

Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego

Pamięci prof. Witolda Bartnika

Anna Pietrzak^{1,2}, Barbara Skrzydło-Radomańska³, Agata Mulak⁴, Michał Lipiński⁵, Ewa Małecka-Panas⁶, Jarosław Reguła^{1,2}, Grażyna Rydzewska^{5,7}

¹Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Klinika Gastroenterologii Onkologicznej Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie

³Katedra i Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

⁶Oddział Kliniczny Gastroenterologii Ogólnej i Onkologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Łodzi

⁷Zakład Profilaktyki Chorób Przewodu Pokarmowego Wydziału Lekarskiego i Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Tłumaczenie artykułu:

Pietrzak A., Skrzydło-Radomańska B., Mulak A., Lipiński M., Małecka-Panas E., Reguła J., Rydzewska G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology Rev* 2018; 13 (4): 167–196.

DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.78343>.

Słowa kluczowe: zespół jelita nadwrażliwego, IBS, rekomendacje, wytyczne, leczenie IBS, leki rozkurczowe, antydepresanty, ryfaksymina α , loperamid, makrogole.

Adres do korespondencji: Anna Pietrzak, Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Centrum Onkologii Instytutu, ul Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. +48 22 546 23 28, e-mail: anpietrzak@gmail.com

Streszczenie

Niniejsze rekomendacje stanowią aktualizację wcześniejszych „Rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w zespole jelita nadwrażliwego” wydanych w 2008 r. [1]. Zostały opracowane przez grupę roboczą powołaną przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Omówiono w nich, ze szczególnym uwzględnieniem nowych danych naukowych obejmujących prace opublikowane od 2008 r., etiologię, epidemiologię, obraz kliniczny, zasady diagnostyki i kryteria rozpoznawania oraz podano zalecenia dotyczące leczenia zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS). Anglojęzyczny akronim zespołu (IBS) wszedł do powszechnego języka medycznego i popularnonaukowego; jest także szeroko rozpoznawany przez pacjentów, którzy identyfikują się z tym rozpoznaniem. W związku z tym w omawianych rekomendacjach będziemy się nim posługiwać.

1. Metodologia rekomendacji

Niniejsze rekomendacje stanowią aktualizację wcześniejszych „Rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w zespole jelita nadwrażliwego” wydanych w 2008 r. [1].

Zostały opracowane przez grupę roboczą powołaną przez Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. Omówiono w nich, ze szczególnym uwzględnieniem nowych danych naukowych obejmujących prace opublikowane od 2008 r., etiologię, epidemiologię, obraz kliniczny, zasady diagnostyki i kryteria rozpoznawania oraz podano zalecenia dotyczące leczenia zespołu jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS). Anglojęzyczny akronim zespołu (IBS) wszedł do powszechnego języka medycznego i popularnonaukowego; jest także szeroko rozpoznawany przez pacjentów, którzy identyfikują się z tym rozpoznaniem. W związku z tym w omawianych rekomendacjach będziemy się nim posługiwać.

1.1. Zakres i cel rekomendacji

1.1.1. Cele

Ogólnym celem niniejszych rekomendacji jest ustalenie optymalnego postępowania diagnostycznego u osób z podejrzeniem IBS oraz najbardziej efektywnego sposobu leczenia chorych na IBS. Spodziewamy się, że zastosowanie niniejszych rekomendacji przetoży się na zwiększoną rozpoznawalność choroby przy zmniejszonych nakładach finansowych na diagnostykę eliminacyjną, jak również będzie miało wpływ na adekwatne leczenie różnych postaci IBS.

1.1.2. Problemy zdrowotne poruszone w rekomendacjach

W rekomendacjach omówiono dokładnie problemy zdrowotne dotyczące IBS:

- Jaka jest etiologia IBS w świetle najnowszych dowodów naukowych?
- Czy epidemiologia IBS zmieniła się w ostatnich latach, po uwzględnieniu najnowszych kryteriów rozpoznania?
- Jakie są manifestacje kliniczne (objawy) IBS?
- Jakie są kryteria rozpoznania IBS?
- Jaka diagnostyka różnicowa powinna być brana pod uwagę?
- Jak postępować z pacjentami z IBS (zalecenia dotyczące modyfikacji stylu życia, diety, suplementów i zalecenia terapeutyczne oraz monitorowanie leczenia)?

1.1.3. Docelowa populacja chorych, do której odnoszą się rekomendacje

Rekomendacje dotyczą postępowania z pacjentami dorosłymi (powyżej 18. roku życia) obu płci z objawami sugerującymi IBS i u których na podstawie kryteriów można ustalić takie rozpoznanie, niezależnie od

postaci i ciężkości nasilenia objawów. Dodatkowo zalecenia dotyczące leczenia IBS uwzględniają także chorych z poinfekcyjnym IBS oraz ze współistniejącymi schorzeniami, takimi jak zespół rozrostu bakteryjnego (*small intestine bacterial overgrowth* – SIBO) i objawowa niepowikłana choroba uchyłkowa (ONChU), u których rozpoznaje się tzw. zespoły nakładania IBS/SIBO; IBS/ONChU.

1.2. Sposób tworzenia rekomendacji

Dane źródłowe były wyszukiwane w elektronicznych bazach danych: PubMed, NCBI, Cochrane Library, Researchgate, GoogleScholar, jak również w wytycznych opublikowanych na stronach międzynarodowych towarzystw naukowych (amerykańskich, brytyjskich, europejskich: AGA, ACG, USNGC, NICE, UEG).

Do tworzenia rekomendacji użyto jedynie badań oryginalnych (optymalnie prospektywnych, z randomizacją, grupą kontrolną i podwójnie zaślepionych), a w przypadku braku takich badań – badań o niższej randze jakości dowodów, badań obserwacyjnych i retrospektywnych, z wyłączeniem serii przypadków i opisów przypadków, oraz przeglądów statystycznych i metaanaliz. Wyłączono badania opublikowane w językach innych niż polski i angielski. Rekomendacje opracowano zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, a do oceny i opisu danego zalecenia użyto metodologii AGREE II¹ i systemu ewaluacji rekomendacji GRADE². Pytania dotyczące postępowania z pacjentami opracowano zgodnie z protokołem PICO³ [2, 3].

Zalecenia opatrzone siłą rekomendacji z dodatkową oceną siły dowodów (omówienie w tab. I i II). Sposób podjęcia końcowych decyzji obejmował system głosowania metodą Delphi [4]. Dodatkowo akceptacja każdego stwierdzenia była dyskutowana przez panel ekspertów (stopień zgodności, tab. III).

Każde zalecenie omówiono na podstawie wykorzystanych w jego tworzeniu dowodów naukowych (powiązanie między rekomendacjami a danymi naukowymi).

Jeśli 80% i więcej głosujących wybrało kategorie A lub B, wówczas stopień zgodności ekspertów jest wysoki, jeśli poniżej – niski.

Rekomendacje są zaopatrzone w kwestionariusze ułatwiające rozpoznawanie IBS i monitorowanie leczenia oraz algorytmy dotyczące postępowania ułatwiające szybkie podjęcie decyzji terapeutycznych.

¹AGREE II (*Advancing Guideline Development, Reporting and Evaluation in healthcare*, wersja II) – ujednolicona dla różnych dziedzin metodologia opracowywania wytycznych.

²GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – system oceny jakości dowodów i siły zalecenia.

³PICO (*Patient Intervention Comparison Outcome*) – system formułowania zagadnienia będącego przedmiotem wytycznej

Tabela I. Określenie siły zalecenia (rekomendacji) zgodne z GRADE [2, 3]

Siła rekomendacji/zalecenia	
Silne	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenie lub <i>vice versa</i> . Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „rekomendujemy”
Słabe	Korzyści ściśle zrównoważone z ryzykiem i obciążeniem. Zazwyczaj w rekomendacjach zalecenie formułowane jako „sugerujemy”

Tabela II. Określenie siły dowodów zgodne GRADE [2, 3]

Siła (jakość) dowodów	
Wysoka	Jedno lub więcej wysokiej jakości, dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją i grupą kontrolną (RCT), które dają spójne i umożliwiające bezpośrednie wykorzystanie wyniki. To oznacza, że dalsze badania w sposób bardzo mało prawdopodobny wpłyną na oszacowany efekt
Umiarkowana	Badania RCT, ale obarczone ważnymi ograniczeniami (tj. stronicza ocena efektu leczenia, duża strata pacjentów w trakcie obserwacji, brak zaślepienia, niewyjaśniona niejednorodność), pośrednie dowody pochodzące z podobnych (ale nie identycznych) populacji badanych oraz badania o bardzo małej liczbie pacjentów lub obserwowanych zdarzeń (punktów końcowych). Ponadto istnieją dowody z dobrze zaprojektowanych kontrolowanych badań bez randomizacji, z dobrze przygotowanych badań analitycznych kohortowych lub kliniczno-kontrolnych oraz z wielu serii przypadków z interwencją lub bez interwencji. To oznacza, że dalsze badania mogą prawdopodobnie mieć ważny wpływ na oszacowany efekt i mogą go zmienić
Niska	Badania obserwacyjne, typowo o niskiej jakości ze względu na ryzyko wystąpienia błędów. To oznacza, że dalsze badania prawie na pewno będą miały istotny wpływ na oszacowany efekt i najprawdopodobniej go zmienią
Bardzo niska	Dowody są sprzeczne, niskiej jakości lub z brakiem wyników, w związku z tym bilans korzyści i ryzyka nie może być ustalony. To oznacza, że każdy oszacowany efekt jest bardzo niepewny jako dowód lub wręcz jest niedostępny lub nie pozwala na wyciągnięcie wniosków

1.2.1. Interpretacja rekomendacji

Poniżej przedstawiono graficzną interpretację przykładowego zalecenia.

Każde zalecenie jest opatrzone trzema informacjami:

- siła zalecenia jest określona w dokumencie jako silna lub słaba i wynika z GRADE,
- siła dowodu jest określona w dokumencie jako wysoka, umiarkowana, niska, bardzo niska i wynika z GRADE,
- stopień zgodności ekspertów.

Tabela III. Skala określająca poziom poparcia dla stwierdzeń użyta w głosowaniu [2]

Kategoria	Poziom poparcia
A	akceptacja w całości
B	akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
C	akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
D	odrzućcie z pewnym zastrzeżeniem
E	odrzućcie w całości

Przykład Zalecenie 1

Rekomendujemy rozpoznawanie zespołu jelita nadwrażliwego na podstawie Kryteriów rzymskich IV.

Zalecenie: silne, siła dowodów: umiarkowana.

ZALECENIE: na tej podstawie lekarze będą wiedzieć, czy powinni/mogą stosować (silne zalecenie), czy też mogą rozważyć stosowanie, ale nie muszą, mają dowolność stosowania danego leku

SIŁA DOWODU: na tej podstawie lekarze będą wiedzieć, jakiej jakości badania naukowe stoją za zaleceniem

RAZEM: siła zalecenia i siła dowodów podlegające ocenie ekspertów (stopień zgodności)

Głosowanie: stopień zgodności ← wynik pracy ekspertów nad danym zaleceniem
A – %; B – %; C – %; D – %; E – % ← procent ekspertów głosujących za danym zaleceniem (wg tab. III).

Stopień zgodności: ← gdy > 80% ekspertów oddało głosy na A i B, to stopień zgodności jest wysoki, jeśli poniżej – to niski.

2. Epidemiologia

Stwierdzenie 1

Zespół jelita nadwrażliwego jest częstą chorobą spotykaną na wszystkich szerokościach geograficznych. Częstość występowania na świecie IBS w populacji ogólnej wynosi 11%. Zespół jelita nadwrażliwego stwierdza się około dwukrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Połowa pacjentów zgłasza pierwsze objawy przed 35. rokiem życia.

