenie w identycznym schemacie, w odstępach co 4 tygodnie^(59,60). W Polsce dopuszcza się dawkę 1200 mg (3 × 400 mg). Ryfaksymina jest jedynym znanym eubiotykiem przywracającym prawidłowy skład mikrobioty jelitowej w mechanizmie bezpośrednim (działanie przeciwbakteryjne) i poprzez jej modulację. Nie zaburza ogólnego

składu flory bakteryjnej, a jedynie wpływa na szkodliwe bakterie. Czternastodniowe leczenie zwiększa liczbę *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz bakterii o właściwościach przeciwzapalnych. Ryfaksymina działa immunomodulująco (stymulacja cytokin przeciwzapalnych, hamowanie cytokin prozapalnych), zmniejsza patologiczną przepuszczalność enterocytów i przywraca szczelność bariery jelitowej^(17,61).

Leki w IBS z dominującym zaparciem

Stosuje się makrogole, niewchłaniające się z przewodu pokarmowego środki osmotycznie czynne, skuteczne jako środki przeczyszczające, choć preparaty te nie wpływają na zmniejszenie objawów IBS ogółem. Inne możliwości to metoklopramid (terapia trwająca do 7 dni), trimebutyna – regulator motoryki, agoniści receptora 5-HT₄, tegaserod, prukalopryd, itopryd⁽⁶²⁾.

Probiotyki w leczeniu IBS

Duża różnorodność stosowanych bakterii probiotycznych i ich dawek utrudnia optymalne leczenie probiotykami. Na obecnym etapie nie można określić skuteczności pojedynczych szczepów wchodzących w skład preparatów złożonych ani skuteczności innych konfiguracji (mieszanek) szczepów. Efektywność konkretnych preparatów wciąż jest kontrowersyjna. Wyniki badań balansują na granicy istotności statystycznej, co ze względu na potencjalnie istotne działania niepożądane (istnieją doniesienia o posocznicach u pacjentów krytycznie chorych) powinno prowadzić do rozważnego ordynowania tych preparatów^(62,63).

Leki przeciwdepresyjne

W celu zmniejszenia objawów IBS ogółem rekomendowane jest stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oraz selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI).

Leki powinny być stosowane w najmniejszych skutecznych dawkach przez 4–12 tygodni, choć maksymalny czas przyjmowania (ustalany na podstawie skuteczności i bezpieczeństwa) nie został jednoznacznie określony. Jeśli terapia przynosi dodatkowe korzyści, może być prowadzona dłużej. Leki przeciwdepresyjne hamują zwrotny wychwyt neurotransmiterów (i w rezultacie poprawiają nastrój pacjenta), wykazują działanie przeciwbólowe, hamują przenoszenie bodźców bólowych w nerwach aferentnych i mają działanie rozkurczowe, związane z działaniem antycholinergicznym (amitryptylina i doksepina), co jest wykorzystywane w postaci biegunkowej IBS^(64,65). SSRI mogą przynosić ulgę w postaci zaparciowej IBS (wyższy poziom serotoniny sprzyja pobudzeniu perystaltyki). Stosuje się je przez 6–12 miesięcy, a po uzyskaniu poprawy stopniowo odstawia^(64,66–69).

Leki stosowane we wszystkich postaciach IBS – leki rozkurczowe

IBS leczy się wyłącznie objawowo – ze względu na brak możliwości usunięcia przyczyny choroby. Ból brzucha u pacjenta z IBS zwykle ma charakter skurczowy, w związku z czym zastosowanie w terapii znajdują przede wszystkim środki rozkurczowe. Jest to bardzo duża i heterogenna grupa preparatów o różnych mechanizmach działania. Ocena skuteczności poszczególnych leków okazuje się trudna z uwagi na zazwyczaj pojedyncze prace dotyczące danego preparatu, badania prowadzone najczęściej w małej grupie chorych i heterogenną metodologię (punkty końcowe, oceniane skale).

