

# Rozpoznawanie i leczenie zespołu jelita nadwrażliwego w praktyce lekarza rodzinnego

## The diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome in the practice of a family physician

Krzysztof Adrych<sup>1</sup>,  
Grażyna Rydzewska<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Profilaktyki Chorób Przewodu Pokarmowego Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

### STRESZCZENIE

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) jest częstą, dokuczliwą, przebiegającą na ogół z licznymi nawrotami chorobą, która pomimo dobrego rokowania istotnie pogarsza jakość życia osób nią dotkniętych. Choroba ta występuje na całym świecie, ale zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Przyczyna choroby jest wieloczynnikowa, a ważną rolę odgrywają zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Mikrobiota jelitowa to zasadniczy element tych interakcji. Najważniejszym objawem ZJN są bóle brzucha związane z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień lub zmianą konsystencji stolca. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne, dlatego zaleca się, aby rozpoznanie tej choroby było oparte na kryteriach diagnostycznych, obecnie Kryteriach Rzymskich IV. W leczeniu najważniejsza jest modyfikacja stylu życia, w tym unikanie stresów, dobra relacja lekarza i pacjenta, zalecenia dietetyczne, u osób z nadwagą — redukcja masy ciała, regularny, umiarkowany wysiłek fizyczny oraz u wybranych pacjentów probiotyki, a w postaci umiarkowanej i ciężkiej farmakoterapia w zależności od objawów dominujących z leczeniem psychologicznym.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 6, 269–278

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, nowe wytyczne, kryteria rzymskie, lekarz rodzinny, probiotyki

### ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common troublesome and frequently relapsing condition which despite a good prognosis significantly impairs the patient's quality of life. The disease occurs all over the world but is especially prevalent in highly developed countries. The cause of the disease is multifactorial but important role plays gut-brain axis. The most important symptom of IBS is abdominal pain related to defecation, associated with a change in bowel habits or a change in stool consistency. As there are no confirmatory diagnostic tests it is recommended that the diagnosis be based on diagnostic criteria, currently The Rome IV

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Krzysztof Adrych, prof. nadzw.  
GUMed Katedra i Klinika Gastroenterologii  
i Hepatologii Gdański Uniwersytet Medyczny  
ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk  
tel.: 58 349 36 40 faks: 58 349 36 50  
e-mail: krystian@gumed.edu.pl

Copyright © 2019 Via Medica  
ISSN 1897-3590

**”  
ZJN to przewlekła,  
czynnościowa  
choroba, w której  
dominującym objawem  
są nawracające bóle  
brzucha związane  
z defekacją lub ze  
zmianą częstości  
wypróżnień  
i/lub konsystencji  
oddawanych stolców**

**criteria. Treatment of the disease consists primarily of lifestyle interventions, including avoidance of stress, developing a good doctor-patient relationship, dietary modification, weight reduction in overweight patients, regular moderate exercise as well as probiotics in selected patients. In moderate to severe forms of disease pharmacologic treatment is used to address predominant symptoms.**

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 6, 269–278

**Key words: irritable bowel syndrome, new guidelines, family medicine, probiotics**

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) to przewlekła, czynnościowa choroba, w której dominującym objawem są nawracające bóle brzucha mające związek z defekacją lub ze zmianą częstości wypróżnień i/lub konsystencji oddawanych stolców [1, 2]. Choroba ta występuje na całym świecie, chociaż zdecydowanie częściej w krajach wysokorozwiniętych. Obecnie uważa się, że dotyczy około 11% populacji ogólnej [3, 4]. Zespół jelita nadwrażliwego może się pojawić w każdym wieku, chociaż najczęściej występuje u ludzi stosunkowo młodych w trzeciej i czwartej dekadzie życia, a dwukrotnie częściej dotyczy kobiet [5]. Pacjenci z zespołem jelita nadwrażliwego mogą prezentować objawy sugerujące inne, czasami niebezpieczne choroby, a przez to są narażeni na niepotrzebne wykonywanie procedur wysoce inwazyjnych np. zabiegów chirurgicznych (3-krotnie częściej usuwa się u nich pęcherzyk żółciowy, dwukrotnie częściej wyrostek robaczkowy i macicę oraz 1,5-raza częściej wykonuje zabiegi w obrębie kręgosłupa), mimo że występowanie tych chorób jest podobne jak w populacji ogólnej [6, 7]. Ponadto osoby z ZJN często nadinterpretują objawy kliniczne i przez to mają obawę o występowanie u nich nowotworu złośliwego. Przyczyna zespołu jelita nadwrażliwego jest — w odróżnieniu od coraz lepiej definiowanej patogenezы — nieznana. Postuluje się, że w rozwoju ZJN uczestniczą różnorodne czynniki, między innymi: genetyczne, społeczne, psychologiczne, immunologiczne, dietetyczne, nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, a także

