

Witold Bartnik

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Centrum Onkologii
— Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

Nowe leki w zaburzeniach czynnościowych przewodu pokarmowego

New drugs in functional gastrointestinal disorders

STRESZCZENIE

Farmakologiczne leczenie zespołu jelita nadwrażliwego jest tylko częściowo skuteczne. Niniejszy przegląd przedstawia nowe leki, które już znalazły zastosowanie lub są dopiero oceniane u chorych z tym zespołem. Omówiono kilka grup leków, w tym agonistów receptora 5-HT₄, leki pobudzające kanały chlorkowe, antagonistów receptora 5-HT₃, leki

hamujące syntezę serotoniny oraz probiotyki. Opinie na temat itoprydu, leku stosowanego w niektórych krajach do leczenia dyspepsji czynnościowej, są kontrowersyjne.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 2, 50–55

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, leczenie farmakologiczne, antagoniści receptora 5-HT₃, agoniści receptora 5-HT₄, leki pobudzające kanały chlorkowe, probiotyki

ABSTRACT

Pharmacotherapy of irritable bowel syndrome is only partially effective. This review presents new drugs that are already used or are being assessed in patients with this syndrome. Several groups of drugs are described, including 5-HT₄ receptor agonists, chloride channel activators, 5-HT₃ receptor antagonists, inhibitors of seroto-

nin synthesis, and probiotics. Opinions concerning itopride, a new drug used in some countries for the treatment of functional dyspepsia, are controversial.

Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 2, 50–55

Key words: irritable bowel syndrome, 5-HT₃ receptor antagonists, pharmacotherapy, 5-HT₄ receptor agonists, chloride channel activators, probiotics

WSTĘP

Zaburzenia czynnościowe należą do najczęstszych chorób przewodu pokarmowego. Dotyczą one dwóch różnych pięter jamy brzusznej. Jeśli są związane z górnym piętrem, czyli żołądkiem i dwunastnicą, mówimy o dyspepsji czynnościowej. Natomiast w przypadku wciągnięcia jelita cienkiego i grubego, mamy najczęściej do czynienia z zespołem jelita nadwrażliwego (ZJN). Niniejszy przegląd przedstawia nowe leki, które są stosowane lub oceniane u chorych z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego.

ZESPÓŁ JELITA NADWRAŻLIWEGO

Zespół ten występuje u 10–15% populacji i ma złożoną, nie do końca wyjaśnioną etiopatogenezę. Dlatego też leki są ukierunkowane na różne mechanizmy patofizjologiczne, leżące u podłoża objawów zespołu. Do najczęstszych objawów ZJN należą biegunka i/lub zaparcie stolca. W leczeniu tych objawów stosowano do tej pory różnorodne leki, które nie są w pełni skuteczne. Tabela 1 przedstawia nowe leki, które obecnie są badane lub już znalazły zastosowanie w tych postaciach ZJN, które przebiegają z dominującą biegunką lub zaparciem stolca.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Witold Bartnik
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP,
Centrum Onkologii — Instytut
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5,
02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28
faks: 22 546 30 35
e-mail: wbartnik@coi.waw.pl

Tabela 1. Leki stosowane lub oceniane w zespole jelita nadwrażliwego i dyspepsji czynnościowej

| Nazwa leku | Producent | Faza badania |
|---|--------------------------|--|
| Leki wpływające głównie na zaparcie stolca | | |
| Agoniści receptora 5-HT4 | | |
| Tegaserod (Zelnorm) | Novartis | Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych |
| Prukaloptyd (Resolor) | Movetis | Zarejestrowany |
| TD-5108 | Theravance | Faza 2 |
| ATI-7505 | Aryx | Faza 2 |
| Leki pobudzające kanały Cl⁻ | | |
| Lubiproston (Amitiza) | Sucampo/Takeda | Zarejestrowany |
| Linaklotyd | Ironwood/Forest/Almirall | Faza 3 |
| Leki wpływające głównie na biegunkę | | |
| Antagoniści receptora 5-HT3 | | |
| Alosetron (Lotronex) | Prometheus | Zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych |
| Ramosetron (Nasea) | Yamanouchi | Zarejestrowany w Japonii i Tajlandii |
| Leki hamujące syntezę serotoniny | | |
| LX1031 | Lexicon | Faza 2 |
| Leki prokinetyczne | | |
| Itopryd (Ganaton) | Abbott | Zarejestrowany w Japonii, Czechach i na Słowacji |