Omówienie

Częstość występowania IBS w populacji na świecie oceniono na 11%, uwzględniając łącznie: kryteria Manninga (1978 r.), Kryteria rzymskie I (1989 r.), Kryteria rzymskie II (1999 r.) i Kryteria rzymskie III (2006 r.) [5]. Występowanie IBS wśród kobiet wynosi 14% (95% CI: 11,0–16,0), a wśród mężczyzn – 8,9% (95% CI: 7,3–10,5). Połowa pacjentów zgłasza pierwsze objawy IBS przed 35. rokiem życia, a występowanie choroby w tej grupie wiekowej jest o 25% wyższe niż wśród chorych powyżej 50. roku życia [1, 5, 6]. W badaniu przeprowadzonym wśród studentów w wieku od 18 do 30 lat częstość występowania IBS wynosiła 24% [7]. Chorobowość na półkuli północnej szacuje się na ok. 10%, natomiast wskaźniki zachorowalności różnią się w zależności od kryteriów rozpoznania i wynoszą 9,1% (wg kryteriów Manninga), 6,7% (wg Kryteriów rzymskich I), 7,8% (wg Kryteria rzymskich II) i 9,1% (wg Kryteria rzymskich III) [1, 8, 9].

Stwierdzenie 2

Średnia częstość występowania IBS różni się znacznie w zależności od poszczególnych kontynentów i krajów.

Omówienie

Średnia częstość występowania IBS wykazuje znaczne różnice w zależności od poszczególnych kontynentów – 17,5% (95% CI: 16,9–18,2) w Ameryce Łacińskiej, 9,6% (95% CI: 9,5–9,8) w Azji, 7,1% (95% CI: 8,0–8,3) w Ameryce Północnej, Europie, Australii, Nowej Zelandii, 5,8% (95% CI: 5,6–6,0) na Bliskim Wschodzie i w Afryce. Różnice te są jeszcze większe w poszczególnych krajach i wahają się od 1,1% we Francji i w Iranie do 35,5% w Meksyku [8].

Stwierdzenie 3

Wprowadzenie Kryteriów rzymskich IV wpływa na częstość rozpoznawania IBS i może zmienić wskaźniki w dalszych badaniach epidemiologicznych.

Omówienie

Po ogłoszeniu Kryteriów rzymskich IV badanie próbne przeprowadzone w USA, Kanadzie i Wielkiej Brytanii w grupie 5931 pacjentów umożliwiło rozpoznanie IBS

na podstawie tych kryteriów u 5,7% pacjentów z tej grupy (95% CI: 97,1% (96,6–97,6)), podczas gdy to samo rozpoznanie wg Kryteriów rzymskich III wyniosło 10,7% ($p < 0,0001$). Spośród wszystkich czynnościowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych stwierdzonych u 843 pacjentów rozpoznanie IBS wg Kryteriów rzymskich IV wyniosło 52,4% [10, 11]. W badaniu Aziz i wsp. z 2018 r. 85% chorych z rozpoznaniem IBS wg Kryteriów rzymskich III spełniało Kryteria rzymskie IV dla tej diagnozy, częściej kobiety – z gorszą jakością życia, większym nasileniem bólu, wzdęcia, zmęczenia i somatyzacji [6]. Populacja pacjentów z IBS stwierdzonym na podstawie Kryteriów rzymskich IV prawdopodobnie odzwierciedla tych z cięższymi objawami, większymi zaburzeniami psychologiczno-osobowościowymi oraz niższą jakością życia [12].

Stwierdzenie 4

Rodzinne występowanie IBS oraz badania u bliźniąt potwierdzają udział czynników genetycznych w tej chorobie.

Omówienie

Badania genetyczne w IBS występującym rodzinnie wskazują na zmiany dotyczące polimorfizmu genów związanych z regulacją układu serotonergicznego [13]. U dzieci adoptowanych od rodziców biologicznych z rozpoznaniem IBS iloraz szans (*odds ratio* – OR) wystąpienia schorzenia wyniósł w badaniu szwedzkim 1,67 (95% CI: 1,06–2,62), natomiast tylko 0,88 (95% CI: 0,48–1,63) w przypadku rozpoznania IBS u rodziców adopcyjnych [14]. Badania dotyczą także interakcji czynników genetycznych i środowiskowych oraz roli mechanizmów epigenetycznych [15].

Stwierdzenie 5

Poinfekcyjny zespół jelita nadwrażliwego (*post infectious IBS* – PI-IBS) występuje 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.

Omówienie

Częstość występowania IBS po przebyciu infekcji żołądkowo-jelitowej jest 7-krotnie większa niż bez zakażenia [mediana 9,8% (IQR: 4,0–13,3) vs 1,2% w grupie kontrolnej (IQR: 0,4–1,8), $p = 0,01$], *pooled OR* wynosi 7,3 (95% CI: 4,7–11,1), $p = 0,41$ [16, 17]. Odsetek występowania IBS w ciągu 12 miesięcy od stwierdzenia infekcji jelitowej wynosi 10,1% (95% CI: 7,2–14,1), a w ciągu ponad 12 miesięcy od epizodu zakaźnego – 14,5% (95% CI: 7,7–25,5). Ryzyko rozwoju IBS jest 4,2-krotnie wyższe u pacjentów po przebyciu zakażenia żołądkowo-jelitowym w ciągu ostatniego roku niż u osób, u których ono

nie wystąpiło (95% CI: 3,1–5,7), oraz 2,3-krotnie wyższe u tych, u których epizod zakaźny wystąpił wcześniej niż przed 12 miesiącami (95% CI: 1,8–3,0) [18]. Zespół jelita nadwrażliwego stwierdzono również aż u 41,9% pacjentów z zapaleniem jelit spowodowanym przez pierwotniaki lub pasożyty. Ryzyko zachorowania na IBS po infekcji znacznie wzrasta u kobiet (OR = 2,2), zwłaszcza leczonych antybiotykami (OR = 1,7), z lękiem (OR = 2), depresją (OR = 1,5), somatyzacją (OR = 4,1), neurotyzmem (OR = 3,3) oraz klinicznymi wskaźnikami większego nasilenia stanu zapalnego jelit [18]. Należy pamiętać, że infekcja *Clostridium difficile* może także powodować PI-IBS – jak wynika z badań, u 25% pacjentów; przeważa postać mieszana (52%) i biegunkowa (40%) IBS [19].

3. Etiopatogeneza

Stwierdzenie 6

W wieloczynnikowej patogenezie IBS ważną rolę odgrywają zaburzenia interakcji jelitowo-mózgowych. Mikrobiota jelitowa jest zasadniczym elementem tych interakcji, a jej zaburzenia bezpośrednio wpływają na pozostałe mechanizmy patogenetyczne IBS.

Omówienie

Poza zaburzeniami mikrobioty jelitowej, czyli dysbiozą, do głównych czynników patogenetycznych IBS należą: nieprawidłowa motoryka przewodu pokarmowego, nadwrażliwość trzewna, zaburzenia funkcji immunologicznych błony śluzowej jelita oraz dysregulacja na poziomie ośrodkowego układu nerwowego [20]. W regulacji interakcji jelitowo-mózgowych uczestniczą mechanizmy neuronalne, endokrynne i immunologiczne modyfikowane przez mikrobiotę jelitową [21, 22]. Częstsze występowanie IBS u kobiet uwarunkowane jest zależnymi od płci różnicami w zakresie tych mechanizmów [23]. Jednym z głównych neurotransmiterów osi mózgowo-jelitowej jest serotonina syntetyzowana w jelitach przez komórki enterochromatofilne [24]. Interakcje czynników patofizjologicznych oraz psychospołecznych wraz z uwarunkowaniami genetycznymi i środowiskowymi wpływają na rozwój i ekspresję objawów IBS. W patogenezie tej choroby u większości chorych zasadniczą rolę odgrywają czynniki obwodowe, podczas gdy udział czynników ośrodkowych (zaburzenia psychiczne, przeżycia traumatyczne) wiąże się z większym nasileniem objawów [20].

Stwierdzenie 7

Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita związana z dysbiozą, dietą, stresem oraz czynnikami endogennymi powoduje zwiększenie przepuszczalności bariery jelitowej i indukcję zaburzeń funkcji motoryczno-sensorycznych przewodu pokarmowego.

Omówienie

Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita związana z mikrozapaleniem uważana jest za główny czynnik patogenetyczny poinfekcyjnej postaci IBS (PI-IBS) [18]. 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. Ponadto u chorych z IBS (nie tylko PI-IBS) wykazano zwiększenie ekspresji cytokin prozapalnych w surowicy [25, 26]. Do czynników endogennych, które wpływają na aktywację układu immunologicznego i zaburzenia bariery jelitowej, zalicza się serotoninę, histaminę i kwasy żółciowe [27, 28].

Stwierdzenie 8

U chorych z IBS stwierdza się jakościowe i ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej, co ma istotne implikacje terapeutyczne. Szczególną rolę w patogenezie objawów jelitowych odgrywa SIBO.

Omówienie

Mikrobiota jelitowa odgrywa istotną rolę w regulacji interakcji jelitowo-mózgowych [21]. Zmiany w składzie mikrobioty u chorych z IBS obejmują m.in. zmniejszenie ilości bakterii rodzaju *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, zwiększenie ilości bakterii rodzaju *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Clostridium* spp. oraz zmiany proporcji między bakteriami typu *Firmicutes* a *Bacteroidetes*, na niekorzyść tych ostatnich [29]. Ponadto u chorych z IBS ryzyko wystąpienia SIBO jest ok. 5-krotnie większe w porównaniu z grupą kontrolną (OR = 4,7, 95% CI: 3,1–7,2) [30]. Zwraca jednak uwagę duże zróżnicowanie danych dotyczących częstości występowania SIBO wynikające m.in. z użytej metody diagnostycznej. SIBO w przebiegu IBS występuje częściej u kobiet oraz u chorych z biegunką i nasilonym wzdęciem [31]. Skład i funkcjonowanie mikrobioty jelitowej zależy od wielu czynników dietetycznych oraz endogennych [29, 32].

Stwierdzenie 9

Zaburzona aktywność motoryczna przewodu pokarmowego i nadwrażliwość trzewna są typowymi, jednak nie w pełni swoistymi cechami IBS.

Omówienie

Charakterystyczną cechą IBS jest zaburzona reaktywność motoryczno-sensoryczna okrężnicy na różnorodne bodźce (np. stres, rozdęcie odbytnicy, posiłek lub cholecystokininę). Zaburzenia motoryki nie dotyczą tylko jelita grubego, gdyż u chorych z IBS stwierdzono

także różnice w poposiłkowych zmianach aktywności motorycznej jelita cienkiego [33]. Nadwrażliwość trzewna może być wynikiem zaburzonego powstawania, przekazywania i analizy bodźców czuciowych, jak również nieprawidłowej odpowiedzi na te bodźce z osłabieniem centralnych procesów hamowania bólu [32]. Wykazano związek nadwrażliwości zakończeń czuciowych włókien nerwowych w ścianie jelit ze wzmożoną produkcją neurotransmiterów (serotonina, substancja P) oraz z uwalnianiem mediatorów zapalnych z komórek tucznych [33]. Jednym z istotnych czynników endogennych modulujących funkcje motoryczne, sensoryczne oraz sekrecyjne jelit są kwasy żółciowe [27]. Zaburzenia wchłaniania kwasów żółciowych występują nawet u 1/3 pacjentów z biegunkową postacią IBS [34].

Stwierdzenie 10

Zaburzenia w zakresie ośrodkowego układu nerwowego, które występują u chorych z IBS, mogą powodować zwiększoną reaktywność na bodźce stresowe i wpływać na nasilenie dolegliwości.

Omówienie

W badaniach dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (OUN) z wykorzystaniem nowoczesnych technik obrazowania stwierdzono neurofunkcjonalne, a także neurostrukturalne różnice w mózgu chorych z IBS w porównaniu z osobami zdrowymi [35, 36]. Wykazano m.in. zaburzenia aktywności ośrodków mózgowych związanych z percepcją bodźców trzewnych oraz regulacją emocji [35]. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że u 50–80% chorych z IBS istnieje wyraźna zależność między stresem a wystąpieniem i nasileniem objawów [37]. Zaburzenia na poziomie OUN wiążą się także z dysregulacją autonomicznego układu nerwowego, co może tłumaczyć występowanie u chorych z IBS szerokiego spektrum objawów pozajelitowych, takich jak bóle głowy, bóle pleców, fibromialgia, zaburzenia snu, zespół przewlekłego zmęczenia i zaburzenia depresyjno-lękowe [38].