dysregulacja ośrodkowego układu nerwowego [1, 8–10]. W wieloczynnikowej patogenezы ZJN istotne znaczenie odgrywa interakcja (oś) mózgowo-jelitowa, która jest pobudzana przez różnorodne bodźce wpływające na układ nerwowy i/lub przewód pokarmowy, ale jej zasadniczy element to mikrobiota jelitowa [11] — nowo wyodrębniony narząd, który jest złożony z wielu bilionów różnorodnych drobnoustrojów (na ogół bakterii i wirusów) zasiedlających przewód pokarmowy. Równowaga ilościowa i jakościowa w obrębie mikrobioty jelitowej jest niezmiernie ważna dla utrzymania zdrowia, a wytworzona przez wieki symbioza odgrywa istotną rolę w regulacji procesów trawiennych, metabolicznych, immunologicznych, motorycznych oraz prawidłowym funkcjonowaniu osi jelitowo-mózgowej. Obecnie uważa się, że zaburzenie tej równowagi, czyli dysbioza odgrywa kluczową rolę w rozwoju ZJN. W wyniku dysbiozy ilość korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii ulega redukcji, co prowadzi do rozwoju patogennej mikroflory i może spowodować zaburzenia przewodu pokarmowego. W ZJN stwierdzono zmniejszenie ilości korzystnych dla zdrowia szczepów bakterii z rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, a nadmiar bakterii wpływających negatywnie na organizm człowieka [9]. *Lactobacillus* stanowią najliczniejszą grupę bakterii tworzących mikrobiotę jelitową i mających zdolność do produkcji kwasu mlekowego, a na przykład *Lactobacillus plantarum* to korzystny gatunek bakterii występujący w przewodzie

pokarmowym zdrowego człowieka i wielu produktach roślinnych od kilkunastu tysięcy lat [12, 13]. Ponadto z zaburzeniami mikrobiomu wiąże się tak zwany poinfekcyjny ZJN, występujący u 8–31% osób, które przebyły zakażenie żołądkowo-jelitowe w ciągu ostatnich 12 miesięcy [14]. Stres psychiczny, który często towarzyszy pacjentom z ZJN może pogłębiać nieprawidłowe sprzężenie zwrotne pomiędzy przewodem pokarmowym a ośrodkowym układem nerwowym [15]. Może to wpływać negatywnie na nastrój, zachowanie oraz na doznania bólowe i oddawanie stolca. U większości osób z ZJN szukających pomocy stwierdza się wysoki poziom lęku, zaburzenia nerwicowe lub objawy depresyjne. Należy także podkreślić, że skłonność do rodzinnego występowania ZJN oraz przeprowadzone badania wśród bliźniąt potwierdzają udział czynników genetycznych w tej chorobie. Zespół jelita nadwrażliwego jest przyczyną zarówno bardzo dużej liczby wizyt w gabinetach lekarzy rodzinnych i u gastroenterologów, jak i często istotnych dylematów diagnostyczno-terapeutycznych. Z pomocą przychodzą nowe rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne: zagraniczne, które zostały opublikowane w 2016 roku, oraz polskie z 2018 roku [2, 16]. Nowe wytyczne zawierają między innymi świeżo opracowane kryteria diagnostyczne tej choroby, tak zwane Kryteria Rzymskie IV, które są najnowszą aktualizacją kryteriów diagnostycznych zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego i w wyczerpujący sposób przedstawiają także możliwości leczenia ZJD (tab. 1).

Według nowych kryteriów, w obrazie klinicznym u osób z ZJN dominującym objawem są nawracające bóle brzucha, które występują na ogół w ciągu dnia i wiążą się z wypróżnieniem i/lub zmianą częstości wypróżnień i/lub ze zmianą konsystencji stolca. U chorych z ZJN pojawiają się także naprzemienne zaparcia i biegunka, uczucie dyskomfortu lub pełności, wzdęcia, skurcze w jamie brzusznej, parcie na stolec, uczucie niepełnego wypróżnienia z wydalaniem śluzu. Dolegliwości często nasilają się po posiłku, przez co pacjenci z ZJN podejrzewają, że spożycie przez nich wielu produktów jest szkodliwe. Dotyczy to zwłaszcza słabo wchłanialnych, łatwo fermentujących, krótkołańcuchowych węglowodanów i polioli (FODMAPs) [17–19]. Dotychczas nie udowodniono znaczenia w patogenezie ZJN nadwrażliwości na gluten i alergii pokarmowej. Bóle brzucha są niecharakterystyczne, o różnej i zmiennej lokalizacji, ale najczęściej umiejscowione w podbrzuszu, w przeciwieństwie do objawowej choroby uchyłkowej, w której na ogół są zlokalizowane w lewym dole biodrowym, lub dyspepsji czynnościowej z lokalizacją bólu w nadbrzuszu. Nowe zalecenia jednoznacznie wskazują, że rozpoznanie ZJN powinno być oparte na kryteriach diagnostycznych, ich obecnie najnowszej modyfikacji, czyli Kryteriach Rzymskich IV. Koncepcja polegająca na potwierdzaniu rozpoznania ZJN przez wykluczenie innych chorób jest nieuzasadniona. Ponadto duża grupa pacjentów zgłasza różnorodne, inne objawy jelitowe i pozajelitowe, które mogą ułatwiać rozpoznanie ZJN (tab. 2).