Agoniści receptorów serotoninowych 5-HT4

Pierwszy lek z tej grupy — **tegaserod** — w badaniach z randomizacją łagodził objawy ZJN, a w szczególności zaparcie stolca [1, 2]. W 2007 roku lek ten został usunięty z rynku amerykańskiego, ponieważ analiza danych z badań klinicznych wykazała, że w porównaniu z placebo może on być odpowiedzialny za większą liczbę powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu i niestabilna choroba wieńcowa. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) ponownie dopuściła stosowanie tegaserodu w tym samym roku, ale tylko u kobiet w wieku poniżej 55 lat, które cierpią na ZJN z dominującym zaparciem lub przewlekłe zaparcie stolca [3].

Następnym lekiem z tej grupy jest **prukaloptyd**, zbadany przede wszystkim u chorych z ciężką postacią przewlekłego zaparcia stolca. Od tegaserodu różni się większym powinowactwem do receptorów 5-HT4. Sposób działania tego leku polega na pobudzeniu neuronów cholinergicznego układu nerwowego jelita i przyspieszaniu w ten sposób perystaltyki oraz skracaniu czasu pasażu w jelicie cienkim i grubym. W amerykańskim badaniu trzeciej fazy opublikowanym w 2008 roku wykazano, że prukaloptyd, w dawkach 2 lub 4 mg raz dziennie przez 12 tygodni, wywoływał samistne wypróżnienia w liczbie 3 lub więcej na tydzień [4]. Podobny wynik uzyskano w badaniach europejskich, które objęły 641 i 713 chorych z ciężkim zaparciem stolca [5, 6]. W żadnym z tych badań nie obserwowano poważnych i częstszych niż podczas stosowania placebo działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzono to w innym badaniu ukierunkowanym na ocenę układu krążenia, w którym prukaloptyd był bezpieczny i dobrze tolerowany w dawkach do 10 mg na dobę. [7]. W długoterminowym badaniu, prezentowanym w 2010 roku na Kon-

wactwem do receptorów 5-HT4. Sposób działania tego leku polega na pobudzeniu neuronów cholinergicznego układu nerwowego jelita i przyspieszaniu w ten sposób perystaltyki oraz skracaniu czasu pasażu w jelicie cienkim i grubym. W amerykańskim badaniu trzeciej fazy opublikowanym w 2008 roku wykazano, że prukaloptyd, w dawkach 2 lub 4 mg raz dziennie przez 12 tygodni, wywoływał samistne wypróżnienia w liczbie 3 lub więcej na tydzień [4]. Podobny wynik uzyskano w badaniach europejskich, które objęły 641 i 713 chorych z ciężkim zaparciem stolca [5, 6]. W żadnym z tych badań nie obserwowano poważnych i częstszych niż podczas stosowania placebo działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego. Potwierdzono to w innym badaniu ukierunkowanym na ocenę układu krążenia, w którym prukaloptyd był bezpieczny i dobrze tolerowany w dawkach do 10 mg na dobę. [7]. W długoterminowym badaniu, prezentowanym w 2010 roku na Kon-

gresie Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego w Nowym Orleanie, prukalopryd wykazał satysfakcjonującą skuteczność kliniczną u 780 na 1455 chorych z przewlekłym zaparciem stolca [8]. Obecnie lek ten jest zaakceptowany przez Europejską Agencję ds. Leków z zaleceniem stosowania 2 mg raz dziennie u kobiet z przewlekłym zaparciem (u osób starszych 1 mg), u których leki przeczyszczające nie przyniosły pożądaney poprawy.

