

Piotr Radwan

Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

# Leczenie bólów brzucha w nieswoistych chorobach zapalnych jelit

## Pain management in inflammatory bowel disease

### STRESZCZENIE

Ból brzucha jest częstym objawem nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), zarówno w okresie zaostrzenia, jak i w nieaktywnej fazie choroby. W zaostrzeniu jest spowodowany procesem zapalnym, głębokimi owrzodzeniami, zwężeniami, przetokami i ropniami. W okresie remisji ból brzucha może być wynikiem zwężeń bliznowatych, ale głównie powstaje wskutek zaburzonych mechanizmów neurobiologicznych, czynników psychologicznych i psychosocjalnych. Nadwrażliwość trzewna, zaburzona modulacja bodźców nocyceptywnych w nerwowych drogach aferentnych oraz centralna amplifikacja w ośrodkowym układzie nerwowym są głównymi mechanizmami odpowiedzialnymi za występowanie bólów brzucha w nieaktywnej fazie choroby. Bóle brzucha sprawiają

chorych z NChZJ wiele cierpienia i znacznie obniżają jakość życia. Stanowią także poważny problem terapeutyczny. W leczeniu farmakologicznym zastosowanie mają leki rozkurczowe i trójcykliczne leki przeciwdepresyjne. Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest obciążone obciążone ryzykiem zaostrzenia choroby. Należy unikać długotrwałego stosowania leków opioidowych. Wpływ czynników psychologiczno-emocjonalnych na proces odczuwania bólu uzasadnia zastosowanie odpowiednich terapii psychologicznych u chorych z NChZJ z utrzymującymi się dolegliwościami bólowymi.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 113–118**

**Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna, bóle brzucha**

### ABSTRACT

Abdominal pain is a common symptom in patients with inflammatory bowel disease (IBD), not only in exacerbations, but also in the inactive phase of the disease. In the acute flares pain is caused by inflammation, deep ulcerations, strictures, abscesses and fistulas. In the remission pain results from fibrotic strictures, but mostly occurs due to disturbed neurobiological mechanisms psychological and psychosocial factors. Visceral hypersensitivity, disturbed modulation of nociceptive signals in afferent nerve fibers and central amplification in the brain are the main mechanisms responsible for the pain occurrence in the inactive stage of the disease. Abdo-

minal pains cause a significant suffering and negatively affect patients' quality of life. The management of pains is a difficult therapeutic challenge. Antispasmodics and tricyclic antidepressants may be used in the treatment, while nonsteroidal anti-inflammatory drugs should not be given, because of the risk of exacerbation. Chronic administration of opioids should be avoided. The influence of psycho-emotional factors on pain perception makes the appropriate psychological therapies particularly effective in the treatment of IBD patients with persistent abdominal pains.

**Gastroenterologia Kliniczna 2016, tom 8, nr 4, 113–118**

**Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, abdominal pains**

### WSTĘP

Bóle brzucha są, obok biegunki i krwawień z odbytnicy, najczęstszymi objawami nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ),

obejmujących wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC). Około 50–70% chorych z NChZJ odczuwa ból w okresie zaostrzenia, ale u około 20–50% chorych bóle występują też

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Piotr Radwan  
Katedra i Klinika Gastroenterologii  
ul. Jaczewskiego 8  
20–950 Lublin  
tel.: 81 724 45 35,  
faks: 81 724 45 35  
e-mail: piotr\_radwan@wp.pl

w nieaktywnej fazie choroby (remisji) [1, 2]. Wskazuje to na inne, poza zapaleniem, mechanizmy powstawania bólu. Jest wynikiem tak zwanej nadwrażliwości trzewnej, zaburzonej modulacji i obniżonego progu odczuwania bodźców bólowych na poziomie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