**”**  
**AZS jest przewlekłą i nawrotową dermatozą zapalną, której często towarzyszą uporczywy świąd, charakterystyczne umiejscowienie i wygląd zmienionych obszarów**

#### Tabela 1. Nowe kryteria rozpoznawania zespołu jelita nadwrażliwego — Kryteria Rzymskie IV

Nawracający ból brzucha przez co najmniej jeden dzień w tygodniu występujący regularnie przez ostatnie 3 miesiące, któremu towarzyszą co najmniej dwie z następujących cech:

- związany z defekacją
- związany ze zmianą częstotliwości wypróżnień
- związany ze zmianą konsystencji stolca

\*kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, z początkiem objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem

\*brak objawów alarmujących

**Tabela 2. Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN oraz objawy alarmujące o innych groźnych chorobach organicznych**

Objawy wzmacniające rozpoznanie ZJN	Objawy alarmujące o innych chorobach
Uczucie parcia w odbycie, wzdęcia	Chudnięcie
Uczucie niepełnego wypróżnienia	Krew w stolcu
Zmiana liczby oddawanych stolców	Gorączka
Nieprawidłowo uformowany stolec	Objawy występujące w nocy
Wysięk przy defekacji, obecność śluzu	Wodobrzusze lub opór w jamie brzusznej
Bóle głowy, migrena, bóle mięśniowe	Anemia
Znużenie, przewlekłe zmęczenie	Wiek > 45 lat
Zaburzenia snu i/lub seksualne	Antybiotykoterapia
Zaburzenia psychiczne (depresja)	Płeć męska oraz obciążenie genetyczne nowotworami
Zaburzenia w oddawaniu moczu	



**Nowe zalecenia jednoznacznie wskazują, że rozpoznanie ZJN powinno być oparte na kryteriach diagnostycznych, obecnie najnowszej ich modyfikacji czyli Kryteriach Rzymskich IV. Należy dążyć do minimalizowania zlecanych badań, ponieważ nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne**

Na podstawie stopnia uformowania stolca (skala Bristolska) ZJN można podzielić na cztery postacie kliniczne: 1) zaparciowa; 2) biegunkowa; 3) mieszana; 4) niesklasyfikowana [2]. Zgodnie z najnowszymi kryteriami ZJN z dominującym zaparciem stwierdza się, jeżeli powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 (twarde bryłki podobne do orzechów i stolce w kształcie kiełbasy lub posklejane bryłki) i jednocześnie poniżej 25% wyróżnień ma uformowanie typu 6 i 7 (kłaczkowate drobiny o nieregularnych brzegach, maziste i całkowicie płynne), [2]. Z kolei zespół jelita nadwrażliwego z dominującą biegunką rozpoznaje się, gdy powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7, a jednocześnie poniżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2, zaś ZJD typu mieszanego rozpoznaje się, gdy pacjent zgłasza występowanie w ilości powyżej 25% wypróżnień z uformowaniem zarówno typu 1 i 2 jak 6 i 7 [2]. Pozostałe przypadki zalicza się do postaci niesklasyfikowanej [2]. Warto nadmienić, że w trakcie przebiegu choroby u większości osób poszczególne typy ZJN zmieniają się. Rozpoznanie zespołu jelita nadwrażliwego wyłącznie na podstawie kryteriów diagnostycznych nie zawsze jest łatwe. Wymaga bardzo uważnej oceny klinicznej z dogłębnym przeprowadzeniem wywiadu oraz wnikliwym badaniem przedmiotowym. Należy dążyć do minimalizowania zlecanych

badań, ponieważ nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne. Badania dodatkowe uznane przez ekspertów za wartościowe to morfologia krwi, CRP (*C-reactive protein*), TSH (*thyroid stimulating hormone*) oraz kolonoskopia u osób po 50. roku życia. Ponadto w postaci biegunkowej ZJN należy wykonać badanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej w klasie IgA z oznaczeniem całkowitej ilości IgA w surowicy (ok. 10% ludzi ma niedobór), jako test przesiewowy w kierunku celiakii, coraz częściej diagnozowanej dopiero u osób powyżej 18. roku życia. W diagnostyce różnicowej może być przydatny test oddechowy w celu rozpoznania zespołu rozrostu flory bakteryjnej jelita cienkiego (SIBO, *small intestinal bacterial overgrowth*), który występuje u 30–85% pacjentów z ZJN. W przypadku stwierdzenia objawów alarmujących obowiązuje przeprowadzenie diagnostyki różnicowej zgodnie z istniejącymi standardami postępowania.

Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny choroby, zatem nie ma możliwości leczenia przyczynowego i skutecznego wyleczenia ZJN. Z powodu dobrego stanu ogólnego u większość pacjentów z ZJN oraz niestwierdzenia u tych osób odchyłań w badaniach dodatkowych dolegliwości są bagatelizowane przez wielu lekarzy, co jest przyczyną ich dodatkowej frustracji i poszukiwania

kolejnych specjalistów z nadzieją uzyskania pomocy. Tymczasem najważniejszym elementem terapii jest utrzymywanie dobrej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem poprzez budowę wzajemnego zaufania oraz wyjaśnieniu mu łagodnego charakteru choroby i dobrego rokowania co do życia. Ważne jest, aby zwłaszcza na pierwszej wizycie poświęcić więcej czasu i przedstawić pacjentowi kilka wskazówek dotyczących modyfikacji stylu życia, zachęcania do zwiększania aktywności fizycznej (spacery, uprawianie sportu), walki ze stresem, dbania o dobry sen oraz przestrzegania najważniejszych zaleceń dietetycznych [2, 16, 20]. Wpływ diety na przebieg tej choroby jest nadal badany, a zalecenia żywieniowe nie są jednoznaczne. Większość osób z ZJN skarży się, że objawy nasilają się po spożyciu wielu produktów. Znaczenie może mieć nie tylko zawartość konkretnych składników diety, ale także sama objętość danego posiłku. Na początku w celu uzyskania ogólnej poprawy warto przez 6 tygodni stosować dietę z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli, tak zwaną dietę low-FODMAP (dostępna w internecie). Z kolei podstawą leczenia ZJN, a w szczególności postaci zaparciowej jest stosowanie błonnika rozpuszczalnego (warzywa, owoce, babka jajowata, babka płesznik), a nie jak przed laty błonnika nierozpuszczalnego (otręby), który może nasilać dolegliwości bólowe i wzdęcia [2, 16]. Dawka błonnika nie została jednoznacznie określona, ale sugeruje się stosowanie go w ilości 10–25 g na dobę [16]. U osób z nietolerancją laktozy konieczne jest ograniczenie mleka i nabiału w codziennej diecie. W badaniach z randomizacją, które przeprowadzono u pacjentów z ZJN, dotyczących stosowania diety bezglutenowej, nie wykazano jej przewagi nad placebo, dlatego nie powinna być zalecana o osób z ZJN [16]. Nie rekomenduje się także diety eliminacyjnej opartej na badaniu przeciwciał przeciwko różnorodnym składnikom pokarmowym [16]. W łagodnej postaci ZJN powyżej opisane postępowanie może być wystarczające do uzyskania znaczącej

poprawy klinicznej. Z kolei w umiarkowanej i ciężkiej postaci ZJN konieczne są dalsze kroki terapeutyczne. Ponieważ pojawiły się nowe informacje dotyczące istotnego wpływu mikrobioty na przebieg ZJN prowadzącego do nieprawidłowej interakcji jelitowo-mózgowej, istnieje potrzeba jej modyfikacji. Można to osiągnąć za pomocą probiotyków, psychobiotyków lub antybiotyków, na przykład ryfaksyminy  $\alpha$ . Probiotyki to żywe drobnoustroje, które, podawane w odpowiednich ilościach, wywierają korzystny efekt zdrowotny [21]. Zalicza się do nich głównie bakterie produkujące kwasy mlekowe z rodzajów *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* oraz drożdżaki *Saccharomyces boulardii* [22]. Każdy ze szczepów powinien być dokładnie przebadany w celu określenia jego klinicznej skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania. Nowe rekomendacje zalecają rozważne stosowanie przebadanych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotyków [2, 16]. Opublikowana w 2014 roku metaanaliza obejmująca 37 badań z randomizacją wykazała, że u pacjentów z ZJN przyjmowanie probiotyków przez dłużej niż tydzień zwiększało w porównaniu z placebo prawdopodobieństwo ustąpienia lub złagodzenia objawów, wzdęcia i częstości oddawania gazów jelitowych, ale wiązało się z nieco większą częstością występowania objawów niepożądanych [22]. Niestety, większość badań miała różne punkty końcowe, oceniające wybrane aspekty, co uniemożliwia ich dokładne porównanie i skutkuje potrzebą przeprowadzenia metodą podwójnie ślepej próby dużego, wielośrodkowego, badania klinicznego obejmującego dużą grupę chorych. Najwięcej badań poświęcono *Lactobacillus plantarum* 299v, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis* 35624 oraz wybranej mieszance probiotyków. Krótkie omówienie tych badań przedstawiono w polskich rekomendacjach z 2018 roku dotyczących postępowania w ZJD [16]. Na szczególną uwagę zasługuje badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby przez grupę gastroenterologów z Polski u 40 pacjentów

**”  
Najważniejszym elementem leczenia jest utrzymywanie dobrej relacji pomiędzy lekarzem a pacjentem poprzez budowę wzajemnego zaufania oraz wyjaśnieniu mu łagodnego charakteru choroby i dobrego rokowania co do życia**