Nowymi lekami o dużym powinowactwie do receptorów 5-HT₄ są preparaty **TD-5108** i **ATI-7505**. Pierwszy z nich, znany też pod nazwą *velusetrag*, jest silnym agonistą receptorów 5-HT₄, ponad 500 razy bardziej selektywnym do tych receptorów niż do innych receptorów 5-HT. W badaniach farmakodynamicznych TD-5108 przyspiesza pasaż w jelicie cienkim i grubym w sposób zależny od dawki. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność dawek 15, 30 i 50 mg na dobę u 401 dorosłych pacjentów z przewlekłym zaparciem stolca, wyrażoną zwiększeniem częstotliwości wypróżnień do powyżej 3 na tydzień u większości chorych [9]. Inne badanie tych samych autorów dowodzi zmniejszenia potrzeby parcia na stolec i wzdęcia brzucha oraz normalizacji konsystencji stolca pod wpływem tego leku [10]. Działania niepożądane obejmowały ból głowy, biegunkę, nudności i wymioty. W żadnym z tych badań nie obserwowano zaburzeń rytmu serca.

Preparat ATI-7505 jest zbliżony chemicznie do cisaprydu. Lek ten jest pełnym agonistą receptorów 5-HT₄ w przewodzie pokarmowym i częściowym agonistą tych receptorów w sercu, pozbawionym działań niepożądanych w układzie sercowo-naczyniowym, które doprowadziły do wycofywania z rynku cisaprydu [11]. Do roku 2009 ponad 900 chorych z idiopatycznym zaparciem stolca i chorobą reflukсовą uczestniczyło w badaniach klinicznych drugiej fazy z użyciem ATI-7505. W obu chorobach preparat wykazał korzystne działanie lecznicze [12]. Biorąc pod uwagę wpływ preparatu na motorykę żołądka i okrężnicy, potencjalne zastosowania ATI-7505 obejmują jeszcze dyspepsję czynnościową, gastroparezę oraz zespół jelita nadwrażliwego z zaparciem stolca.

Leki pobudzające kanały chlorkowe

Kolejna grupa preparatów wpływających na objawy ZJN, szczególnie na zaparcie stolca, jest związana z wydzielaniem chloru w jelicie cienkim. Proces ten odbywa się poprzez

kanały chlorkowe umiejscowione w błonie komórkowej szczytowej części komórek nabłonkowych. Spośród kilku preparatów działających na kanały chlorkowe, najbardziej znany jest **lubiproston** — pochodna prostanglandyny E1. Lek ten pobudza kanały Cl⁻ typu 2, zwiększając wydzielanie chlorku sodu i wody przez enterocyty i kolonocyty. Lubiproston w dawce 24 μg 2 razy dziennie przyspiesza pasaż w okrężnicy i skutecznie leczy zaparcie stolca [13]. Dawką polecaną w leczeniu ZJN z zaparciem stolca jest 8 μg 2 razy dziennie [14]. Ważnym zastosowaniem lubiprostonu może być też przygotowanie jelita grubego do badania kolonoskopowego. Użycie tego leku w dawce 96 μg połączone z wypiciem 3,5 litra glikolu polietylenowego zapewniało lepsze oczyszczenie jelita i mniejsze spożycie glikolu w porównaniu z przygotowaniem za pomocą samego glikolu [15]. Najczęstszymi objawami niepożądanymi opisywanymi w czasie stosowania lubiprostonu są nudności, wzdęcie i biegunka.

Linaklotyd jest aktywatorem kanałów chlorkowych na drodze pobudzania receptorów C dla cykazy guanilowej występującej w błonie komórkowej enterocytów zwróconej do światła jelita. Lek ten zwiększa sekrecję płynów i elektrolitów oraz przyspiesza pasaż jelitowy. W wieloosrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wykazano skuteczność linaklotydu w dawce 75, 150, 300 lub 600 μg raz dziennie przez 4 tygodnie w indukowaniu poprawy w zakresie objawów jelitowych i brzusznych u chorych z przewlekłym zaparciem stolca. Istotnie wzrastała liczba i poprawiała się konsystencja stolca. Najczęstszym objawem ubocznym była biegunka (5–14% w zależności od dawki), która w 6% przypadków doprowadziła do odstawienia leku [16]. Wcześniej donoszono też, że linaklotyd przyspiesza pasaż w okrężnicy, poprawia konsystencję i zwiększa liczbę wypróżnień u kobiet z zaparciową postacią ZJN [17].