Leki rozkurczowe działające bezpośrednio na mięśniówkę gładką lub pośrednio przez układ cholinergiczny stanowiły i stanowią podstawę farmakologicznego leczenia IBS. Do badań z randomizacją udowadniających skuteczność leków rozkurczowych w zakresie zmniejszania objawów IBS włączono 18 badań (2237 pacjentów). Ryzyko względne (*relative risk*, RR) dla nieskuteczności wyniosło 0,65 (95-procentowy przedział ufności, *95% confidence interval*, CI 0,56–0,76); liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec zdarzeniu (*number needed to treat*, NNT), była równa 5 (95% CI 4–8)^(70–73).

Inne badania, niespełniające kryteriów włączenia do analizy (obserwacyjne, bez randomizacji i grupy kontrolnej), nie oceniały poprawy dotyczącej objawów choroby, ale jakość życia pacjentów. W jednym z badań obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych leczonych mebeweryną. Niemniej mebeweryna nie przeważała nad placebo pod względem łagodzenia objawów IBS ogółem⁽⁷⁴⁾.

Spośród wielu leków rozkurczowych o różnym mechanizmie działania (hioscyna, drotaweryna, mebeweryna, trimebutyna) odpowiedzią na potrzeby pacjentów jest rodzima alweryna w nowej, zwiększonej dawce 120 mg, skoncentrowanej w jednej kapsułce. Zmodyfikowano strukturę chemiczną oraz postać farmaceutyczną leku, aby zmaksymalizować siłę działania. Skuteczność alweryny w łagodzeniu objawów IBS potwierdzono w badaniach z randomizacją, kontrolowanych placebo^(75–77).

Alweryna hamuje perystaltykę jelit, rozluźnia mięśniówkę gładką, wykazuje aktywność antycholinergiczną. Działa wielotorowo: hamuje aktywność enzymu fosfodiesterazy (zwiększa stężenie cAMP), co powoduje blokadę kanałów wapniowych i zmniejsza napływ jonów Ca²⁺, poprawiając motorykę jelit. Wykazuje zdolność wiązania się z receptorami serotoninowymi (antagonista receptorów 5-HT₁)⁽⁷⁸⁾, co ma działanie antynocycetywne i redukuje ból pochodzenia trzewnego. Jako selektywny inhibitor receptora 5-HT₁ cytrynian alweryny hamuje nadwrażliwość odbyticy wywołaną przez serotoninę^(79,80). Serotonina działa na różne podtypy receptorów 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄), kontroluje funkcje motoryczne i sekrecyjne oraz czucie trzewne. Antagoniści 5-HT zwalniają pasaż, zmniejszają napięcie mięśniówki jelita grubego i osłabiają doznania czuciowe, stąd znajdują zastosowanie w biegunkowej postaci IBS.

Ponadto alweryna nie wykazuje działań charakterystycznych dla atropiny, więc nie jest przeciwwskazana w jaskrze i rozroście gruczołu krokowego. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, ulega szybkiej przemianie do aktywnych farmakologicznie metabolitów. Maksymalny efekt leczniczy osiągany jest w ciągu 0,5–1,5 godz., a czas działania to 3–4 godz.^(76,77)

Przedkliniczne badania farmakologiczne wykazały korzystny wpływ alweryny na motorykę i wrażliwość jelit^(79–81). Randomizowane badanie Wittmanna i wsp. – z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo, zaprojektowane z uwzględnieniem obowiązujących zaleceń Komitetu Rzymskiego – wykazało znacznie większą skuteczność cytrynianu alweryny i simetikonu niż placebo w łagodzeniu bólów brzucha lub dyskomfortu u pacjentów z IBS^(82,83). Poynard i wsp. w metaanalizie oceniającej skuteczność leków rozkurczowych (alweryna) wskazują na ponad 50-procentową poprawę pod względem bólów brzucha⁽⁸⁴⁾.

Jak powinna wyglądać strategia leczenia rozkurczowego? Czy ma to być leczenie na żądanie, czy może leczenie ciągłe? Ducrotte i wsp. na podstawie randomizowanych badań wskazują na lepsze rezultaty terapii według schematu na żądanie⁽⁸⁵⁾.