**Pojawiające się nowe informacje dotyczące istotnego wpływu mikrobioty na przebieg ZJN prowadzące do nieprawidłowej interakcji jelitowo-mózgowej wskazują na potrzebę jej modyfikacji. Można to osiągnąć za pomocą przebadanych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa szczepów probiotyków, psychobiotyków lub antybiotyków np. ryfaksyminy  $\alpha$**

z zespołem jelita nadwrażliwego [23]. Podstawowym celem tego badania była ocena wpływu probiotyku (*Lactobacillus plantarum* 299v) na objawy ZJN. U wszystkich osób z grupy badanej stwierdzono istotne w porównaniu z grupą placebo zmniejszenie częstości występowania i intensywności bólów brzucha [23]. Po dokładnym przeanalizowaniu objawów ZJN, 95% pacjentów otrzymujących probiotyk wskazało na poprawę funkcjonowania przewodu pokarmowego, a w grupie otrzymującej placebo odsetek ten wyniósł tylko 15% [23]. Wpływ tego probiotyku na zmniejszenie wzdęcia oraz bólu brzucha został potwierdzony także przez autorów zagranicznych w dużym, wykonanym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym kontrolowanym placebo w grupie 214 pacjentów z ZJN [24]. Po czterech tygodniach przyjmowania *Lactobacillus plantarum* 299v częstotliwość bólu brzucha obniżyła się o ponad 50%, w porównaniu z niemal 14% osób otrzymujących placebo. Ponadto u osób przyjmujących probiotyk obserwowano zmniejszenie częstości

występowania wzdęć oraz uczucia niepełnego wypróżnienia w porównaniu z placebo. Z przeprowadzonych badań autorzy wyciągnęli wniosek, że *Lactobacillus plantarum* 299v wpływa na zmniejszenie natężenia objawów zespołu jelita nadwrażliwego [23, 24].

Z kolei w badaniu obejmującym 122 chorych z ZJN, w którym jako probiotyk podawano *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, uzyskano poprawę kliniczną u 52% osób, a w grupie otrzymującej placebo u 21% badanych [25]. Z przeprowadzonych badań wynika, że skuteczność probiotyków jest niezależna. Zdecydowana większość probiotyków to suplementy diety lub środki spożywcze specjalnego przeznaczenia medycznego. W tabeli 3 przedstawiono, zgodnie z polskimi rekomendacjami [16], probiotyki o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy zespołu jelita drażliwego i dostępnych w rejestrze Głównego Inspektoratu Sanitarnego (<https://rejestrzp.gis.gov.pl>) w Polsce. Ostatnie rekomendacje, które uwzględniają doniesienia naukowe, pokazują, że w celu zmniejszenia nasilenia

**Tabela 3. Wykaz szczepów probiotycznych o możliwym korzystnym wpływie na zespół jelita nadwrażliwego (wg wytycznych polskich [16]) i dostępnych na rynku polskim (w rejestrze <https://rejestrzp.gis.gov.pl>)**

Nazwa szczepu	Dawkowanie
<b>Monoszczepy</b>	
<i>Bacillus coagulans</i> GBI	15 × 10 <sup>7</sup> , 3 × dziennie
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	10 <sup>8</sup> CFU 1 × dziennie
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	1 × 10 <sup>10</sup> 1 do 2 × dziennie
<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	5 × 10 <sup>9</sup> CFU 2 × dziennie
<b>Mieszanki</b>	
<i>Streptococcus thermophilus</i> DSM24731	450 × 10 <sup>9</sup> CFU 1–2 × dziennie
<i>Bifidobacterium longum</i> DSM24736	
<i>Bifidobacterium breve</i> DSM24732	
<i>Bifidobacterium infantis</i> DSM24737	
<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM24735	
<i>Lactobacillus plantarum</i> DSM24730	
<i>Lactobacillus paraasei</i> DSM24733	
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> DSM24734	
* <i>Lactobacillus animalis</i> subsp. <i>lactis</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5, <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> LBY-27, <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31	4 × 10 <sup>9</sup> CFU 2 × dziennie

\*mieszanka probiotyczna dostępna na rynku, ale nie jest uwidoczniiona w rejestrze GIS (<https://rejestrzp.gis.gov.pl/>); CFU — colony-forming unit

objawów ZJN ogółem zaleca się stosowanie wybranych preparatów z mięty pieprzowej w przeliczeniu na miligramy olejku miętowego w ilości 180–225 mg olejku 2 × na dobę od 2 do 12 tygodni [2, 16, 26]. Olejek z mięty pieprzowej wpływa na relaksację mięśni gładkich, moduluje czucie trzewne, działa przeciwpalnie i przeciwbakteryjnie, a także moduluje zaburzenia psychosocjalne [26]. Jest on stosunkowo bezpieczny, bowiem nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, a od kilku miesięcy jest także na rynku polskim dostępny preparat mięty pieprzowej przeznaczony do stosowania u pacjentów z ZJN. W przypadku braku poprawy po omówionych sposobach leczenia w celu zmniejszenia objawów może być konieczne zastosowanie różnorodnych leków w zależności od postaci klinicznej oraz stopnia ciężkości zespołu jelita drażliwego. Możliwości leczenia ZJD przedstawiono w tabeli 4.