Stwierdzenie 11

W patogenezie IBS znaczenie mają czynniki genetyczne.

Omówienie

Wyniki badań genetycznych u chorych z IBS wskazują na rolę polimorfizmów genów związanych z układem serotonergicznym, integralnością bariery jelitowej, regulacją funkcji neuronalnych i immunologicznych oraz regulacją syntezy, wchłaniania i wydzielania kwasów żółciowych [13, 15]. Istotny wpływ mają również mechanizmy epigenetyczne oddziałujące na ekspresję genów [15].

Stwierdzenie 12

Czynniki dietetyczne, ze szczególnym uwzględnieniem słabo wchłanialnych, łatwo fermentujących krótkołańcuchowych węglowodanów i polioli (FODMAPs), mogą wpływać na powstawanie i nasilenie objawów IBS.

Omówienie

Spożycie słabo wchłanialnych, łatwo fermentujących, krótkołańcuchowych węglowodanów i polioli, czyli FODMAPs (*fermentable oligo-, di-, and monosaccharides and polyols*), nasila bakteryjne procesy fermentacyjne [39]. Podkreśla się także ścisły związek diety z mikrobiotą jelitową i rolę wytwarzanych przez nią metabolitów, takich jak krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które wpływają na funkcje jelit i liczne procesy regulacyjne w zakresie osi mózgowo-jelitowej [40, 41]. Analizując związek IBS z nadwrażliwością na gluten, wskazuje się na udział innych składników zbóż w wywoływaniu objawów jelitowych [42]. W patogenezie IBS nie potwierdzono roli alergii pokarmowej [31].

Stwierdzenie 13

Czynniki psychospołeczne oraz współistniejące zaburzenia psychiczne istotnie wpływają na przebieg i wyniki leczenia IBS.

Omówienie

Czynniki psychospołeczne stanowią integralny element biopsychospołecznego modelu patogenezy zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego [20]. Do tych czynników zalicza się: przewlekły stres, zwłaszcza o dużym nasileniu, jak w przeżyciu traumatycznym, doświadczeniu przemocy fizycznej lub seksualnej, oraz zaburzenia przystosowawcze. Ponadto u 20–60% chorych z IBS występują zaburzenia depresyjno-lękowe [43, 44]. Często w tej grupie chorych obserwuje się także somatyzację i neurotyzm. Czynniki psychospołeczne oraz współistniejące zaburzenia psychiczne wpływają na sposób postrzegania choroby przez pacjenta, odczuwanie dolegliwości, poszukiwanie pomocy lekarskiej, jak również na wyniki leczenia [37].

4. Objawy, diagnostyka, różnicowanie i rozpoznanie

Zalecenie 1

Rekomendujemy rozpoznawanie IBS na podstawie Kryteriów rzymskich IV. **Zalecenie: silne, siła dowodów: umiarkowana.**

Głosowanie

A – 87,7%; B – 14,3%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stożenie zgodności: wysoki.

Omówienie

Zespół jelita nadwrażliwego to choroba przewlekła należąca do grupy zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych (wcześniej nazywanych czynnościowymi), w której nawracający ból brzucha związany jest z defekacją, zmianą rytmu wypróżnień lub zmianą konsystencji stolca. Rozpoznanie IBS powinno być oparte na Kryteriach rzymskich IV, które przedstawiono w tabeli IV [20]. Porównując aktualne Kryteria rzymskie IV z poprzednio stosowanymi Kryteriami rzymskimi III, warto podkreślić, że m.in. usunięto słowo „dyskomfort”, uzasadniając to brakiem specyficzności i dwuznacznością tego sformułowania.

W ostatnich doniesieniach coraz częściej zauważa się, że u pacjentów zgłaszających wzdęcie, a także z krótszym niż określony w Kryteriach rzymskich IV czasem występowania objawów również powinniśmy rozważać IBS [45, 46].

Warto zauważyć, że u chorych z IBS dość często występują objawy spoza układu pokarmowego, takie jak senność, częste bóle głowy i pleców w odcinku lędźwiowym, nocne oddawanie moczu, częste i nagłe oddawanie moczu, a u kobiet także zaburzenia miesiączkowania i dyspareunia. Wymienione objawy nie mają znaczenia diagnostycznego, chociaż mogą zaburzać obraz kliniczny choroby i być powodem trudności diagnostycznych [47, 48].

Zalecenie 2

Wyróżnia się cztery główne podtypy IBS: IBS z dominującym zaparciem (IBS-C), IBS z dominującą biegunką (IBS-D), IBS ze zmiennym rytmem wypróżnień (IBS-M) i niesklasyfikowana postać IBS (IBS-U). Rekomendujemy korzystanie z takiego podziału. **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

Głosowanie

A – 100%; B – 0%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stożenie zgodności: wysoki.

Tabela IV. Zespół jelita nadwrażliwego – Kryteria rzymskie IV [45]

Nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, który spełnia co najmniej 2 z poniższych kryteriów:

- 1) wiąże się z wypróżnieniem,
- 2) wiąże się ze zmianą częstości wypróżnień,
- 3) wiąże się ze zmianą konsystencji stolca.

Kryteria spełnione przez ostatnie 3 miesiące przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem.

Omówienie

W różnicowaniu poszczególnych podtypów wykorzystuje się Brystolską skalę uformowania stolca (bez używania środków przeczyszczających lub przeciwbiegunkowych) w odniesieniu tylko do stolców nieprawidłowych, a nie wszystkich stolców jak poprzednio. Wynika to z faktu, że u wielu chorych z IBS występują okresy, w których stolec jest uformowany prawidłowo i nie powinno się ich uwzględniać, oceniając dominujący typ wypróżnień.

Zgodnie z Kryteriami rzymskimi IV w przypadku IBS z dominującą biegunką (*diarrhea IBS* – IBS-D) powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7, a jednocześnie poniżej 25% wypróżnień – uformowanie typu 1 i 2. Zespół jelita nadwrażliwego z dominującym zaparciem (*constipation IBS* – IBS-C) stwierdza się, gdy powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 wg Brystolskiej skali uformowania stolca i jednocześnie poniżej 25% wypróżnień – uformowanie typu 6 i 7. W tym miejscu należy zaznaczyć, że w praktyce klinicznej w celu różnicowania IBS-D i IBS-C wystarczające jest zgłoszenie przez pacjenta nieprawidłowych wypróżnień, które mają zazwyczaj uformowanie typu 6 i 7 w przypadku IBS-D lub typu 1 i 2 w przypadku IBS-C. Zespół jelita nadwrażliwego z mieszanym rytmem wypróżnień (*mixed IBS* – IBS-M) rozpoznaje się, gdy chory zgłasza, że powyżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7 oraz jednocześnie powyżej 25% wypróżnień – uformowanie typu 1 i 2. Pozostałe przypadki IBS zalicza się do niesklasyfikowanej postaci (*unclassified IBS* – IBS-U) (poniżej 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7 oraz typu 1 i 2) [45]. W niniejszych wytycznych korzystamy z dwóch nomenklatur: wprowadzonej w 2016 r. i obowiązującej od tego czasu oraz poprzedniej, wyróżniającej postać niezaparciową, do której należą wg nowej nomenklatury postaci: z dominującą biegunką, ze zmiennym rytmem wypróżnień i niesklasyfikowana. Ma to związek z omawianymi badaniami naukowymi, w których definicje są różne.

Zalecenie 3

Rekomendujemy, aby rozpoznanie IBS ustalać na podstawie objawów klinicznych. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne. **Zalecenie: stałe, siła dowodów: umiarkowana.**

Głosowanie

A – 85,7%; B – 14,3%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Rozpoznanie IBS powinno być poprzedzone rzetelnym zebraniem wywiadu lekarskiego, badaniem fizykalnym, wykonaniem niezbędnych (zredukowanych do minimum) badań laboratoryjnych, a także w uzasadnionych sytuacjach (opisanych poniżej) wykonaniem kolonoskopii. Spośród podstawowych badań laboratoryjnych niezbędnych w diagnostyce IBS wymienia się morfologię krwi, ponieważ niedokrwistość i podwyższona liczba leukocytów będą wymagały pogłębienia diagnostyki [45]. Przeprowadzone metaanalizy potwierdziły przydatność oznaczeń białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy i kalprotektyny w stolcu w sytuacjach wymagających różnicowania niezaparciowej postaci IBS i nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ) [49]. Gdy parametry stanu zapalnego są tylko nieznacznie podwyższone, a prawdopodobieństwo wystąpienia NChZJ jest niskie, zaleca się powtórzenie badań (CRP i kalprotektyny) przed wykonaniem kolonoskopii [50].

W uzasadnionych przypadkach klinicznych rekomenduje się także wykonanie oznaczenia tyreotropiny (TSH) [45]. Badania serologiczne w kierunku choroby trzewnej (przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA i IgA całkowite) są szczególnie zalecane w przypadku IBS-D i IBS-M nieodpowiadających na terapię empiryczną [45]. W przypadku podwyższonych stężeń anti-tTG w klasie IgA zaleca się wykonanie gastroskopii z pobraniem wycinków z dwunastnicy w celu

ich badania histopatologicznego [51]. W różnicowaniu przyczyny biegunki, w zależności od obrazu klinicznego, mogą być rozważane również badania mikrobiologiczne i parazytologiczne stolca [45].

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 [30]. W uzasadnionych przypadkach wskazane może być badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jako uzupełnienie badania przedmiotowego.

Zalecenie 4

Rekomendujemy, aby kolonoskopia w diagnostyce IBS była zalecana tylko w uzasadnionych przypadkach (np. przy współistniejących objawach alarmujących). **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

Głosowanie

A – 71,4%; B – 28,6%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Badanie kolonoskopowe lub fibrosigmoidoskopia nie są rekomendowane u pacjentów w wieku poniżej 50 lat z podejrzeniem IBS bez objawów alarmujących [52].

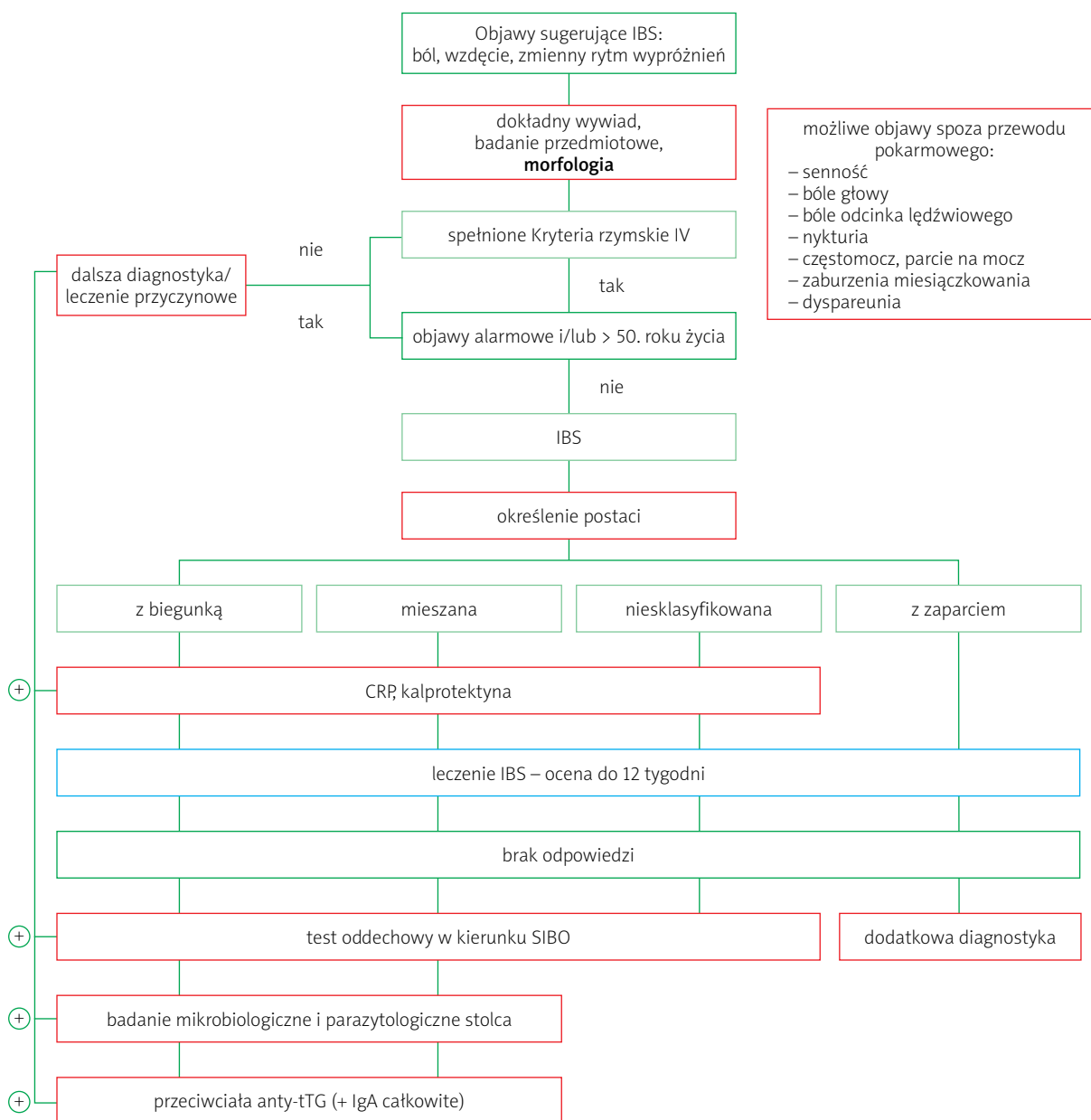
Kolonoskopia zalecana jest u pacjentów z objawami alarmującymi oraz czynnikami ryzyka wystąpienia choroby organicznej (wymienionymi w tab. V) w celu wykluczenia choroby organicznej oraz u osób po 50. roku życia jako badanie w kierunku nowotworów jelita grubego [53, 54].