### PATOFIZJOLOGIA BÓLÓW BRZUCHA W NChZJ

Bodźce bólowe odbierane są przez receptory bólowe — nocycyptywne (nocycyptory) zlokalizowane w ścianie jelita. Bóle brzucha dzieli się na: a) **bóle somatyczne**, gdzie impuls bólowy jest przewodzony przez włókna układu nerwowego somatycznego i b) **bóle trzewne**, przewodzone przez układ nerwowy wegetatywny. O ile bóle somatyczne, pochodzące z pobudzenia receptorów umiejscowionych w otrzewnej czy mięśniach jamy brzusznej są dobrze lokalizowane, o tyle bóle trzewne trudno umiejscowić, mają zwykle zmienne, cykliczne nasilenie odpowiadające skurczowemu falam perystaltycznym. Aktywacja nocycyptorów powoduje powstanie impulsu przewodzonego do zwojów nerwowych korzenia grzbietowego, a następnie do rogów tylnych substancji szarej rdzenia kręgowego. Transmisja sygnału nocycyptywnego przez rdzeń kręgowy do mózgu napotyka po drodze takie struktury, jak: substancje szara okołowodociągowa i brzuszno-dogłowa część rdzenia przedłużonego, gdzie intensywność bodźca może ulegać zmniejszeniu lub zwiększeniu. Dalej sygnał bólowy jest przewodzony do licznych struktur mózgowych, od których zależą odczucie bólu i jego lokalizacja [3].

Bóle brzucha w ChLC są najczęściej umiejscowione w okolicy prawego dołu biodrowego i zwykle bardziej nasilone niż u chorych z WZJG, gdzie dolegliwości obejmują przeważnie lewe podbrzusze i śródbrzusze. W okresie zaostrzenia WZJG stwierdza się ewidentną zależność nasilenia bólu od stopnia aktywności choroby. Zależność ta nie jest tak wyraźna w ChLC, co może być wynikiem częstszego występowania dolegliwości bólowych w tej chorobie nawet przy niewielkiej aktywności procesu zapalnego. Wśród czynników najczęściej wywołujących ból pacjenci wymieniają stres, spożycie posiłku, wysiłek fizyczny, a nawet zmianę pogody. U kobiet czynnikiem takim bywa miesiączka [4].

Związek NChZJ z bólem brzucha jest zróżnicowany:

- nasilone zaostrzenie jest zwykle związane z bólem,
- ból może być jedynym objawem wskazującym na zaostrzenie,
- zaostrzenie może przebiegać bezbólowo,
- ból może występować nawet bez aktywnych cech zapalenia.

U około 60% chorych z ChLC i około 30% z WZJG w remisji występują objawy, takie jak w zespole jelita nadwrażliwego (ZJN) — między innymi właśnie ból brzucha („*IBS-like symptoms*”) [5].

Przyczyną bólów brzucha w okresie zaostrzenia NChZJ są:

- zapalenie,
- głębokie owrzodzenia,
- zwężenia jelit z ich proksymalnym rozszerzeniem,
- przetoki,
- ropnie.

W okresie remisji bóle także mogą być wynikiem zwężeń bliznowatych, bez aktywności zapalnej, z nasiloną perystaltyką proksymalnego odcinka jelita. Najczęściej jednak odpowiedzialne są mechanizmy neurobiologiczne, psychologiczne, a nawet psychosocjalne [6].

**Bóle ostre** są spowodowane uszkodzeniem tkanki, na przykład w przebiegu zaostrzenia procesu zapalnego, podczas gdy **bóle przewlekłe** przeważnie stanowią następstwo rozwinięcia się zjawiska tak zwanej nadwrażliwości trzewnej w samym jelicie lub OUN (nadwrażliwość centralna). O stopniu odczuwanego cierpienia z powodu bólu brzucha decyduje nie tylko intensywność impulsu bólowego, przewodzonego przez aferentne drogi nocycyptywne, ale także stan psychologiczny OUN. Stres, napięcie, niepokój, przykre doświadczenia z przeszłości mogą w znacznym stopniu zwiększyć subiektywne odczucie bólu. Stany depresyjne, stwierdzone u 16–44% chorych z NChZJ bardzo nasilają przykre odczucie bólu [7]. Ból należy zatem rozumieć nie tylko jako sygnał wskazujący na uszkodzenie tkanki, ale także jako subiektywne doświadczenie poznawcze [8].