Rozpoczynając terapię farmakologiczną, należy brać pod uwagę wysoki efekt placebo u osób z chorobami na tle czynnościowym, zwłaszcza u pacjentów z ZJN. W leczeniu należy stosować terapię ukierunkowaną do dominujących objawów klinicznych chorego. W niezaparciowej postaci tej choroby (biegunkowa, mieszana, niesklasyfikowana) w celu zmniejszenia objawów ogólnie oraz złagodzenia nasilenia wzdęcia i/lub biegunki rekomenduje się stosowanie ryfaksyminy  $\alpha$

doustnie przez 14 dni w dawce 3 lub 4 × 400 mg/dobę [2, 16, 27, 28]. Ryfaksymina  $\alpha$  jest niewchłanianym antybiotykiem o szerokim spektrum działania (bakterie G[+], G[-], tlenowe i beztlenowe) określanym jako eubiotyk, ponieważ korzystnie moduluje skład mikrobioty jelitowej. Najważniejszymi badaniami, które potwierdziły skuteczność ryfaksyminy  $\alpha$  w leczeniu ZJN, były Target 1 i 2, a w terapii nawrotów u osób, które odpowiedziały na leczenie wstępne — badanie Target 3, które dopuszcza leczenie cykliczne u tych pacjentów w odstępach 4-tygodniowych [27, 28]. Z kolei w poinfekcyjnym ZJN, zespole nakładania się objawów z chorobą uchyłkową i/lub SIBO zaleca się również stosowanie ryfaksyminy  $\alpha$  jak u pacjentów z ZJN.

Należy podkreślić, że w leczeniu wszystkich postaci ZJD najczęściej są stosowane leki rozkurczowe (hioscyna, drotaweryna, alweryna, pinaweryna, dicyklomina, otylonium, cymetropium, mebeweryna, trimebutyna) [2, 16, 29–32]. Leki rozkurczowe to duża grupa preparatów działających w różnych mechanizmach, o różnej skuteczności, stosunkowo bezpiecznych, niedających istotnych powikłań po ich stosowaniu.

W przypadku braku poprawy po powyżej omówionych sposobach leczenia, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami emocjonalnymi (np. somatyzacja, nerwica, depresja) w celu zmniejszenia objawów ogółem konieczne

**”  
Rozpoczynając terapię farmakologiczną, należy brać pod uwagę wysoki efekt placebo u osób z chorobami na tle czynnościowym, zwłaszcza u pacjentów z ZJN. W leczeniu należy stosować terapię ukierunkowaną do dominujących objawów klinicznych chorego**

**Tabela 4. Możliwości leczenia zespołu jelita nadwrażliwego**

Metody niefarmakologiczne	Farmakoterapia
Zalecenia dietetyczne	Antybiotyki/eubiotyki (ryfaksymina $\alpha$ )
Zmiana stylu życia	Leki spasmolityczne i cholinolityczne
Dobra relacja lekarz — pacjent	Leki przeciwdepresyjne
Probiotyki	Leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid)
Leczenie psychologiczne	Leki przeczyszczające ( <i>laktuloza</i> , <i>makrogole</i> -PEG)
Leczenie uzupełniające i alternatywne	Nowe leki działające na receptory (w większości niedostępne w Polsce): <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktywujący kanały chlorkowe (Lubiproston)</li> <li>• antagonist receptoru 5-HT3 (Alosetron)</li> <li>• agonista receptora 5-HT4 (Prukaloptyd)</li> <li>• agonista cykazy guanylowej (Linaklotyd)</li> <li>• mieszany regulator opioidowy (Eluksadolina)</li> </ul>



**Leczenie zespołu jelita drażliwego jest wieloetapowe, uzależnione od stopnia nasilenia objawów. Obejmuje postępowanie ogólne, modyfikacje dietetyczne, farmakoterapię, w razie konieczności pomoc psychologiczną, a u wybranych chorych terapię uzupełniającą**

może być zastosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (silne zalecenia, wysoka siła dowodów) lub selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (słabe zalecenia, niska siła dowodów) [2, 16, 17, 33, 34]. Preferowane jest leczenie za pomocą trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina, nortryptylina, imipramina), które umożliwiają zmniejszenie dolegliwości bólowych, niezależnie od poprawy nastroju. Dodatkowo, dzięki mechanizmom antycholinergicznym wpływają na zwolnienie pasażu, co jest korzystne w postaci biegunkowej ZJN, a ostrożność należy zachować w postaci zaparciowej zespołu jelita nadwrażliwego. Polskie rekomendacje sugerują stosowanie tych leków w jak najmniejszych dawkach przez okres 4–12 tygodni, chociaż maksymalny czas ich stosowania nie został jednoznacznie określony [16]. Zasadniczo, jeżeli leczenie jest skuteczne i dobrze tolerowane — może być kontynuowane dłużej.

W ostatnich latach zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego, w tym ZJD są uważane za manifestację zaburzeń interakcji osi mikrobiota–jelito–mózg, a to prowadzi do zaburzeń czucia trzewnego i motoryki. Powszechnie stosowanym, lekiem jedynie w postaci biegunkowej ZJD jest nadal loperamid [16] stosowany w celu zmniejszenia nasilenia biegunki, ale niewpływający na ogólne zmniejszenie objawów tej choroby.