W przypadku wykonywania badania kolonoskopowego u pacjentów z IBS-D, zwłaszcza u kobiet po 50. roku życia, zaleca się pobranie wycinków z prawej i lewej połowy okrężnicy w poszukiwaniu zapalenia mikroskopowego [55].

Proponowany algorytm postępowania diagnostycznego u pacjentów z podejrzeniem IBS przedstawiono na rycinie 1.

Tabela V. Czynniki ryzyka wystąpienia choroby organicznej i objawy alarmujące

- wiek > 50 lat
- rodzinne wywiady 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



Rycina 1. Proponowany algorytm diagnostyczny u pacjentów z podejrzeniem IBS

SIBO – zespół rozrostu bakteryjnego, anti-tTG – przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej.

5. Postępowanie nefarmakologiczne

5.1. Wysiłek fizyczny i wsparcie psychologiczne

Zalecenie 5

Sugerujemy umiarkowany wysiłek fizyczny w różnych formach (w tym joga) w celu utrzymania kondycji fizycznej i zmniejszenia objawów IBS ogółem. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

W celu zmniejszenia objawów IBS ogółem sugerujemy nadzorowaną (lekarz, dietetyk, trener) racjonalną

redukcję masy ciała aż do normalizacji wskaźnika masy ciała. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Sugerujemy: samodzielny trening, udział w grupach wsparcia, organizacjach pacjentów, stowarzyszeniach, klubach bądź konsultację psychologiczną w celu opracowania optymalnych sposobów radzenia sobie ze stresem, co może się przełożyć na zmniejszenie objawów IBS ogółem. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 71,5%; B – 14,3%; C – 0%; D – 14,3%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Równowaga psychiczna, umiejętność radzenia sobie ze stresem oraz aktywność fizyczna i dobra kondycja są najważniejszymi elementami w utrzymaniu zdrowia fizycznego i psychicznego. Na podstawie badań z różnych dziedzin medycyny, mając na uwadze ogólny efekt prozdrowotny, należy przyjąć, że przynoszą one korzyści dodane także w leczeniu pacjentów z IBS [56].

W analizie skuteczności różnych form ćwiczeń w redukcji objawów IBS wzięto pod uwagę cztery badania prospektywne z randomizacją i grupą kontrolną, w których uczestniczyło 310 pacjentów, oraz jedno badanie obserwacyjne oceniające odległe efekty w tej samej grupie chorych (39 osób, średni czas obserwacji 5,2 roku). Pacjenci mieli zapewnione indywidualne konsultacje i dobór odpowiednich ćwiczeń bądź ćwiczenia z fizjoterapeutą lub też zalecany marsz i biegi w czasie od 12 tygodni do 24 miesięcy [57–60]. Ze względu na istotną heterogeniczność badań nie można oszacować efektu terapeutycznego łącznie (inne przedstawienie wyników, inaczej zdefiniowane punkty końcowe). W badaniu Daleya i wsp. stwierdzono znaczącą poprawę jakości życia oraz zmniejszenie nasilenia zaparcia, ale nie innych objawów IBS, natomiast w pozostałych wykazano istotną statystycznie redukcję objawów IBS ogółem. Zaobserwowano, że dobroczynny efekt ćwiczeń utrzymuje się nawet średnio po 5 latach i dotyczy przede wszystkim jakości życia oraz wybranych jelitowych i pozajelitowych objawów IBS [58].

Wyniki licznych badań obserwacyjnych wykazały, że u osób z nadwagą i otyłością częściej występują objawy IBS, a redukcja masy ciała prowadzi do zmniejszenia ich nasilenia. Z najnowszych badań dotyczących otyłych chorych prowadzonych przed operacjami bariatrycznymi (obserwacja u 1542 pacjentów) wynika, że częstość występowania IBS jest w tej grupie nawet 3-krotnie większa niż w populacji ogólnej i wynosi między 13,3% a 30% [61–66]. Tylko jedno badanie było poświęcone skutkom redukcji masy ciała w zakresie objawów IBS. Przy istotnej statystycznie redukcji masy ciała uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia objawów IBS ogółem, a po analizie poszczególnych objawów – także każdego z nich, poza bólem [65].

Ograniczeniem badań dotyczących aktywności fizycznej i redukcji masy ciała jest niski bądź bardzo niski odsetek pacjentów realizujących zalecenia, co wpływa niekorzystnie na ostateczne wyniki oceniające skuteczność takiego postępowania (ok. 18–28%) [58, 65].

Jak podkreślono wcześniej, czynniki psychospołeczne oraz współistniejące zaburzenia psychiczne mają istotny wpływ na przebieg i wyniki leczenia IBS. Nie dziwi zatem liczba badań i analiz poświęconych temu zagadnie-

niu. Ich największym mankamentem jest różnorodność stosowanych metod i systemów oceny oraz obiektywne trudności w przeprowadzeniu badania z placebo, co nie pozwala na dokonanie jednolitej analizy. Najwięcej badań poświęcono ocenie terapii poznawczo-behawioralnej (22 badania) [67–70]. Inne metody psychoterapii obejmowały: hipnozę, psychoterapię klasyczną, terapie relaksacyjne, treningi uważności i metody opracowane do samoleczenia. Dotyczyły one ponad 2300 pacjentów. Wyniki znacznie się różniły, jednak choć faworyzowały psychoterapię, to w 22 badaniach spośród 40 nie osiągały istotności statystycznej. W dostępnych do czasu niniejszego opracowania czterech metaanalizach i przeglądach systematycznych (2009, 2014, 2016 i 2017 r.) wykazano istotną statystycznie poprawę objawów jelitowych oraz zdrowia psychicznego w przypadku terapii ocenianych łącznie, a indywidualnie w przypadku: terapii poznawczo-behawioralnej, hipnozy i złożonej psychoterapii. Autorzy podkreślają jednak bezwzględną konieczność krytycznej interpretacji wyników ze względu na znaczące rozbieżności w metodologii i wynikach [67–70].

Należy również wspomnieć o akupunkturze i jej skuteczności, w tym odległej. Poświęcono jej ponad 20 badań oryginalnych (część z nich z randomizacją i grupą kontrolną) i metaanalizę Cochrane, które objęły ponad 2000 pacjentów [71]. We wszystkich badaniach zwracał uwagę duży odsetek odpowiedzi w grupie placebo i choć wyniki były korzystniejsze dla grupy badanej, nie stwierdzono istotności statystycznej różnic między grupami.

5.2. Dieta

Zalecenie 6

W celu zmniejszenia objawów ogółem sugerujemy czasowe (przez 6 tygodni) stosowanie diety z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli (dieta *low-FODMAP*). Nie ma wystarczających dowodów, dlatego nie rekomendujemy powtarzania diety. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Nie rekomendujemy stosowania diety bezglutenowej. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Nie rekomendujemy stosowania diety eliminacyjnej opartej na stężeniu przeciwciał przeciwko poszczególnym składnikom pokarmowym. **Zalecenie: słabe, siła zaleceń: bardzo niska.**

W przypadku pacjentów odnoszących korzyść z diety eliminacyjnej sugeruje się indywidualne modyfikacje dietetyczne oparte na doświadczeniach pacjenta. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 85,7%; B – 14,3%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Ze względu na objawy zgłaszane przez pacjentów (nawet 80% badanych uzależnia wystąpienie objawów od aktualnej diety) oraz dostępne wyniki badań można zakładać, że dieta ma znaczenie w występowaniu objawów IBS. W opublikowanym w 2018 r. największym do tej pory raporcie NutriNet-Sante Cohort, obejmującym 33 343 osoby wykazano, że objawy IBS zależą od stosowanej diety, ponadto jest to efekt „dawkozależny” – np. im więcej jest wysoko przetworzonych produktów w diecie, tym większe jest nasilenie objawów [72]. Dotychczas najwięcej badań dotyczyło skuteczności diety low-FODMAP, czyli diety ubogiej w fermentujące oligo-, dwu- i monocukry i poliole, oraz diety bezglutenowej. Skuteczności tej pierwszej upatruje się w ograniczeniu fermentacji, a także regulacji pasażu, zmniejszeniu objętości stolca i produkcji gazu. U osób bez celiakii może natomiast występować tzw. nieceliakalna nadwrażliwość na gluten, stąd próby leczenia dietą bezglutenową. Pojedyncze badania oceniały skuteczność diety dobieranej indywidualnie na podstawie obecności przeciwciał na dane produkty spożywcze oraz diet z ograniczeniem (mleka, cukrów, mięsa) lub suplementacją (warzywa, owoce) pojedynczymi produktami. Wszystkie oceniane diety wprowadzano czasowo (2–12 tygodni), nie oceniano efektu ponownego wprowadzenia diety, nawet jeśli udowodniono nawrót dolegliwości po prowokacji wyeliminowanymi wcześniej składnikami (3 badania, 82 pacjentów) [73–75]. Podobnie jak w przypadku pozostałych interwencji nefarmakologicznych, również w przypadku diety głównym mankamentem badań jest ich heterogenna metodologia (punkty końcowe, oceniane skale). Łącznie do oceny skuteczności diety low-FODMAP włączono 12 badań z randomizacją i grupą kontrolną (734 osoby) oraz dwa przeglądy systematyczne i metaanalizy [39, 76–86]. Badania te różniły się znacząco metodologią. Pięć badań porównywało dietę z brakiem zaleceń lub z dietą bogatą w FODMAP [78, 79, 83, 85, 86], natomiast pozostałe (2 badania) z innymi dietami zalecanymi w IBS bądź z innymi zachowaniami (4 badania: dwa z suplementacją probiotyków, jedno z ćwiczeniami i jedno z hipnozą). Skuteczność diety względem braku zaleceń dietetycznych oceniono u 113 osób i wykazano istotną statystycznie skuteczność diety low-FODMAP (OR = 3,15; 95% CI: 1,68–5,94; $p = 0,0004$; OR przedział 2,67–3,43; NNT = 2). Pozostałe badania porównujące stosowanie diety low-FODMAP z innymi interwencjami nie stwierdziły istotnych statystycznie różnic między interwencjami (badania u 396 pacjentów, OR = 1,18; 95% CI: 0,85–1,63; $p = 0,042$; OR przedział $\pm 0,1$), to znaczy, że skuteczność diety low-FODMAP była porównywalna z innymi zaleceniami dietetycznymi, suplementacją probiotykami, hipnozą czy jogą, co po raz kolejny potwierdza istotny efekt jakiegokolwiek interwencji w tej

grupie chorych (czego nie należy mylić z placebo; w tym przypadku nawet pozorowana interwencja zapewnia pacjentom większe zainteresowanie i poświęconą większą ilość czasu niż w opiece standardowej).