Inne pytanie brzmi: czy lepiej stosować cytrynian alweryny jako lek prosty, czy też jako lek złożony z lekiem przeciwwzdęciowym? Ze względu na złożoność objawów i różny stopień ich nasilenia, związany z indywidualnymi predyspozycjami każdego pacjenta, wydaje się, iż lepszym rozwiązaniem jest stosowanie leków prostych, pozwalające na indywidualny dobór dawki poszczególnych preparatów w zależności od głównych objawów.

Psychogeny komponent dolegliwości zniekształca ocenę farmakoterapii IBS. Obserwowany efekt terapeutyczny placebo przekłada się na trudności z wykazaniem znamiennej statystycznie przewagi środków farmakologicznych. Mimo to Mitchell i wsp. w randomizowanym badaniu porównującym alwerynę z placebo wykazali lepszy efekt leczenia za pomocą alweryny. W grupie alweryny ustąpienie dolegliwości odnotowano u ponad połowy badanych. Badanie to dowodzi, iż alweryna powinna być stosowana w IBS jako lek pierwszego rzutu⁽⁷⁶⁾. Do podobnych wniosków doszli Patel i wsp. na podstawie swojej metaanalizy⁽⁸⁶⁾.

Proponowany algorytm leczenia pacjentów z IBS zgodnie ze strategią *step-up* wygląda następująco:

- ból – ryfaksymina, leki rozkurczowe i przeciwdepresyjne;
- wzdęcie – ryfaksymina, leki rozkurczowe i przeciwdepresyjne;
- biegunka – loperamid, leki rozkurczowe;
- zaparcie – makrogole, leki rozkurczowe.

PODSUMOWANIE

IBS to przewlekła choroba czynnościowa przewodu pokarmowego, która objawia się bólami brzucha i nieprawidłowym rytmem wypróżnień. Przyczyny IBS nie są do końca znane, choć można wyróżnić grupę czynników zwiększających ryzyko.

Rozwój zespołu nie jest związany bezpośrednio z czynnikami organicznymi (uszkodzeniami jelit) ani biochemicznymi (zaburzeniami metabolizmu). Nie istnieje także terapia, która pozwoliłaby na wyleczenie pacjenta z IBS. Leczenie polega na eliminowaniu objawów i niedopuszczaniu do nawrotów. Oprócz postępowania dietetycznego dużą rolę odgrywa leczenie farmakologiczne poszczególnych symptomów IBS. Wykorzystywane leki łagodzą dolegliwości bólowe oraz pomagają w unormowaniu rytmu wypróżnień i opanowaniu czynników (również psychicznych) mogących nasilać objawy. Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i wyciszenia. Pacjenci wielokrotnie przychodzą na konsultacje i za każdym razem nieco inaczej relacjonują objawy, co stwarza trudności w monitorowaniu leczenia. Chorzy uczą się radzić sobie z objawami zespołu i w miarę możliwości prowadzić normalne życie. Rokowanie jest dobre: mimo niekiedy wieloletniego przebiegu zespół nie postępuje i nie prowadzi do wyniszczenia.

Nowe ujęcie zaburzeń czynnościowych układu pokarmowego jako zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych wiąże się z postępowaniem w dziedzinie neurogastroenterologii. Wyniki licznych badań z ostatniej dekady dotyczących epidemiologii, patogenez, symptomatologii oraz diagnostyki i leczenia zaburzeń czynnościowych stanowią uzasadnienie zmian wprowadzonych w Kryteriach Rzymskich IV. Kolejna aktualizacja, która pojawi się za kilka lat i uwzględni dalsze postępy w neurogastroenterologii, zweryfikuje trafność i użyteczność obecnie stosowanych kryteriów.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L et al.: Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin* 2009; 1: 9–17.
2. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS et al.: How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1017–1025.
3. Canavan C, West J, Card T: The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71–80.
4. Drossman DA, Hasler WL: Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016; 150: 1257–1261.
5. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL et al.: Development and validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for adults. *Gastroenterology* 2016; 150: 1481–1491.
6. Saito YA: The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 45–67.
7. Gazouli M, Wouters MM, Kapur-Pojskić L et al.: Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 77–87.
8. Camilleri M, Lasch K, Zhou W: Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G775–G785.