Jeżeli modyfikacje dietetyczne nie przyniosą poprawy w ZJD z dominującym zaparciem — według ostatnich rekomendacji sugeruje się stosowanie preparatów glikolu polietylenowego (makrogole) w celu zmniejszenia zaparcia [2, 16]. Niestety podobnie jak loperamid nie wpływają one na złagodzenie objawów ZJD ogółem, zatem są przeznaczone do stosowania jedynie pomocniczo. Nowym lekiem, a przeznaczonym do leczenia ciężkiej postaci zaparciowej ZJN (zmniejsza także objawy ogółem) lub uporczywych zaparc jest lubiproston, który działa poprzez zwiększenie wydzielania chlorku sodu i wody przez

enterocyty i kolonocyty, a to wpływa na przyspieszenie pasażu jelitowego [35, 36].

Nowymi lekami, które są jeszcze niedostępne w Polsce, a mają udowodnioną skuteczność w ciężkich przebiegach choroby, poprzez działanie na różne receptory jelitowe są: 1) leki przeznaczone do leczenia postaci zaparciowej ZJD (linaklotyd i plekanatyd), 2) leki dedykowane do leczenia postaci biegunkowej ZJD (alosetron i eluksadolina) [37–40]. Alosetron hamuje wydzielanie i motorykę okrężnicy oraz zmniejsza poziom czucia trzewnego [39]. Ze względu na bardzo groźne działania niepożądane (ciężkie zaparcia, ostre niedokrwienie jelita grubego) obecnie alosetron zaleca się wyłącznie kobietom z ciężką, niereagującą na inne formy leczenia postacią biegunkową ZJN. Eluksadolina jest agonistą receptora mu-opioidowego i antagonistą receptora delta-opioidowego, który umożliwia miejscowe działanie na system jelitowego unerwienia [40]. W ten sposób prowadzi do zmniejszenia biegunki u chorych z postacią biegunkową ZJN, nie wywołując przy tym objawów niepożądanych typowych dla opioidów.

Zespół jelita drażliwego jest najczęstszym, przewlekłym schorzeniem gastroenterologicznym, z jakim spotyka się lekarz rodzinny w podstawowej opiece zdrowotnej. Jednoznaczna przyczyna choroby nie jest znana, zatem nie ma możliwości trwałego wyleczenia, toteż objawy często nawracają. Patogeneza jest wieloczynnikowa, a u podłoża ZJN leży zaburzenie różnorodnych mechanizmów, z których jednym z najważniejszych jest upośledzenie interakcji w obrębie osi mikrobiota–jelito–mózg, co prowadzi do zmian motoryki przewodu pokarmowego oraz nadwrażliwości trzewnej. Leczenie zespołu jelita drażliwego jest wieloetapowe, uzależnione od stopnia nasilenia objawów. Obejmuje postępowanie ogólne, modyfikacje dietetyczne, farmakoterapię, w razie konieczności pomoc psychologiczną, a u wybranych chorych terapię uzupełniającą.



## PIŚMIENICTWO

1. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print]; 150: 1262–1279, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032), indexed in Pubmed: [27144617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144617/).
2. Lacy BE, Mearin F, Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–1407.
3. Canavan C, West J, Card T, et al. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014; 6(9): 71–80, doi: [10.2147/CLEPS40245](https://doi.org/10.2147/CLEPS40245), indexed in Pubmed: [24523597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24523597/).
4. Stachowska E, Maciejewska D, Rytterska K, et al. Abdominal Pain and Disturbed Bowel Movements are Frequent among Young People. A Population Based Study in Young Participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *J Gastrointest Liver Dis*. 2018; 27(4): 379–383, doi: [10.15403/jgld.2014.1121.274.pol](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.274.pol), indexed in Pubmed: [30574619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574619/).
5. Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin*. 2009; 1: 9–17.
6. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002; 122(4): 1140–1156, doi: [10.1053/gast.2002.32392](https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392), indexed in Pubmed: [11910364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910364/).
7. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology*. 2004; 126(7): 1665–1673, doi: [10.1053/j.gastro.2004.02.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.02.020), indexed in Pubmed: [15188159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15188159/).
8. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(25): 7621–7636, doi: [10.3748/wjg.v21.i25.7621](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i25.7621), indexed in Pubmed: [26167065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26167065/).
9. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2014; 146(6): 1500–1512, doi: [10.1053/j.gastro.2014.02.037](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.037), indexed in Pubmed: [24583088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583088/).
10. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility — sensation. *Gastroenterology*. 2016 [Epub ahead of print], doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.030](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.030), indexed in Pubmed: [27144619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144619/).
11. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Rome Foundation Committee. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159–176, doi: [10.1136/gutjnl-2012-302167](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167), indexed in Pubmed: [22730468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730468/).
12. Mangell P, Nejdfors P, Wang M, et al. Lactobacillus plantarum 299v inhibits Escherichia coli-induced intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. 2002; 47(3): 511–516, doi: [10.1023/a:1017947531536](https://doi.org/10.1023/a:1017947531536), indexed in Pubmed: [11911334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11911334/).
13. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1305–1318, doi: [10.1053/j.gastro.2016.02.028](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.028), indexed in Pubmed: [27144620](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27144620/).
14. 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(5): 1042–1054.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2016.12.039](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.039), indexed in Pubmed: [28069350](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28069350/).
15. Qin HY, Cheng CW, Tang XD, et al. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(39): 14126–14131, doi: [10.3748/wjg.v20.i39.14126](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126), indexed in Pubmed: [25339801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339801/).
16. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, et al. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterology Rev*. 2018; 13(4): 167–196.
17. Sayuk GS, Gyawali CP. Irritable bowel syndrome: modern concepts and management options. *Am J Med*. 2015; 128(8): 817–827, doi: [10.1016/j.amjmed.2015.01.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.036), indexed in Pubmed: [25731138](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25731138/).
18. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017; 66(7): 1241–1251, doi: [10.1136/gutjnl-2015-311339](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311339), indexed in Pubmed: [26976734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26976734/).
19. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and a probiotic restores bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2017; 153(4): 936–947, doi: [10.1053/j.gastro.2017.06.010](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.010), indexed in Pubmed: [28625832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625832/).
20. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(5): 915–922, doi: [10.1038/ajg.2010.480](https://doi.org/10.1038/ajg.2010.480), indexed in Pubmed: [21206488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206488/).
21. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(8): 506–514, doi: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66), indexed in Pubmed: [24912386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24912386/).
22. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(10): 1547–61; quiz 1546, 1562, doi: [10.1038/ajg.2014.202](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.202), indexed in Pubmed: [25070051](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25070051/).
23. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(10): 1143–1147, doi: [10.1097/00042737-200110000-00004](https://doi.org/10.1097/00042737-200110000-00004), indexed in Pubmed: [11711768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11711768/).
24. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(30): 4012–4018, doi: [10.3748/wjg.v18.i30.4012](https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4012), indexed in Pubmed: [22912552](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22912552/).
25. Guglielmetti S, Mora D, Gschwendner M, et al. Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-con-