W trzech badaniach z randomizacją i grupą kontrolną poświęconych skuteczności diety bezglutenowej nie stwierdzono jej przewagi nad placebo, dlatego nie powinna być ona zalecana u pacjentów z IBS [87–89].

5.3. Suplementacja błonnikiem

Zalecenie 7

W celu zmniejszenia objawów ogółem rekomendujemy stosowanie diety bogatej w błonnik rozpuszczalny we wszystkich postaciach IBS. Ze względu na charakter choroby dieta powinna być stosowana przewlekłe. **Zalecenie: silne, siła dowodów: umiarkowana.**

Dawka błonnika nie została jednoznacznie określona; sugerujemy stosowanie 10–25 g błonnika na dobę.

Zalecenie: słabe, siła dowodów: niska.

Ze względu na udowodniony brak skuteczności nie rekomendujemy stosowania błonnika nierozpuszczalnego, który dodatkowo może nasilać ból i wzdęcie. **Zalecenie: silne, siła dowodów: umiarkowana.**

Głosowanie

A – 100%; B – 0%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Wpływ błonnika na objawy jelitowe badany jest od wielu lat. Do niedawna interpretacja niespójnych, a nawet sprzecznych, wyników przysparzała badaczom trudności. Z jednej strony pacjenci wskazywali na efekt suplementacji, natomiast z drugiej – wyniki wcześniejszych badań nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między grupami badanymi (RR dla nieskuteczności 0,9; 95% CI: 0,79–1,03). Należy podkreślić, że spośród 15 badań z randomizacją prowadzonych u niemal 1000 pacjentów większość powstawała w latach 70., 80. ubiegłego stulecia i nie uwzględniała rodzaju błonnika [90–102]. Od kilku lat wiadomo, że skuteczność błonnika zależy od jego budowy, i obecnie udowodniono, że skuteczny jest jedynie błonnik rozpuszczalny (w odróżnieniu od zalecanego wcześniej błonnika nierozpuszczalnego). Temu zagadnieniu poświęcone było tylko jedno badanie (z 2009 r.) pozbawione ryzyka błędów [100]. W badaniu tym (podobnie jak w innych badaniach, w których interwencja dotyczy modyfikacji szeroko pojętego stylu życia, diety, aktywności fizycznej) poważnym ograniczeniem jest liczba osób nieprzestrzegających zaleceń (ostatecznie badanie ukończyło średnio 60% grupy zrandomizowanej do poszczególnych ramion), co istotnie wpływa na wyniki

analiz ITT i PP. I tak, w analizie PP po 3 miesiącach leczenia stwierdzono poprawę u 52% pacjentów stosujących błonnik w porównaniu z 32% w grupie placebo ($p = 0,02$, NNT = 5), natomiast w analizie ITT było to jedynie 31% pacjentów względem 19% w grupie placebo ($p = 0,05$, NNT = 8,8). Podsumowując – pacjenci są skłonni przestrzegać zaleceń, a suplementacja błonnikiem rozpuszczalnym przynosi istotne korzyści terapeutyczne. Warto także zaznaczyć, że w dostępnych metaanalizach wykazano, że błonnik nierozpuszczalny nasilał wzdęcie, ból i zaparcie.

W analizowanych badaniach przeciętna dawka wynosiła 10 g, a z badań oceniających skuteczność błonnika w innych wskazaniach wiadomo, że optymalnie jest to 25 g/dobę i taką rozpiętość dawek powinno się zalecać. W większości badań suplementacja była stosowana miesiącami, dlatego ze względu na potencjalne mechanizmy działania włókien roślinnych (efekt przeczyszczający w mechanizmie zwiększenia objętości stolca, przyspieszenia perystaltyki i stymulacji błony śluzowej jelita grubego, interakcji z mikrobiotą jelitową i układem immunologicznym oraz jelitowym systemem nerwowym i neuroendokrynnym) powinny być one stosowane przewlekłe [88, 89, 95]. Źródłem błonnika rozpuszczalnego (sugerowanego) są m.in.: świeże warzywa i owoce, babki: płesznik, lancetowata i jajowata (ispagule), otręby owsiane i gotowe suplementy, natomiast błonnik nierozpuszczalny (niezalecanego) – otręby pszenne, ziarna, orzechy, fasola oraz warzywa kapustne i korzeniowe. Wiele produktów naturalnych zawiera oba rodzaje błonnika.

5.4. Olejek z mięty pieprzowej

Zalecenie 8

W celu zmniejszenia objawów ogółem rekomendujemy stosowanie wybranych preparatów olejku z mięty pieprzowej. **Zalecenie: silne, siła dowodów: umiarkowana.**

Sugerujemy stosowanie preparatu w przeliczeniu na miligramy olejku miętowego w dawce 180–225 mg olejku dwa razy na dobę. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Dotychczas nie określono minimalnego, optymalnego ani maksymalnego czasu stosowania olejku z mięty pieprzowej. Na podstawie dostępnych badań sugerujemy stosowanie preparatu od 2 do 12 tygodni. Skuteczność i bezpieczeństwo dłuższego stosowania muszą być potwierdzone badaniami. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 57,1%; B – 42,9%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Do analizy oceniającej skuteczność olejku z mięty pieprzowej włączono 8 badań prospektywnych (z tego sześć z randomizacją i grupą kontrolną) i trzy przeglądy systematyczne – metaanalizy [103–110]. Oceniono łącznie 567 pacjentów i wykazano, że stosowanie olejku miętowego przynosi istotną statystycznie korzyść w zakresie zmniejszania objawów IBS ogółem (OR = –2,22; 95% CI: 1,65–2,99; $p < 0,0001$; przedział OR w badaniach 1,64–4,87; NNT = 3, przedział: 1,8–6,4).

W badaniu Alam i wsp. zwrócono uwagę, że objawy jelitowe nawracają po zaprzestaniu stosowania preparatu, co przy braku badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (najdłuższy czas podawania to 12 tygodni) należy brać pod uwagę przy formułowaniu stałych zaleceń dla pacjentów [110].

Konieczne jest zastrzeżenie, że badania oceniające skuteczność dotyczyły konkretnych preparatów olejku (dlatego ich duża heterogenność) i nie można ich ekstrapolować 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. Dawka stosowana w omawianych badaniach wynosiła 180–225 mg, co jest dużą dawką.

Olejek z mięty pieprzowej jest preparatem stosunkowo bezpiecznym. Nie obserwowano istotnych działań niepożądanych, stwierdzano natomiast częściej niż w grupie placebo występowanie zgagi [104, 108]. Mechanizm działania preparatu jest złożony i obejmuje: relaksację mięśni gładkich (poprzez blokadę kanałów wapniowych bądź bezpośredni wpływ na jelitowy system nerwowy), modulację czucia trzewnego (przejściowa zmiana potencjałów kanałów kationowych), działanie przeciwbakteryjne i przeciwzapalne oraz modulację zaburzeń psychosocjalnych.

5.5. Inne preparaty roślinne

Zalecenie 9

Na obecnym etapie nie ma wystarczająco silnych dowodów do sformułowania jednoznacznych zaleceń dotyczących STW 5. Ze względu na mechanizm działania preparatu i jego skuteczność w innych wskazaniach może się okazać pomocny w określonych sytuacjach klinicznych. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 57,1%; B – 42,9%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Do tej pory doniesienia dotyczące skuteczności STW 5 w łagodzeniu objawów IBS pochodzą z opisów przypad-

ków, badań nieinterwencyjnych i obserwacyjnych. Opublikowano jedno badanie prospektywne z randomizacją oceniające skuteczność STW 5 (203 pacjentów, ocena po 4 tygodniach, skuteczność istotna statystycznie, ale oceniana za pomocą niewystandaryzowanego, autorskiego kwestionariusza, brak możliwości replikacji dowodu) [111]. W związku z tym nie ma obecnie wystarczająco silnych dowodów na wydanie jednoznacznej rekomendacji. Ze względu jednak na badania obserwacyjne, jak również skuteczność preparatu w innych wskazaniach z kręgu zaburzeń czynnościowych wydaje się, że STW 5 może się okazać pomocne, przynajmniej częściowo, w łagodzeniu dolegliwości.

Dotychczas opublikowano dwa badania oceniające kanabinoide, do których włączono 102 pacjentów. Nie udowodniono istotnej statystycznie skuteczności [112]. Na obecnym etapie nie ma wystarczających dowodów na zalecanie kanabinoidów w leczeniu objawów IBS.

5.6. Probiotyki

Zalecenie 10

Sugerujemy raczej stosowanie poszczególnych szczepów bądź mieszanek szczepów probiotyków przebadanych pod kątem skuteczności w IBS niż probiotyków jako grupy w celu zmniejszenia zarówno objawów IBS ogółem, jak i wzdęcia i biegunki u pacjentów z IBS. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Probiotyki o spodziewanym korzystnym wpływie u pacjentów z IBS i o znanej zawartości bakterii w dawce wymieniono w tabeli VI. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: umiarkowana.**

Na obecnym etapie nie można określić skuteczności pojedynczych szczepów wchodzących w skład preparatów złożonych ani skuteczności innych konfiguracji (mieszanek) wyżej wymienionych szczepów. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 57,1%; B – 28,6%; C – 14,3%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

W licznych badaniach wykazano, że skuteczność probiotyków jest szczepozależna, dlatego też w obecnej analizie, choć wzięto również pod uwagę probiotyki ogółem, to skupiono się na pojedynczych preparatach i konkretnych mieszankach, których skuteczność była oceniana w badaniach prospektywnych, z randomizacją i grupą kontrolną. Łącznie badań oceniających probiotyki w IBS uwzględniono 55 (ponad 6000 pacjentów), w tym 15 oceniało efekt probiotyków ogółem, 18 – efekt wyselekcjonowanych, konkretnych mieszanek (powtarzalny skład), a 22 – skuteczność pojedynczych szczepów. Najwięcej badań było poświęconych *L. plantarum* 299v (3), *S. boulardii* (3), *B. infantis* (3)

Tabela VI. Probiotyki (pojedyncze szczepy i preparaty złożone) o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy IBS (wzięte pod uwagę w analizie) [113–165]

Monoszczepy:

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75
- *Bifidobacterium infantis* 35624
- *Bifidobacterium lactis*
- *Escherichia coli* DSM17252
- *Lactobacillus acidophilus* SDC 2012, 2013
- *Lacidobacillus plantarum* 299v

Preparaty przebadane w wybranych populacjach bądź efekt obejmujący jedynie część objawów:

- *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086
- *Bifidobacterium animalis*
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Mieszanki:

- preparat złożony: *Lactobacillus rhamnosus* NCIMB 30174, *L. plantarum* NCIMB 30173, *L. acidophilus* NCIMB oraz *Enterococcus faecium* NCIMB 30176
- preparat złożony: *Lactobacillus animalis* subsp. *lactis* BB-12, *L. acidophilus* LA-5, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LBY-27 oraz *Streptococcus thermophilus* STY-31; *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 w sfermentowanym mleku (razem ze *Streptococcus thermophilus* i *Lactobacillus bulgaricus*)
- preparat złożony: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Propionibacterium freudenreichii* subsp. *shermanii* JS DSM 7067 oraz *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 DSM 15954
- preparat złożony: *Pediococcus acidilactici* CECT 7483, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484 oraz *L. plantarum* CECT 7485
- preparat złożony: *Streptococcus thermophilus* DSM24731, *Bifidobacterium longum* DSM24736, *Bifidobacterium breve* DSM24732, *Bifidobacterium infantis* DSM24737, *Lactobacillus acidophilus* DSM24735, *Lactobacillus plantarum* DSM24730, *Lactobacillus paracasei* DSM24733 oraz *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* DSM24734