Antagoniści receptorów serotoninowych 5-HT₃

Leki blokujące receptory serotoninowe 5-HT₃ hamują wydzielanie i motorykę okrężnicy, a na drodze mechanizmów ośrodkowych i obwodowych zmniejszają poziom czucia trzewnego w zespole jelita nadwrażliwego. Pierwszym preparatem z tej grupy był **alosetron**, który miał działanie przeciwbiegunkowe i korzystnie wpływał na inne objawy tego zespołu, ale w 2000 roku został czasowo wycofany z ryn-

ku farmaceutycznego w Stanach Zjednoczonych z powodu poważnych działań niepożądanych, takich jak ciężkie zaparcie stolca i ostre niedokrwienie okrężnicy. Po dodatkowych badaniach, decyzją FDA lek ten został przywrócony do terapii wyłącznie ciężkich postaci ZJN z biegunką u kobiet. Zalecane dawki są jednak mniejsze i wynoszą 0,5–1 mg raz dziennie [18].

Nowym lekiem z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ jest **ramosetron**, który w modelach zwierzęcych hamuje wydzielanie i przyspieszanie pasażu w okrężnicy wywołane stresem lub egzogennym czynnikiem uwalniającym kortykotropinę (CRF, *corticotropin-releasing factor*). W badaniu z randomizacją przeprowadzonym w Japonii lek ten w dawce 5 mg raz dziennie był dobrze tolerowany i skutecznie zwalczał bóle brzucha i biegunki u chorych z ZJN [19]. Należy nadmienić, że w czasie stosowania ramosetronu nie obserwowano dotąd najgroźniejszych powikłań przypisywanych alosetronowi.

Leki hamujące syntezę serotoniny

Serotonina należy do głównych mediatorów funkcji jelita cienkiego i grubego. Na Kongresie w Nowym Orleanie przedstawiono dowody na potencjalne wykorzystanie hamowania syntezy tego mediatora w leczeniu biegunkowej i mieszanej postaci ZJN. W badaniu klinicznym zastosowano preparat **LX1031**, który jest inhibitorem hydroksylazy tryptofanu, enzymu limitującego syntezę serotoniny. Preparat LX1031 podawano w dawkach 250 i 1000 mg 4 razy dziennie przez 4 tygodnie. Większa z tych dwóch dawek przy dobrej tolerancji spowodowała ogólną poprawę, zmniejszenie bólów brzucha i poprawę konsystencji wypróżnień u chorych z biegunkową i mieszaną postacią ZJN [20]. Obie dawki wywołały obniżenie stężenia serotoniny we krwi oraz zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego w moczu, idące w parze z poprawą wskaźników ogólnej oceny zdrowia oraz liczby i konsystencji wypróżnień u chorych z biegunkową i mieszaną postacią ZJN [21]. Warto podkreślić, że wyniki te potwierdzają hipotezę o roli układu serotonergicznego w patofizjologii tego zespołu.

Probiotyki

Odrębną grupą leków ocenianą w ZJN są probiotyki. Na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologii w 2010 roku zdemontrowano badanie, w którym u 47 chorych

z biegunkową postacią tej choroby zastosowano mieszaninę 7 szczepów bakteryjnych (7×10^{11} CFU) z rodzajów *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* i *Streptococcus* lub placebo. Po 8 tygodniach stwierdzono ogólną poprawę w zakresie objawów ZJN u osób przyjmujących probiotyki, chociaż nie miały one wpływu na poszczególne objawy ani nie zmieniały składu flory bakteryjnej stolca [22]. Częściową poprawę kliniczną u chorych z tą samą postacią ZJN uzyskano też przy użyciu preparatu VSL#3, który jest mieszaniną 8 szczepów probiotycznych [23]. Najnowszy przegląd systematyczny z metaanalizą wykazuje, że wiele preparatów probiotycznych ma rzeczywisty, statystycznie istotny wpływ na objawy ZJN, zmniejszając bóle i wzdęcie brzucha oraz ilość wydalanych gazów [24]. Jednak nie wszystkim preparatom można przypisać działanie lecznicze w tym zespole. Bakterie z rodzaju *Lactobacillus* są nieskuteczne, dość słaby wpływ na objawy mają szczepy *Bifidobacterium*, a najlepsze działanie wykazują kombinacje kilku szczepów bakteryjnych. Na podstawie tych badań trzeba stwierdzić, że pozycja probiotyków w leczeniu ZJN nie została jeszcze ustalona.