- trolled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33(10): 1123–1132, doi: [10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04633.x), indexed in Pubmed: [21418261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21418261/).
26. Cash BD, Epstein MS, Shah SM. A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(2): 560–571, doi: [10.1007/s10620-015-3858-7](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3858-7), indexed in Pubmed: [26319955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26319955/).
  27. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. TARGET Study Group. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 22–32, doi: [10.1056/NEJMoa1004409](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1004409), indexed in Pubmed: [21208106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208106/).
  28. 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(6): 1113–1121, doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.003), indexed in Pubmed: [27528177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528177/).
  29. 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(6): 378–382, doi: [10.4103/1319-3767.145331](https://doi.org/10.4103/1319-3767.145331), indexed in Pubmed: [25434320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25434320/).
  30. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(7): 1285–1292.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2015.01.015](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.015), indexed in Pubmed: [25632806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25632806/).
  31. 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(11): 783–793, doi: [10.1007/s40261-014-0233-y](https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y), indexed in Pubmed: [25258162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25258162/).
  32. Ducrette 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 randomized pragmatic study. *Int J Clin Pract.* 2014, 68(2): 245–254.
  33. Agger JL, Schröder A, Gormsen LK, et al. Imipramine versus placebo for multiple functional somatic syndromes (STreSS-3): a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4(5): 378–388, doi: [10.1016/S2215-0366\(17\)30126-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30126-8), indexed in Pubmed: [28408193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28408193/).
  34. 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(1): 108–115, doi: [10.1007/s10620-007-9830-4](https://doi.org/10.1007/s10620-007-9830-4), indexed in Pubmed: [17503182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17503182/).
  35. Cryer B, Drossman DA, Chey WD, et al. Analysis of Nausea in Clinical Studies of Lubiprostone for the Treatment of Constipation Disorders. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(12): 3568–3578, doi: [10.1007/s10620-017-4680-1](https://doi.org/10.1007/s10620-017-4680-1), indexed in Pubmed: [28849329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849329/).
  36. Chang L, Chey WD, Drossman D, et al. Effects of baseline abdominal pain and bloating on response to lubiprostone in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44(10): 1114–1122, doi: [10.1111/apt.13807](https://doi.org/10.1111/apt.13807), indexed in Pubmed: [27669680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27669680/).
  37. Yang Y, Fang JY, Guo X, et al. Mo1646 Efficacy and Safety of Linaclotide in Patients With IBS-C: Results From a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in China and Other Regions. *Gastroenterology.* 2016; 150(4): S741, doi: [10.1016/s0016-5085\(16\)32517-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(16)32517-3).
  38. Brenner DM, Fogel R, Dorn SD, et al. Efficacy, safety, and tolerability of plecanatide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: results of two phase 3 randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113(5): 735–745, doi: [10.1038/s41395-018-0026-7](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0026-7), indexed in Pubmed: [29545635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29545635/).
  39. Camilleri M, Chey WY, Mayer EA, et al. A randomized controlled clinical trial of the serotonin type 3 receptor antagonist alosetron in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med.* 2001; 161(14): 1733–1740, doi: [10.1001/archinte.161.14.1733](https://doi.org/10.1001/archinte.161.14.1733), indexed in Pubmed: [11485506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11485506/).
  40. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med.* 2016; 374(3): 242–253, doi: [10.1056/NEJMoa1505180](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505180), indexed in Pubmed: [26789872](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789872/).