Tabela VII. Omówienie badań oceniających pojedyncze szczepy probiotyków włączone do analizy [113–165]

Autor, rok	Liczba chorych	Probiotyk	Główne wyniki	Omówienie
Niedzielin, 2001	40	<i>L. plantarum</i>	Istotna statystycznie poprawa	Poprawa u 100% badanych i u 55% w grupie placebo (wynik nieodtworzalny)
Niv, 2005	93	<i>L. reuteri</i>	Brak istotności	
O'Mahony, 2005	77	<i>B. infantis</i>	Poprawa wszystkich objawów poza liczbą wypróżnień	Skala VAS, porównanie z innym probiotykiem
Whorwell, 2006	362	<i>B. infantis</i>	Istotna statystycznie poprawa	Badanie jedynie u kobiet, autorski system oceny skuteczności, tylko jedna z trzech dawek (10 ⁸ skuteczna, mniejsza i większa – nie)
Guyonnet, 2007	274	<i>B. animalis</i>	Poprawa jedynie jakości życia	Tylko IBS-C
Sinn, 2008	40	<i>L. acidophilus</i>	Istotne zmniejszanie natężenia bólu	Brak skuteczności w pozostałych objawach
Agrawal, 2009	34	<i>B. lactis</i>	Istotna poprawa objawów ogółem i jakości życia	
Enck, 2009	298	<i>E. coli</i>	Istotna statystycznie poprawa	Autorska skala oceny skuteczności Tylko streszczenie w języku angielskim
Choi, 2011	67	<i>S. boulardii</i>	Istotna statystycznie poprawa jedynie jakości życia	Żadne inne parametry nie uległy poprawie istotnej statystycznie
Guglielmetti, 2011	122	<i>B. bifidum</i>	Istotna poprawa objawów ogółem i jakości życia	
Kruis, 2011	120	<i>E. coli Niesle</i>	Istotna statystycznie poprawa tylko po 10 i 11 tygodniach (nie po zakończeniu badania)	Skala niezwalidowana dla IBS, największa istotność statystyczna w podgrupie z wcześniejszą infekcją przewodu pokarmowego bądź po leczeniu antybiotykami
Kabir, 2011	35	<i>S. boulardii</i>	Brak istotności	
Ducrotte, 2012	214	<i>L. plantarum</i>	Zmniejszenie nasilenia bólu i wzdęcia	Autorska skala, rozdzielenie częstości i ciężkości nasilenia objawów
Stevenson, 2014	65	<i>L. plantarum</i>	Brak istotności	
Rogha, 2014	56	<i>B. coagulans</i>	Istotna poprawa objawów ogółem	Przede wszystkim zmniejszenie nasilenia bólu
Abbas, 2014	72	<i>S. boulardii</i>	Istotna poprawa jakości życia	Brak istotności w ocenie kwestionariusza IBS-SSS
Pineton, 2015	179	<i>S. cerevisiae</i>	Zmniejszenie natężenia bólu	Autorska, niezwalidowana skala oceny
Thijssen, 2016	80	<i>L. casei</i>	Brak istotności	Oceniano zmniejszenie o 30% w zintegrowanej skali objawów (autorska, niezwalidowana)
Spiller, 2016	379	<i>S. cerevisiae</i>	Brak istotności	
Lyra, 2016	340	<i>L. acidophilus</i>	Brak istotności między grupami	Poprawa istotna statystycznie we wszystkich grupach, w tym placebo
Pinto-Sanchez, 2017	44	<i>B. longum</i>	Zmniejszenie depresji, poprawa niektórych aspektów jakości życia	Tylko w 3 pkt z całego kwestionariusza istotna poprawa, badanie celowane na ocenę psychiatryczną, bez poprawy w nasileniu złości
Ringel-Kulka, 2017	275	<i>B. infantis</i>	Istotna poprawa w grupie probiotyku i placebo	Brak różnic między probiotykiem i placebo, badanie u ochotników z objawami
Cremon, 2018	40	<i>L. paracasei</i>	Brak istotności	
Shin, 2018	48	<i>L. gasseri</i>	Istotna poprawa jakości życia	Nie oceniano innych objawów

oraz mieszance probiotyków (ostatnia w tab. VI) [4]. Pozostałe były oceniane w pojedynczych badaniach [113–165]. Niestety większość badań miała różne punkty końcowe i oceniała jedynie wybrane zagadnienia, takie jak jakość życia, ból, obwód brzucha jako surogat wzdęcia, co nie pozwala na przeprowadzenie spójnej analizy. Przy tak przyjętych punktach końcowych w 13 badaniach spośród 22 stwierdzono poprawę przynajmniej jednego parametru; pozostałe nie wykazały żadnej istotności (krytyczne omówienie badań w tab. VII). W badaniach korzystających z ogólnodostępnych, powszechnie stosowanych skal w większości nie wykazano przewagi probiotyków ogółem ani pojedynczych szczepów nad placebo. Odmiennie natomiast opatentowane mieszanki szczepów wykazują w większości skuteczność istotną statystycznie także na podstawie najczęstszych skal, ale badań tych opublikowano dotychczas 13 i większość z nich dotyczyła pojedynczych preparatów.

Podsumowując – należy podkreślić, że skuteczność probiotyków nie może być oceniana ogólnie, a skuteczność konkretnych preparatów wciąż jest kontrowersyjna. Wyniki badań balansują na granicy istotności statystycznej, co ze względu na potencjalnie istotne działania niepożądane grupy (w tym doniesienia o posocznicach u pacjentów krytycznie chorych) powinno prowadzić do rozważnego ordynowania tych preparatów.

6. Leczenie i monitorowanie

6.1. Leki stosowane we wszystkich postaciach IBS

6.1.1. Leki rozkurczowe

Zalecenie 11

Sugerujemy raczej stosowanie konkretnych preparatów rozkurczowych, których skuteczność w IBS była potwierdzana, takich jak hioscyna, drotaweryna (oraz niedostępne w Polsce: bromki otylonium i cymetropium, pinaweryna i dicyklomina), niż leków rozkurczowych jako grupy. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 28,6%; B – 57,1%; C – 0%; D – 14,3%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Leki rozkurczowe to bardzo duża i heterogenna grupa preparatów. Ich wspólna analiza w danym wskazaniu jest obciążona dużym ryzykiem błędu wynikającym nie tylko z odmiennych metodologii i punktów końcowych różnych badań, lecz przede wszystkim z różnych mechanizmów działania poszczególnych leków, a także spodziewanych

innych wyników. Dostępne badania oceniające wpływ 13 różnych preparatów obciążone są istotnym ryzykiem błędu wynikającego z heterogenności. Ocena skuteczności poszczególnych leków również jest trudna ze względu na zazwyczaj pojedyncze prace dotyczące jednego preparatu, prowadzone najczęściej w małej liczbie chorych.

Do badań z randomizacją udowadniających skuteczność leków rozkurczowych w zakresie zmniejszenia objawów IBS ogółem włączono łącznie 18 badań (2237 pacjentów). RR dla nieskuteczności wyniósł 0,65 (95% CI: 0,56–0,76); NNT = 5 (95% CI: 4–8) [166–185]. W 9 badaniach (630 osób) nie stwierdzono skuteczności badanych preparatów w zakresie zmniejszenia dolegliwości (szczegółowe omówienie tab. VIII). Inne badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy (obserwacyjne, bez randomizacji i grupy kontrolnej) oceniały nie poprawę dotyczącą objawów choroby, ale jakość życia pacjentów. W jednym z nich obserwowano istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów leczonych mebaweryną. Zaletami pracy były wielośrodkowość, liczba włączonych chorych (607 osób) i precyzyjnie określony punkt końcowy na podstawie zwalidowanego kwestionariusza [186]. Należy jednak zaznaczyć, że mebaweryna nie przeważała nad placebo w zakresie łagodzenia objawów IBS ogółem w badaniach z randomizacją kontrolowanych placebo, co potwierdziły trzy metaanalizy i przeglądy systematyczne.

Tabela VIII. Badania oceniające skuteczność leków rozkurczowych włączone do analizy. Pogrubieniem oznaczono preparaty, których skuteczność w łagodzeniu objawów IBS potwierdzono w badaniach z randomizacją, kontrolowanych placebo [166–185]

Preparat	Liczba badań	Liczba chorych	RR	95% CI	NNT	95% CI
Hioscyna	3	426	0,63	0,51–0,78	3	2–25
Drotaweryna	2	150	0,31	0,19–0,50	2	2–3
Otylonium	5	791	0,70	0,54–0,90	5	4–11
Pinaweryna	4	615	0,56	0,38–0,82	4	3–6
Cymetropium	3	158	0,38	0,20–0,71	3	2–12,5
Dicyklomina	1	97	0,65	0,45–0,95	4	2–25
Mebaweryna	6	351	1,18	0,93–1,50	–	–
Trimebutyna	2	172	Brak możliwości oceny, jedno badanie oceniało poprawę w autorskiej niezwalidowanej skali, drugie – jedynie jakość życia. W obu nie osiągnięto istotności statystycznej. W żadnym nie stwierdzono istotności statystycznej różnic między grupami			
Alweryna	1	107	1,07	0,84–1,37	–	–

Leki rozkurczowe, mimo że są grupą niezwykle heterogenną, działającą w różnych mechanizmach, ogółem stanowią grupę leków stosunkowo bezpiecznych. Choć działania uboczne zdarzają się istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej i obejmują przede wszystkim suchość w ustach, zawroty głowy i nieostre widzenie, to jednak nie obserwowano ciężkich powikłań po ich stosowaniu.

6.1.2. Leki przeciwdepresyjne

Zalecenie 12

W celu zmniejszenia objawów IBS ogółem rekomendujemy stosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

W celu zmniejszenia objawów IBS ogółem sugerujemy stosowanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI). **Zalecenie: słabe, siła dowodów: niska.**

Sugerujemy stosowanie leków w najmniejszych skutecznych dawkach przez 4–12 tygodni, choć maksymalny czas stosowania leków (dotyczący ich skuteczności i bezpieczeństwa) nie został jednoznacznie określony. Jeśli terapia przynosi dodatkowe korzyści, może być stosowana dłużej. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 71,4%; B – 14,3%; C – 0%; D – 14,3%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Zaburzenia czynnościowe przewodu pokarmowego uważane są od kilku lat za manifestację zaburzeń interakcji osi mózg–jelito–mikrobiota. Nieprawidłowości prowadzące do wystąpienia objawów brzusznych obejmują zaburzenia przewodnictwa nerwowego, czego skutkiem są nadwrażliwość na bodźce i hiperreaktywna odpowiedź neuronalna. U pacjentów z IBS częściej stwierdza się także nakładanie zaburzeń emocjonalnych (zaburzenia nastroju, depresja, złość, somatyzacja). Z tego względu leki działające ośrodkowo cieszą się dużym zainteresowaniem w leczeniu tej grupy chorych. Najwięcej badań dotyczy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) i inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI).

Do analizy zalecenia włączono 16 badań z randomizacją (1009 pacjentów), z czego 10 badań dotyczyło TLPD (618 pacjentów), 6 badań – SSRI (305 osób), 1 – leków z obu grup (51 osób) [187–200]. Tylko 4 badania miały niskie ryzyko błędów [190, 199–201].

Wykazano, że TLPD zmniejszają nasilenie objawów IBS ogółem (RR = 0,65; 95% CI: 0,55–0,77; NNT

= 4; 95% CI: 3,5–7). W przypadku SSRI RR wynosił 0,68 (95% CI: 0,51–0,91), a NNT 5 (95% CI: 3–16,5). Największa redukcja objawów dotyczyła bólu. Najprawdopodobniej ma to związek ze złożonym, ośrodkowym i obwodowym mechanizmem działania leków.