9. Halvorson HA, Schlett CD, Riddle MS: Postinfectious irritable bowel syndrome – a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894–1899.
10. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ et al.: Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042–1054.e1.
11. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R et al.: Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308–315.
12. Simrén M, Barbara G, Flint HJ et al.: Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159–176.
13. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ: Brain–gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500–1512.
14. Wadhwa A, Al Nahhas M, Dierkhising RA et al.: High risk of post-infectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 576–582.
15. Coelho AM, Jacob L, Fioramonti J et al.: Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT_{1A} receptor subtype. *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 1419–1426.
16. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q et al.: Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 3–11.
17. Chen B, Kim JJ, Zhang Y et al.: Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807–818.
18. Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS et al.: Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 3: 135–138.
19. Sharara AI, Aoun E, Abdul-Baki H et al.: A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 326–333.
20. Bianchi M, Festa V, Moretti A et al.: Meta-analysis: long-term therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 902–910.
21. Boeckstaens G, Camilleri M, Sifrim D et al.: Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation. *Gastroenterology* 2016; 150: 1292–1304.e2.
22. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC et al.: The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1305–1318.e8.
23. Tillisch K, Labus JS: Advances in imaging the brain–gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407–411.e1.
24. Weaver KR, Sherwin LB, Walitt B et al.: Neuroimaging the brain–gut axis in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 320–333.
25. Qin HY, Cheng CW, Tang XD et al.: Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14126–14131.
26. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD et al.: Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1355–1367.e2.
27. Tana C, Umesaki Y, Imaoka A et al.: Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 512–519, e114–e115.
28. Mulak A, Paradowski L: Interakcje jelitowo–mózgowe – nowe aspekty patogenetyczne. *Terapia* 2017; 1: 8–12.
29. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED et al.: No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320–328.e3.
30. Shahbazkhani B, Sadeghi A, Malekzadeh R et al.: Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients* 2015; 7: 4542–4554.
31. Soltoft J, Krag B, Gudmand-Hoyer E et al.: A double-blind trial of the effect of wheat bran on symptoms of irritable bowel syndrome. *Lancet* 1976; 1: 270–272.
32. Manning AP, Heaton KW, Harvey RF et al.: Wheat fibre and irritable bowel syndrome. A controlled trial. *Lancet* 1977; 2: 417–418.
33. Schnabel L, Buscail C, Sabate JM et al.: Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé cohort. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1217–1228.
34. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T et al.: A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1824–1832.
35. Laatikainen R, Koskenpato J, Hongisto SM et al.: Randomised clinical trial: low-FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 460–470.
36. Folks DG: The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 210–215.
37. Lee C, Doo E, Choi JM et al.; Brain–Gut Axis Research Group of Korean Society of Neurogastroenterology and Motility: The increased level of depression and anxiety in irritable bowel syndrome patients compared with healthy controls: systematic review and meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 349–362.
38. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C et al.: Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1195–1203.
39. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al.: Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.e5.
40. Menees SB, Kurlander J, Goel A et al.: A meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology* 2014; 146: S-194.
41. Robertson DJ, Kaminski MF, Brethauer M: Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut* 2015; 64: 982–990.
42. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F et al.: Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 773–788.
43. Song KH, Jung HK, Kim HJ et al.; Clinical Practice Guidelines Group Under the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility: Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 revised edition. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 197–215.
44. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA: “Red flag” evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 153–156.
45. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th ed., December 2015. Available from: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
46. Levy RL, Linde JA, Feld KA et al.: The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet, and exercise in weight-loss program participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 992–996.
47. Sadik R, Björnsson E, Simrén M: The relationship between symptoms, body mass index, gastrointestinal transit and stool frequency in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 102–108.
48. Schneck AS, Anty R, Tran A et al.: Increased prevalence of irritable bowel syndrome in a cohort of French morbidly obese patients candidate for bariatric surgery. *Obes Surg* 2016; 26: 1525–1530.

49. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Mooren FC et al.: Low-to-moderate intensity aerobic exercise training modulates irritable bowel syndrome through antioxidative and inflammatory mechanisms in women: results of a randomized controlled trial. *Cytokine* 2018; 102: 18–25.
50. Aasbrenn M, Lydersen S, Farup PG: A conservative weight loss intervention relieves bowel symptoms in morbidly obese subjects with irritable bowel syndrome: a prospective cohort study. *J Obes* 2018; 2018: 3732753.
51. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N et al.: Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004; 53: 1459–1464.
52. Ali A, Weiss TR, McKee D et al.: Efficacy of individualised diets in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000164.
53. Longstreth GF, Fox DD, Youkeles L et al.: Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome. A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1981; 95: 53–56.
54. Prior A, Whorwell PJ: Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28: 1510–1513.
55. Alam MS, Roy PK, Miah AR et al.: Efficacy of Peppermint oil in diarrhea predominant IBS – a double blind randomized placebo-controlled study. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 27–30.
56. Mosaffa-Jahromi M, Lankarani KB, Pasalar M et al.: Efficacy and safety of enteric coated capsules of anise oil to treat irritable bowel syndrome. *J Ethnopharmacol* 2016; 194: 937–946.
57. Capanni M, Surrenti E, Biagini MR et al.: Efficacy of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gazz Med Ital* 2005; 164: 119–126.
58. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L et al.: Peppermint oil (Mint-oil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 530–536.
59. Lembo A, Pimentel M, Rao SS et al.: Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113–1121.
60. Menees SB, Maneerattannaporn M, Kim HM et al.: The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28–35.
61. Schoenfeld P, Pimentel M, Chang L et al.: Safety and tolerability of rifaximin for the treatment of irritable bowel syndrome without constipation: a pooled analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1161–1168.
62. Stevenson C, Blaauw R, Fredericks E et al.: Randomized clinical trial: effect of *Lactobacillus plantarum* 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome. *Nutrition* 2014; 30: 1151–1157.
63. Sisson G, Ayis S, Sherwood RA et al.: Randomised clinical trial: a liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome – a 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 51–62.
64. Vahedi H, Merat S, Momtahan S et al.: Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 678–684.
65. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR et al.: Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 42–48.e1.
66. Vij JC, Jiloha RC, Kumar N et al.: Effect of antidepressant drug (doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry* 1991; 33: 243–246.
67. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE et al.: Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 19–31.
68. Vahedi H, Merat S, Rashidioun A et al.: The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381–385.
69. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P et al.: Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 108–115.
70. Gilvarry J, Kenny A, Fielding JF: The non-effect of pirenzepine in dietary resistant irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1989; 158: 262.
71. Page JG, Dirnberger GM: Treatment of the irritable bowel syndrome with Bentyl (dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 153–156.
72. Castiglione F, Daniele B, Mazzacca G: Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23 (Suppl 1): 53–55.
73. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N: Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 378–382.
74. Hou X, Chen S, Zhang Y et al.: Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 783–793.
75. Misra SC, Pandey RM: Efficacy of drotaverine in irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2544.
76. Mitchell SA, Mee AS, Smith GD et al.: Alverine citrate fails to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1187–1195.
77. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al.: Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD003460.
78. Crowell MD: Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1285–1293.
79. Abysique A, Lucchini S, Orsoni P et al.: Effects of alverine citrate on cat intestinal mechanoreceptor responses to chemical and mechanical stimuli. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 561–566.
80. Bouvier M, Grimaud JC, Abysique A et al.: Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 334–338.
81. Hayase M, Hashitani H, Suzuki H et al.: Evolving mechanisms of action of alverine citrate on phasic smooth muscles. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 1228–1238.
82. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P et al.: Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615–624.
83. Design of Treatment Trials Committee; Irvine EJ, Whitehead WE, Chey WD et al.: Design of treatment trials for functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1538–1551.
84. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y: Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 355–361.
85. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M et al.: On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 245–254.
86. Patel SM, Stason WB, Legedza A et al.: The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 332–340.