Mechanizmy powstawania i percepcji bólu można rozpatrywać na poziomie jelitowym, obwodowym (włókna nerwowe aferentne) i ośrodkowym (OUN).

W zmienionym zapalnie jelicie, w przebiegu NChZJ występuje aktywacja wielu komórek, takich jak komórki enterochromafinowe,

tuczne, limfocyty czy makrofagi. Dochodzi do uwolnienia przez te komórki licznych mediatorów zapalnych, wśród których szczególne znaczenie ma serotonina, substancja P (SP), proteazy, cytokiny prozapalne (m.in. IL-1 $\beta$  [interleukine], IL-6, TNF $\alpha$  [tumor necrosis factor alfa]) oraz peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide). Mediatorzy stanu zapalnego powodują aktywację zakończeń neuronalnych nocyceptywnych z obniżeniem ich progu pobudliwości. Neurony obwodowe aferentne przewodzą informację nocyceptywną, ale również same zaczynają wydzielać te same substancje, które na drogach autokrynej i parakrynej powodują dalsze nasilenie i podtrzymywanie procesów zwiększających intensywność reakcji bólowej. W ognisku zapalnym wydzielane są także prostaglandyny, bradykinina oraz troficzne czynniki wzrostu i różnicowania neuronów (nerve growth factor [NGF], glial-cell line neurotrophic factor [GDNF]), które powodują zmiany neuroplastyczne pod postacią hipertrofii i hiperplazji zakończeń nerwowych włókien aferentnych. Dochodzi do nadreaktywności tych włókien utrzymujących się często również po ustąpieniu aktywnej fazy zapalenia [8–10]. Aktywacja neuronów aferentnych odbywa się poprzez pobudzenie wielu receptorów na powierzchni błony komórkowej. Szczególną rolę w patofizjologii bólu brzucha w przebiegu NChZJ odgrywają receptory wanilloidowe (TRPV1, transient receptor potentia lvanilloid type 1), których ekspresja znacznie wzrasta w okresie zaostrzenia [11]. Stwierdzono, że u chorych z bólami brzucha również w okresie remisji ta zwiększona liczba TRPV1 utrzymuje się w okresie braku aktywności choroby [12]. Receptory TRPV1 mogą stanowić dobry „cel terapeutyczny” dla opracowania nowych metod leczenia bólu w NChZJ. Wykazano, że blokowanie tych receptorów hamuje powstawanie nadwrażliwości trzewnej w modelu doświadczalnym *colitis* [13].

Nadwrażliwość trzewna rozwija się również przy powtarzającym się impulsie drażniącym, jakim mogą być kolejne zaostrzenia NChZJ. Dochodzi wtedy do tak zwanej obwodowej sensytyzacji. Wówczas nawet niewielki bodziec może prowadzić do **allodynii**, gdzie wcześniej bezbolesny bodziec (np. fizjologiczny skurcz perystaltyczny) powoduje nieprzyjemne odczucie bólu, lub **hiperalgezji** — z niewspółmiernie silną reakcją bólową [8, 10]. Stwierdzono,

że niewielkie rozciągnięcie odbytnicy, za pomocą balonu, powoduje znacznie większe doznanie bólu u pacjentów z NChZJ w okresie remisji, w porównaniu z osobami zdrowymi [14]. Zjawisko nadwrażliwości trzewnej jest znane od dawna w przypadkach ZJN [10].