Badania prowadzono dla różnych leków z obu grup, dlatego sformułowanie zaleceń dotyczących dawkowania i czasu trwania leczenia nie jest możliwe w jednoznaczny sposób. Optymalnie należałoby stosować leki, które były badane i wykazano ich skuteczność w tym wskazaniu, takie jak amitryptylina, doksepina, desipramina, fluoksetyna, imipramina, paroksetyna, trimipramina (skuteczność kontrowersyjna: citalopram; nie wykazano skuteczności: paroksetyna; nie była badana w tym wskazaniu: duloksetyna) [192, 195, 196, 198, 199]. Sugerujemy stosowanie leków do 12 tygodni z zastrzeżeniem, że efekt pojawia się po kilkunastu dniach stosowania. Należy zwrócić uwagę pacjentów na istotnie częstsze niż w grupie placebo możliwe działania niepożądane – najczęściej suchość w ustach.

6.2. Leki stosowane w niezaparciowej postaci IBS (postać z dominującą biegunką, mieszana i niesklasyfikowana)

6.2.1. Ryfaksymina α

Zalecenie 13

W postaciach: z dominującą biegunką, mieszanej i niesklasyfikowanej, w celu zmniejszenia objawów ogółem, jak również zmniejszenia nasilenia wzdęcia i/lub biegunki rekomendujemy 14-dniową terapię ryfaksyminą α . **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

W przypadku pierwszych dwóch nawrotów dolegliwości u pacjentów, którzy odnieśli korzyść z terapii ryfaksyminą α , rekomendujemy powtórne leczenie w takim samym schemacie. Minimalny odstęp między cyklami nie został jednoznacznie zdefiniowany; rekomendujemy odstępy między kolejnymi cyklami nie mniejsze niż 4 tygodnie. **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

Głosowanie

A – 100%; B – 0%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

W analizie skuteczności ryfaksyminy α wzięto pod uwagę 6 badań prospektywnych z randomizacją i grupą kontrolną, do których włączono 2439 pacjentów z niezaparciową postacią IBS oraz jeden przegląd systematyczny i metaanalizę (przeprowadzone na podstawie 5 badań) [202–206]. Stwierdzono statystycznie istotną korzyść ze stosowania ryfaksyminy α w leczeniu objawów IBS ogółem (OR = 1,48 95% CI: 1,26–1,74,

$p < 0,0001$; przedział OR od 1,38 do 4,8 w różnych badaniach; NNT = 11), jak i w terapii wzdęcia (OR = 1,42 95% CI: 1,20–1,68; $p < 0,0001$). Nie stwierdzono dużej heterogenności między badaniami, dodatkowo metaanaliza wykazała małe ryzyko błędów stroniczości. Obserwowano, że osoby starsze i kobiety mają tendencję do lepszej odpowiedzi na leczenie. Stwierdzono także efekt dawkozależny.

W najważniejszych badaniach potwierdzających skuteczność ryfaksyminy α w leczeniu objawów (TARGET 1 i 2) oraz w terapii nawrotów objawów u pacjentów, którzy odpowiedzieli na wstępne leczenie (TARGET 3), stosowano dawkę 1650 mg (3 × 1 tabl. á 550 mg) [205–206]. **W Polsce dostępne są tabletki po 200 mg, dlatego w zaleceniach dawkę 1600 mg (4 × 400 mg) traktujemy jako dawkę równoważną i taka powinna być stosowana. Dopuszcza się, choć z zastrzeżeniem odnośnie do spodziewanej mniejszej skuteczności, dawkę 1200 mg (3 × 400 mg).** W przypadku dwóch kolejnych nawrotów objawów (TARGET 3) ryfaksymina α okazała się statystycznie istotnie skuteczniejsza niż placebo w redukcji objawów (38,1% vs 31,5%, $p = 0,03$), zwłaszcza bólu [206]. U leczonych pacjentów stwierdzono istotnie mniejsze ryzyko nawrotu i trwalszą odpowiedź na terapię, dlatego też w przypadku nawrotów objawów ryfaksymina α powinna być stosowana cyklicznie w odstępach nie mniejszych niż 4 tygodnie.

Ryfaksymina α jest jedynym znanym eubiotykiem przywracającym prawidłowy skład mikrobioty jelitowej w mechanizmie bezpośrednim (przeciwbakteryjnie) i poprzez jej modulację. Nie zaburza ogólnego składu flory bakteryjnej, a jedynie wpływa na szkodliwe bakterie (*Clostridium*, *Peptostreptococaceae* i *Escherichia*). Czernastodniowe leczenie zwiększa liczbę *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* oraz bakterii o właściwościach przeciwzapalnych, takich jak *Faecalibacterium prausnitzii*. Ryfaksymina α działa przeciwzapalnie przez receptor pregnanu X, immunomodulująco (stymulacja cytokin przeciwzapalnych, hamowanie cytokin prozapalnych), zmniejsza patologiczną przepuszczalność enterocytów i przywraca szczelność bariery jelitowej. **Wszystkie te mechanizmy odgrywają istotną rolę w leczeniu objawów IBS** [207–209].

W przypadkach poinfekcyjnego IBS, zespołu nakładania IBS na chorobę uchyłkową, SIBO (dodatni wynik testu oddechowego) rekomendujemy stosowanie ryfaksyminy α w schemacie takim jak dla IBS.

Ryfaksymina α nie wchłania się z przewodu pokarmowego, ma profil bezpieczeństwa porównywalny z placebo, nie stwierdzono narastania oporności na ryfaksyminę α ani oporności krzyżowej na inne antybiotyki, jak również nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażeń *C. difficile* [210–212].

6.3. Leki stosowane jedynie w IBS z dominującym zaparciem

6.3.1. Makrogole (preparaty glikolu polietylenowego – PEG)

Zalecenie 14

Sugerujemy stosowanie preparatów glikolu polietylenowego w celu zmniejszania nasilenia zaparcia u pacjentów z IBS z dominującym zaparciem, choć preparaty te nie wpływają na zmniejszenie objawów IBS ogółem. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: niska.**

Głosowanie

A – 85,7%; B – 14,3%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Makrogole, niewchłaniające się z przewodu pokarmowego środki osmotycznie czynne, są bez wątpienia skuteczne jako środki przeczyszczające, o czym świadczy chociażby to, że zdominowały sposób oczyszczania do kolonoskopii. Jednak w zaparciowej postaci IBS nie udowodniono ich skuteczności, choć do tej pory poświęcono temu zagadnieniu jedynie dwa prospektywne badania z randomizacją (181 osób) [213, 214]. Wykazywano zwiększenie liczby wypróżnień, ale porównywalne z grupą placebo nasilenie innych objawów także nie różniło się między grupami. Trudno zinterpretować te dane ze względu na świetny efekt przeczyszczający preparatów. Być może jest to związane z ogólnym profilem tej grupy chorych. W 2017 r. opublikowano wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego badania CHRO.CO.DI.T.E, do którego włączono 878 pacjentów z różnymi postaciami zaparcia czynnościowego (idiopatyczne, IBS-C, inne) [215]. Z tej grupy 31,3% miało zaparciową postać IBS. Okazało się, podgrupa pacjentów z IBS ma istotnie statystycznie cięższe objawy, gorszą jakość życia i więcej objawów innych chorób z kręgu czynnościowych (dyspepsja, GERD, ale także depresja i złość), więcej przeprowadzonych konsultacji specjalistycznych (psychiatryczna, ginekologiczna) i więcej wykonanych badań diagnostycznych (w tym manometrii i defekografii). Być może ta grupa pacjentów jest bardziej wymagająca, jeśli chodzi o prowadzenie, i nawet zmniejszenie natężenia jednego objawu (w tym przypadku zaparcia) nie prowadzi do poprawy odczuwalnej dla pacjenta.

Makrogole stosowane pomocniczo, jedynie jako leki zmniejszające nasilenie zaparcia, także w grupie pacjentów z IBS mogą stanowić wartościową opcję.

6.4. Leki stosowane jedynie w IBS z dominującą biegunką

6.4.1. Loperamid

Zalecenie 15

Sugerujemy stosowanie loperamidu w celu zmniejszenia nasilenia biegunki u pacjentów z biegunką w przebiegu IBS, choć preparaty te nie wpływają na zmniejszenie objawów IBS ogółem. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 85,7%; B – 14,3%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Dotychczas opublikowano jedynie trzy badania z randomizacją oceniające skuteczność loperamidu w leczeniu biegunkowej postaci IBS, wszystkie pochodzą z ubiegłego stulecia [216–218]. U 171 przebadanych chorych nie stwierdzono skuteczności loperamidu w łagodzeniu dolegliwości związanych z IBS ogółem (RR = 0,42, 95% CI: 0,14–1,42), ale we wszystkich badaniach osiągnięto istotność statystyczną różnic między grupami ($p < 0,001$) w łagodzeniu biegunki i w tym wskazaniu, warunkowo, lek może być ordynowany.

Leki dostępne w Polsce wraz z dowodami na ich skuteczność przedstawiono w tabeli IX.

6.5. Leki o udowodnionej skuteczności niedostępne w Polsce

W poniższym rozdziale omówiono pokrótce, z zachowaniem dotychczasowego jednolitego formatu publikacji, leki zbadane pod kątem skuteczności w różnych postaciach IBS i zarejestrowane w innych krajach, ale do czasu wydania niniejszych rekomendacji niedostępne w Polsce. Eksperci biorący udział w tworzeniu zaleceń nie mają doświadczenia z tymi lekami i nie mogą się podjąć rekomendacji dotyczących poszczególnych preparatów. Dlatego

zaprezentowane zostaną jedynie w formie stwierdzeń wnioski z badań naukowych poświęconych omawianym lekom wraz z siłą dowodów wynikającą z jakości analiz. Nie podlegają one głosowaniu ekspertów na stopień zgodności. W razie rejestracji poszczególnych leków w Polsce, po analizie opublikowanych od czasu obecnych rekomendacji badań naukowych, będziemy aktualizować niniejsze wytyczne, jeśli jest to konieczne, w postaci krótkich aneksów dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności pojedynczych preparatów.

6.5.1. Linaklotyd

Stwierdzenie 14

Wykazano, że linaklotyd u pacjentów z IBS z dominującym zaparciem zmniejsza objawy IBS ogółem. **Siła dowodów: wysoka.**

Omówienie

Linaklotyd jest agonistą receptorów cyklicznej guanylowej C występującej w błonie komórkowej (od strony światła jelita). Jego działanie polega na aktywacji kanałów chlorkowych, co powoduje zwiększenie sekrecji płynów i elektrolitów oraz przyspieszenie pasażu jelitowego. Dlatego też znajduje zastosowanie jedynie u pacjentów z zaparciową postacią IBS. Wykazano ponadto, że aktywacja cyklicznej guanylowej C prowadzi do cyklicznego uwalniania guanozynomonofosforanu, który hamuje nocyceptory, co prowadzi do zmniejszenia reakcji bólowej.

Skuteczność w zakresie poprawy częstości wypróżnień i konsystencji stolca oraz bezpieczeństwo linaklotydu oceniono w czterech badaniach z randomizacją i grupą kontrolną z placebo, o niskim ryzyku błędów, które przeprowadzono u 2867 pacjentów [219–222]. Udowodniono w nich istotną statystycznie korzyść ze stosowania leku (RR = 0,81; 95% CI: 0,77–0,85; NNT = 6, 95% CI: 5–8). We wszystkich badaniach wykazano także zmniejszenie nasilenia bólu u osób leczonych linaklotydem.

Tabela IX. Leki dostępne w Polsce wykorzystywane w leczeniu różnych postaci IBS

Postać IBS	Lek	Skuteczność				Siła dowodu	Zalecenie
		ból	wzdęcie	biegunka	zaparcie		
każda	rozkurczowe (hioscyna, drotaweryna)	+	+	+	+	bardzo niska	słabe
	TLPD	+	+	+	+	wysoka	silne
	SSRI	+	+	+	+	niska	słabe
biegunkowa, mieszana, niesklasyfikowana	ryfaksymina α	+	+	+	+	wysoka	silne
zaparciowa	PEG	–	–	–	+	niska	słabe
biegunkowa	loperamid	–	–	+	–	bardzo niska	słabe

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, PEG – glikol polietylenowy.