DYSPEPSJA CZYNNIOWA

Częstą chorobą związaną z górnym piętrzem jamy brzusznej jest dyspepsja czynnościowa. Patofizjologia tej choroby nie została do końca poznana. Wśród czynników odpowiedzialnych za jej powstanie wymienia się zaburzenia motoryki żołądka i dwunastnicy, zakażenie *Helicobacter pylori* i czynniki psychologiczne. Leczenie farmakologiczne dyspepsji czynnościowej jest niezadowolające. Do tej pory opierało się ono na lekach prokinetycznych. Pula tych leków uległa ostatnio ograniczeniu. Metoklopramid ma działanie ośrodkowe i wywołuje przykre objawy uboczne, a cisapryd został wycofany z użycia w większości krajów europejskich i Stanach Zjednoczonych z powodu niekorzystnego wpływu na serce (zwolnienie przewodnictwa śródkomorowego, wydłużenie odcinka QT, zaburzenia rytmu serca).

Do leków prokinetycznych nowszej generacji należy **itopryd** (tab. 1). Mechanizm działania tego leku polega na blokowaniu obwodowych receptorów dopaminowych D₂ i hamowaniu aktywności acetylocholinesterazy. Zwiększona ilość acetylocholiny podwyższa ciśnienie w dolnym zwieraczu przełyku, przyspiesza perystaltykę i opróżnianie żołądka oraz poprawia koordynację między żołądkiem

i dwunastnicą. Lek nie przechodzi przez barierę krew–mózg ani nie wydłuża odcinka QT w elektrokardiogramie. W badaniu klinicznym drugiej fazy opublikowanym w 2006 roku wykazano, że itopryd ma znamienne, korzystny wpływ na objawy dyspepsji czynnościowej. W badaniu tym zastosowano 3 dawki leku: 50, 100 i 200 mg 3 razy dziennie przez 8 tygodni. Każda z tych dawek powodowała ustąpienie lub znaczne zmniejszanie bólu lub pełności w nadbrzuszu u większego odsetka chorych (57–64%) niż przy placebo (41%; $p < 0,05$) [25]. Późniejsze dwa międzynarodowe badania trzeciej fazy przeprowadzone w Europie i Ameryce Północnej nie potwierdziły tych wyników. Ogólna ocena objawów brzusznych przez pacjentów po 2, 4 i 8 tygodniach stosowania itoprydu w dawce 100 mg 3 razy dziennie wypadła podobnie jak przy placebo [26]. Kwestionariusz LDQ (*Leeds Dyspepsia Questionnaire*) wykazał różnicę na korzyść itoprydu tylko w jednym z tych badań, podczas gdy w drugim (północnoamerykańskim) odpo-

dzi chorych były prawie takie same. Bezpieczeństwo i tolerancja leku nie różniła się od placebo z wyjątkiem podwyższenia stężenia prolaktyny, które było częstsze przy itoprydzie. Wkrótce po opublikowaniu badań trzeciej fazy ukazał się artykuł krytykujący sposób doboru chorych i przeprowadzania badań klinicznych w dyspepsji czynnościowej [27]. Za przyczynę uzyskania przeciwstawnych wyników w badaniach drugiej i trzeciej fazy autor tego artykułu, Veldhuyzen Van Zanten, uznał dopuszczenie do badań drugiej fazy chorych z nakładającą się zgagą, którzy stanowili około 20% wszystkich zrekrutowanych osób. Chorzy ze zgagą częściej i łatwiej reagują bowiem na leki prokinetyczne niż chorzy z dyspepsją czynnościową. Obecnie itopryd jest stosowany tylko w nielicznych krajach, głównie w Japonii, do leczenia dyspepsji czynnościowej i innych objawów towarzyszących zaburzeniom czynnościowym żołądka i dwunastnicy. W Stanach Zjednoczonych i Wielkiej Brytanii lek ten nie został zarejestrowany.