Bodźce bólowe są przewodzone do mózgu z rdzenia kręgowego szlakami nerwowymi, między innymi takimi jak: droga rdzeniowo-wzgórzowa, rdzeniowo-siatkowa, rdzeniowo-śródmózgowa czy siatkowo-wzgórzowa. Impulsy te powodują aktywację wielu struktur śródmózgowia i międzymózgowia: wzgórza, tworu siatkowatego czy wyspy. Pobudzeniu ulega także przykolankowa przednia część zakrętu obręczy oraz kora środkowej części zakrętu obręczy, od których zależą charakter i stopień dolegliwości odczuwanego bólu. Dochodzi tu do centralnej amplifikacji bodźca nocyceptywnego, w której ważną rolę odgrywają wspomniane czynniki psychologiczne. Pobudzenie określonych obszarów kory somatosensorycznej pozwala natomiast na lokalizację powstania bólu [6, 14, 15]. Ośrodkowy układ nerwowy posiada także właściwości hamowania odczucia bólu, poprzez odśrodkowe włókna opioidergiczne, serotonergiczne i noradrenergiczne [16]. Stary ewolucyjnie mechanizm pozwala na blokowanie bodźca bólowego w sytuacji nagłego, silnego stresu, wywołanego zagrożającym niebezpieczeństwem, wymagającym szybkiej reakcji — „ucieczki lub walki”. Długotrwała sytuacja stresowa powoduje upośledzenie tego hamującego efektu i przyczynia się do wzmożonego odczucia bólu [17].

Bóle brzucha są powodem cierpienia chorych na NChZJ i znacznego obniżenia jakości życia. Stanowią także poważny problem terapeutyczny. Mimo coraz skuteczniejszych metod hamowania procesu zapalnego w NChZJ i jego powikłań (glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne, leki biologiczne) terapia bólu pozostaje nadal trudnym wyzwaniem, przy stosunkowo ograniczonych możliwościach.

## LECZENIE BÓLÓW BRZUCHA W NCHZJ

W okresie zaostrzenia choroby, przebiegającego z bólami najwłaściwszym sposobem postępowania jest odpowiednie leczenie przeciwzapalne (mesalazyna, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne i ewentualnie biologiczne) dla wyciszenia aktywności zapalnej i indukowania remisji.

## Leki rozkurczowe (spazmolityki)

Spazmolityki, takie jak drotaweryna, buscopan, mebeweryna itp. mają swoje ustalone zastosowanie w ZJN [18]. Mogą być również pomocne w leczeniu bólów brzucha z NChZJ [19]. Należy jednak brać pod uwagę niekorzystne działanie nadmiernie hamujące perystaltykę w ostrych rzutach choroby, co może spowodować wystąpienie powikłań na przykład toksycznego rozdęcia jelita grubego, w WZJG [6].

## Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne są często stosowane do leczenia bólów brzucha i dolegliwości stawowych będących manifestacjami pozajelitowymi NChZJ [20]. Wyniki wielu badań i obserwacji klinicznych potwierdzają jednak niekorzystny wpływ NLPZ na przebieg NChZJ — powodują zaostrzenia i zasadniczo zwiększają aktywność choroby [21, 22].

Selektywne inhibitory cyklooksygenazy 2 (COX2), choć obciążone małym ryzykiem zaostrzenia NChZJ, nie są jednak rekomendowane do leczenia bólów brzucha w NChZJ, ze względu na brak dowodów na ich skuteczność [6, 23].

## Opioidy

Jak wynika z doniesień światowej literatury, około 5–13% chorych z NChZJ, leczonych ambulatoryjnie długotrwale przyjmuje przeciwbólne leki opioidowe [24]. U pacjentów hospitalizowanych odsetek ten wynosi nawet około 70% [25]. Leki opioidowe nie powinny być stosowane w przewlekłych bólach brzucha w NChZJ. Obok ryzyka uzależnienia powodują one bowiem objawy uboczne, takie jak nudności, wymioty, zaburzenia motoryki, prowadząc do zaparć, a nawet stanów niedrożności. Pacjenci z ciężkimi rzutami NChZJ są narażeni na znacząco większe ryzyko poważnych infekcji, a nawet zgonu, szczególnie po leczeniu operacyjnym [26]. Długotrwale przyjmowanie leków narkotycznych może prowadzić do tak zwanego „zespołu jelita narkotycznego” (*narcotic bowel syndrome*), w którym paradoksalnie dochodzi do nasilenia bólów przy zwiększaniu dawki leku [27].

## Leki przeciwdepresyjne

Wśród leków przeciwdepresyjnych (antydepresantów), używanych w leczeniu bólów

brzucha, szczególne zastosowanie mają trójcykliczne antydepresanty (TCA, *tricyclic antidepressants*), takie jak amitryptylina, imipramina i desipramina. Mniejszą skuteczność wykazują pod tym względem selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) [28].

Mechanizm działania przeciwbólowych leków przeciwdepresyjnych w NChZJ polega na:

- modulacji dysfunkcji psychologicznych, prowadzących do zwiększonej percepcji bólu,
- redukcji transmisji aferentnych sygnałów nocycyptywnych,
- potencjalnego działania przeciwzapalnego (TCA).

Leki te, określane niekiedy jako centralne analgetyki, zmniejszają nadwrażliwość trzewną, w dawkach znacznie mniejszych niż stosowane są w depresji [15]. Antydepresanty mają potwierdzoną metaanalizami skuteczność w leczeniu bólów brzucha w ZJN [29]. Wykazano dobry przeciwbólowy efekt TCA również u chorych z NChZJ. Nie ma jeszcze dobrych, kontrolowanych badań opartych na dużych grupach pacjentów z NChZJ, ale w kilku retrospektywnych pracach stwierdzono wyraźne przeciwbólne działanie TCA zarówno w WZJG, jak i ChLC. Dawki przyjmowanych TCA wynosiły 10–150 mg (średnio 25 mg) [30, 31].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że desipramina i fluoksetyna poprawiają wskaźniki zapalne w doświadczalnym modelu *colitis*, co może wskazywać na możliwość zastosowania tych leków również w fazie aktywnego zapalenia [32, 33].

Skuteczność SSRI w leczeniu bólu brzucha w NChZJ i ZJN jest słabiej udokumentowana, chociaż istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące na korzystny efekt paroksetyny i citalopramu [10, 34].

Inne leki, takie jak duloksetyna (inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny), a także gabapentyna i pregabalina były stosowane z powodzeniem w ZJN i innych czynnościowych zaburzeniach przewodu pokarmowego [35]. Potencjalnie mogłyby one być skuteczne również w terapii bólu w NChZJ, co jednak także wymaga kontrolowanych badań [6].

## Terapie psychologiczne

Wpływ czynników emocjonalnych, poznawczych (kognitywnych), a także udział

OUN w procesie odczuwania bólu i jego modulacji uzasadnia zastosowanie odpowiednich terapii psychologicznych u chorych z NChZJ, z utrzymującymi się dolegliwościami bólowymi. Dobrze udokumentowany jest korzystny wpływ interwencji psychologicznych, takich jak: terapia kognitywno-behawioralna, psychoterapia psychodynamiczna, techniki relaksacyjne, techniki radzenia sobie ze stresem itp. na zmniejszenie się dolegliwości, w tym bólu w ZJN [36]. Istnieją również doniesienia o pozytywnym wpływie tego rodzaju postępowania u chorych z NChZJ, przebiegającym z bólem brzucha [2, 15, 37]. Szczególnie skuteczna okazuje się w tym względzie hipnoterapia, przyczyniająca się do zmniejszenia percepcji bólu, regulacji zaburzeń motoryki, a nawet, jak przedstawiają to niektórzy autorzy, zmniejszenia aktywności procesu zapalnego [38].