Piśmiennictwo

1. Lebos-Pantofflickova D., Michetti P., Fried M. i wsp. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 1253–1269.
2. Evans B.W., Clark W.K., Moore D.J., Whorwell P.J. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD003960.
3. FDA permits restricted use of Zelnorm for qualifying patients. FDA news release. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108956>. Accessed July 2, 2010.
4. Camilleri M., Kerstens R., Ryck A., Vandeplassche L. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2344–2354.
5. Quigley E.M., Vandeplassche L., Kerstens R., Ausma J. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation — a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 315–328.
6. Tack J., van Outryve M., Beyens G. i wsp. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut* 2009; 58: 357–365.
7. Boyce M., Kerstens R., Beyens G. i wsp. Cardiovascular safety of prucalopride in healthy subjects: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Gut* 2008; 57 (supl. II): A282.
8. Standhellini V., Kerstens R., Vandeplassche L. Long-term efficacy of oral prucalopride in patients with chronic constipation. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. S1300).
9. Goldberg M.R., Li Y.-P., Pitzer K. i wsp. TD-5108, a selective 5-HT₄ agonist, is consistently better than placebo regardless of response definition in patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2008; 134 (supl. 1): A-545.
10. Goldberg M.R., Li Y.-P., Mangel A.W. i wsp. In patients with chronic constipation, TD-5108, a selective 5-HT₄ agonist with high intrinsic activity, relieves straining and bloating, normalizes stool consistency and reduces laxative use. *Gastroenterology* 2008; 134 (supl. 1): A-547.
11. ATI-7505 is a novel, selective 5HT₄ receptor agonist that causes gastrointestinal prokinetic activity in dogs. *Gastroenterology* 2004; 126 (supl. 2): A-641.
12. ATI-7505 — Gastrointestinal Disorders. <http://www.aryx.com/wt/page/ati7505>. Accessed July 2, 2010.
13. Johanson J.F., Morton D., Gleenen J. i wsp. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 170–177.
14. Drossman D.A., Chey W.D., Johanson J.F. i wsp. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome — results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29: 329–341.
15. Pai C., Samuels Q.N., Salami A. i wsp. Lubiprostone plus polyethylene glycol is superior to polyethylene glycol for outpatient colonoscopy preparation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. S1052).
16. Lembo A.J., Kurtz C.B., MacDougall J.E. i wsp. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010; 138: 886–895.
17. Andresen V., Camilleri M., Busciglio I.A. i wsp. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 133: 761–768.
18. Krause R., Ameen V., Gordon S.H. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy and safety of 0.5 mg and 1 mg alosetron in women with severe diarrhea-predominant IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1709–1719.

19. Matsueda K., Harasawa S., Hongo M. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramotetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008; 43: 1202–1211.
20. Brown P., Riff D.S., Jackson J. i wsp. LX1031, a novel locally-acting inhibitor of serotonin (5-HT) synthesis significantly improves symptoms in patients with IBS. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. 907).
21. Zambrowicz B., Brown P., Jackson J. i wsp. Serotonin biomarker levels correlate with clinical response in phase 2 trial of LX1031, a novel serotonin synthesis inhibitor for non-constipating IBS. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. S1053).
22. Cha B.C., Choi C.H., Baek E.K. i wsp. The effect of probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. S1314).
23. Michail S., Abernathy F.W., Kenche H., Stolfi A. VSL#3 use in a double-blinded, placebo-controlled pilot trial in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Presented at DDW, May 1–5, 2010, New Orleans, LA (Abstr. S1329).
24. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. i wsp. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325–332.
25. Holtmann G., Talley N.J., Liebrechts T. i wsp. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 832–840.
26. Talley N.J., Tack J., Ptak T. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut* 2008; 57: 740–746.
27. Veldhuyzen Van Zanten S.J.O. Pitfalls in designing trials of functional dyspepsia: the ascent and demise of itopride. *Gut* 2008; 57: 723–724.