## Piśmiennictwo

1. Siegel CA, MacDermott RP. Is chronic pain an extraintestinal manifestation of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(5): 769–771.
2. Srinath AI, Walter C, Newara MC, et al. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: insights for the clinician. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012; 5(5): 339–357.
3. Docherty MJ, Jones RC, Wallace MS. Managing pain in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011; 7(9): 592–601.
4. Schirbel A, Reichert A, Roll S, et al. Impact of pain on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(25): 3168–3177.
5. Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, et al. IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission; relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci.* 2004; 49(3): 469–474.
6. Srinath A, Young E, Szegedy E. Pain management in patients with inflammatory bowel disease: translational approaches from bench to bedside. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(12): 2433–2449.
7. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: a review of comorbidity and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(7): 1105–1118.
8. Ciesielczyk K, Thor P. Neural control disturbances of the gastrointestinal tract and visceral pain in inflammatory bowel diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej.* 2013; 67: 304–314.
9. De Schepper HU, De Man JG, Moreels TG, et al. Review article: gastrointestinal sensory and motor disturbances in inflammatory bowel disease - clinical relevance and pathophysiological mechanisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(8): 621–637.
10. Bielefeldt K, Davis B, Binion DG. Pain and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(5): 778–788.
11. Yiangou Y, Facer P, Dyer NH, et al. Vanilloid receptor 1 immunoreactivity in inflamed human bowel. *Lancet.* 2001; 357(9265): 1338–1339.
12. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, et al. Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut.* 2008; 57(7): 923–929.
13. Miranda A, Nordstrom E, Mannem A, et al. The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis. *Neuroscience.* 2007; 148(4): 1021–1032.
14. Faure C, Giguère L. Functional gastrointestinal disorders and visceral hypersensitivity in children and adolescents suffering from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(11): 1569–1574.
15. Grover M, Drossman DA. Pain management in IBD. *Inflamm Bowel Dis Monit.* 2009; 10: 1–10.
16. Sperber AD, Drossman DA, Sperber AD, et al. Functional abdominal pain syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2(5): 353–365.
17. Imbe H, Murakami S, Okamoto K, et al. The effects of acute and chronic restraint stress on activation of ERK in the rostral ventromedial medulla and locus coeruleus. *Pain.* 2004; 112(3): 361–371.
18. Ford AC. In irritable bowel syndrome, antispasmodics and antidepressants improve abdominal pain and global assessment and symptom scores, but there is no evidence for the effectiveness of bulking agents. *Evid Based Med.* 2012; 17(4): 114–115.
19. Makharia GK. Understanding and treating abdominal pain and spasms in organic gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease and biliary diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45 Suppl: S89–S93.
20. Kefalakes H, Stylianides TJ, Amanakis G, et al. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(10): 963–970.
21. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(2): 196–202.
22. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, et al. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5): 1298–313; quiz 1314.
23. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97(4): 910–914.
24. Cross RK, Wilson KT, Binion DG. Narcotic use in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(10): 2225–2229.
25. Hanson KA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Clinical features and outcome of patients with inflammatory bowel disease who use narcotics: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(5): 772–777.
26. Long MD, Barnes EL, Herfarth HH, et al. Narcotic use for inflammatory bowel disease and risk factors during hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(5): 869–876.
27. Grunkemeier DMS, Cassara JE, Dalton CB, et al. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(10): 1126–1139; quiz 1121.
28. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(11): 1571–1587.
29. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies, including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109(9): 1350–1365; quiz 1366.

30. Iskandar HN, Cassell B, Kanuri N, et al. Tricyclic antidepressants for management of residual symptoms in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(5): 423–429.
31. Mikocka-Walus AA, Gordon AL, Stewart BJ, et al. A magic pill? A qualitative analysis of patients' views on the role of antidepressant therapy in inflammatory bowel disease (IBD). *BMC Gastroenterol.* 2012; 12: 93.
32. Mikocka-Walus A, Clarke D, Gibson PR. Can antidepressants influence the course of inflammatory bowel disease? The current state of research. *Eur Gastroenterol and Hepatol Rev.* 2009; 5: 1–6.
33. Macer BJD, Prady SL, Mikocka-Walus A. Antidepressants in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(4): 534–550.
34. Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2006; 55(8): 1095–1103.
35. Brennan BP, Fogarty KV, Roberts JL, et al. Duloxetine in the treatment of irritable bowel syndrome: an open-label pilot study. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24(5): 423–428.
36. Palsson OS, Whitehead WE. Psychological treatments in functional gastrointestinal disorders: a primer for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(3): 208–216; quiz e22.
37. von Wietersheim J, Kessler H. Psychotherapy with chronic inflammatory bowel disease patients: a review. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12(12): 1175–1184.
38. Miller V, Whorwell PJ. Treatment of inflammatory bowel disease: a role for hypnotherapy? *Int J Clin Exp Hypn.* 2008; 56(3): 306–317.