Skuteczną dawkę leku określono na 290 µg/dobę, natomiast dotychczas nie było badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność jego przewlekłego stosowania lub ponownego leczenia w przypadku nawrotów. Z tego względu rekomendujemy terapię 6-miesięczną, z zastrzeżeniem producenta, że w przypadku braku poprawy po 4 tygodniach stosowania należy ponownie ocenić wskazania do stosowania leku.

6.5.2. Plekanatyd

Stwierdzenie 15

Wykazano, że plekanatyd u pacjentów z IBS z dominującym zaparciem zmniejsza objawy ogółem. **Siła dowodów: umiarkowana.**

Omówienie

Plekanatyd jest kolejnym agonistą cyklozylu guanylowej C. Jego działanie jest podobne do linałotydu, z tą jednak różnicą, że aktywacja leku zależy od pH. W IBS preparat znajduje zastosowanie jedynie u pacjentów z postacią zaparciową.

Skuteczność i bezpieczeństwo plekanatydu w tej podgrupie pacjentów oceniono w trzech badaniach z randomizacją i grupą kontrolną z placebo przeprowadzonych u 2612 pacjentów. Lek okazał się skuteczny w regulacji rytmu wypróżnień i poprawie konsystencji stolca (RR = 0,88; 95% CI: 0,84–0,92; NNT = 10, 95% CI: 8–14) [223, 224]. Efekt leku w leczeniu innych objawów IBS jest znikomy.

Skuteczną dawkę leku określono na 3 mg/dobę, natomiast do tej pory nie było badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność jego przewlekłego stosowania lub ponownego leczenia w przypadku nawrotów. Z tego względu zalecana jest terapia 12-tygodniowa.

Głównym działaniem ubocznym obu agonistów receptora cyklozylu guanylowej C jest biegunka.

6.5.3. Lubiproston

Stwierdzenie 16

Wykazano, że lubiproston u pacjentów z IBS z dominującym zaparciem zmniejsza objawy ogółem. **Siła dowodów: umiarkowana.**

Omówienie

Lubiproston, pochodna prostaglandyny 1, jest aktywatorem jelitowych kanałów chlorkowych typu 2. Jego działanie polega na zwiększaniu wydzielania chlorku sodu i wody przez enterocyty i kolonocyty, co skutkuje przyspieszeniem pasażu jelitowego. Dlatego stosowany jest jedynie u pacjentów z zaparciową postacią IBS.

Skuteczność i bezpieczeństwo lubiprostonu oceniono w 6 badaniach z randomizacją i grupą kontrol-

ną z placebo, przeprowadzonych u 1399 pacjentów (dwa badania były kontynuacją wcześniejszych analiz w tej samej grupie pacjentów) [225–229]. Wykazano, że ma on istotną statystycznie przewagę nad placebo w leczeniu zaparcia u pacjentów z taką postacią IBS (RR = 0,91; 95% CI: 0,87–0,95; NNT = 12,5; 95% CI: 8–25). W badaniu Fukado i wsp. wykazano, że lubiproston poprawia także jakość życia, a w badaniu Changa i wsp., że zmniejsza też ból i wzdęcie [227, 228].

Skuteczną dawkę leku określono na 24 µg 2 razy na dobę. Do tej pory opublikowano jedno badanie oceniające bezpieczeństwo i skuteczność jego długotrwałego stosowania [229]. U pacjentów początkowo włączonych do badania III fazy stosowano lubiproston średnio 9–13 miesięcy; działanie leku utrzymywało się przez cały czas jego przyjmowania i nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych.

6.5.4. Alosetron

Stwierdzenie 17

Wykazano, że alosetron u kobiet z IBS z dominującą biegunką zmniejsza objawy ogółem. **Siła dowodów: niska.**

Omówienie

Alosetron jest selektywnym antagonistą receptora 5-HT₃. Hamuje wydzielanie i motorykę okrężnicy, a poprzez mechanizmy ośrodkowe i obwodowe zmniejsza poziom czucia trzewnego i w tych mechanizmach przynosi poprawę u pacjentów z biegunkową postacią IBS. Ze względu na ciężkie działania niepożądane, takie jak ciężkie zaparcie i ostre niedokrwienie okrężnicy, był czasowo wycofany z obrotu. Po kilku latach lek został ponownie wprowadzony na rynek z poważnymi zastrzeżeniami i istotnie zawężono oraz zaostrożono wskazania do jego stosowania (strategia oceny i łagodzenia ryzyka). Obecnie (przy świadomości potencjalnych działań ubocznych) zaleca się go jedynie kobietom z „ciężką biegunkową postacią IBS, która powoduje wyłączenie z życia” [230]. To dlatego, że prawie we wszystkich badaniach oceniających skuteczność alosetronu (8 badań, 4987 pacjentów) rekrutowano wyłącznie bądź prawie wyłącznie kobiety [230–237]. Tylko jedno badanie prowadzono wyłącznie u mężczyzn [237].

Osiągnięto istotny statystycznie efekt alosetronu w zakresie zmniejszania objawów ogółem u pacjentek z zaparciową postacią IBS (RR = 0,79; 95% CI: 0,69–0,90; NNT = 7,5; 95% CI: 5–16).

Minimalną skuteczną dawkę leku określono na 0,5 mg 2 razy na dobę. Ze względu na zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wyraźnie określono sposób jego stosowania – w przypadku pojawienia się zaparcia lek należy odstawić aż do ustąpienia objawów. Można alo-

setron wprowadzić ponownie w zmniejszonej dawce (1 raz dziennie). Jeśli po 4 tygodniach stosowania objawy nie są wystarczająco kontrolowane, dawkę leku można zwiększyć do 1 mg/dobę. Jeżeli po 4 tygodniach zwiększonej dawki objawy nie ustąpią, lek należy odstawić.

6.5.5. Eluksadolina

Stwierdzenie 18

Wykazano, że eluksadolina w IBS z dominującą biegunką zmniejsza objawy IBS ogółem. **Siła dowodów: umiarkowana.**

Omówienie

Eluksadolina jest mieszanym agonistą receptora opioidowego μ , antagonistą receptora opioidowego δ i agonistą receptora opioidowego κ , który działa miejscowo na jelitowy system nerwowy. W tym mechanizmie zmniejsza biegunkę u pacjentów z biegunkową postacią IBS, nie powodując przy tym działań niepożądanych typowych dla opioidów. Skuteczność i bezpieczeństwo eluksadoliny oceniono w trzech badaniach z randomizacją i grupą kontrolną z placebo przeprowadzonych u 3235 pacjentów [238, 239]. Wykazano w nich istotną przewagę eluksadoliny nad placebo w leczeniu biegunki (RR = 0,91, 95% CI: 0,85–0,97; NNT = 12,5, 95% CI: 8–33). W leczeniu innych objawów efekt nie był już tak wyraźny, choć wciąż zauważalny.

Skuteczną dawkę eluksadoliny określono na 100 mg 2 razy dziennie. Dotychczas oceniono bezpieczeństwo leku w trakcie terapii trwającej 26–52 tygodni. Preparat jest dobrze tolerowany i może być stosowany przewlekle. Należy jednak zaznaczyć, że u osób po cholecystektomii, zapaleniu trzustki, nadużywających alkoholu, z ciężkimi chorobami wątroby czy zwieracza Oddiego lek nie powinien być stosowany ze względu na ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. Takie ostrzeżenie powinno się przekazać wszystkim pacjentom, u których planuje się włączenie leku.

6.6. Leki o udowodnionym braku skuteczności we wszystkich postaciach IBS

6.6.1. Mesalazyna

Zalecenie 16

Nie rekomendujemy stosowania mesalazyny w celu zmniejszenia objawów IBS ogółem ze względu na udowodniony brak skuteczności w tym wskazaniu. **Zalecenie: silne, siła dowodów: wysoka.**

Głosowanie

A – 100%; B – 0%; C – 0%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Do analizy zalecenia włączono cztery badania z randomizacją i grupą kontrolną oceniające skuteczność mesalazyny w łagodzeniu objawów IBS. W badaniach wzięły udział łącznie 484 osoby [240–242]. We wszystkich udowodniono, że mesalazyna nie jest lepsza od placebo w łagodzeniu objawów IBS. Dotyczyło to także pacjentów wyłącznie z biegunkową postacią IBS oraz z poinfekcyjnym IBS. Z tego względu nie rekomendujemy stosowania mesalazyny u pacjentów z IBS.

6.7. Leczenie eksperymentalne i nowe obszary poszukiwań

6.7.1. Przeszczepienie mikrobioty jelitowej (fecal microbiota transplantation – FMT)

Zalecenie 17

Na obecnym etapie nie ma wystarczająco silnych dowodów do sformułowania jednoznacznych zaleceń dotyczących FMT. Nie rekomendujemy jego stosowania w IBS. **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 71,4%; B – 14,3%; C – 14,3%; D – 0%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

Omówienie

Siła dowodów dotyczących skuteczności FMT różniła się mniej więcej po połowie. We wcześniejszych badaniach (prowadzonych w małych grupach chorych, z wyraźnymi zastrzeżeniami dotyczącymi metodologii samej procedury lub prowadzenia badania) nie stwierdzono przewagi FMT nad placebo w IBS. Dwa badania z 2018 r. z randomizacją i grupą kontrolną postępujące się zwalidowanymi metodami oceny punktów końcowych ponownie przedstawiają przeciwstawne wyniki [243, 244]. W pierwszym (83 pacjentów) podawano doujelitowo zawiesinę świeżą lub mrożoną. Uzyskano istotną statystycznie odpowiedź po 3 miesiącach (niezależnie od rodzaju zawiesiny). W drugim badaniu, do którego włączono 52 osoby, zawiesinę podawano w kapsułkach (po wcześniejszym zamrożeniu). Jednorazowa dawka mikrobioty była o ok. 40% mniejsza, ale kapsułki podawano przez 12 dni. Wyniki tej analizy są odmienne; w tej grupie badanych to placebo osiągnęło istotną statystycznie przewagę nad FMT. W związku z tym po przeanalizowaniu obu badań OR wyniósł 0,96 (95% CI: 0,54–1,71; $p = 0,78$).

Należy także wziąć pod uwagę, że dotychczas nie ma badań oceniających długoterminowe bezpieczeństwo FMT. W przypadku badań nad zastosowaniem procedury w IBS należy bardzo krytycznie ocenić bilans korzyści i ryzyka. Jest to jednak na razie metoda nowa i nie wiadomo, jakie może mieć skutki w długotrwałej perspektywie. FMT jest być może nieodwracalną ingerencją w mi-

krobiotę i mikrobiom. Nie jesteśmy w stanie przewidzieć skutków takiej modyfikacji mierzonych nawet między pokoleniami. Możliwe związki między przeszczepieniem mikrobioty a infekcjami, chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami wciąż są nieznane, ale z pojedynczych doniesień wynika, że nie są niemożliwe.

W związku z tym na obecnym etapie w IBS, chorobie przewlekłej, ale jednak niedającej postępujących, skracających życie powikłań, powinniśmy zachować wyjątkową ostrożność przy podejmowaniu tego typu eksperymentów.

Ze względu na istotne rozbieżności między wynikami badań i na niepotwierdzony profil bezpieczeństwa na obecnym etapie nie rekomendujemy FMT jako metody leczenia IBS.

6.8. Monitorowanie leczenia i ocena odpowiedzi na leczenie

Zalecenie 18

W monitorowaniu mogą być używane różne, powszechnie dostępne skale oceny skuteczności leczenia IBS, choć zwraca uwagę heterogenność skal w dostępnych badaniach (skale IBS-GAI, IBS-SSS, GSRS, IBS-QOL, FBDSI). Ze względu na obiektywizację uzyskanych danych sugerujemy korzystanie ze skal (będą przytoczone w suplementach). **Zalecenie: słabe, siła dowodów: bardzo niska.**

Głosowanie

A – 42,9%; B – 42,9%; C – 0%; D – 14,3%; E – 0%.

Stopień zgodności: wysoki.

1) Jak silny jest dzisiaj ból?

brak bólu	bardzo silny
..... (wynik) × 1 = _____	

2) Czy kiedykolwiek wcześniej rozpoznano zaburzenia czynnościowe (np. IBS)?

tak = 1

nie = 0

..... (wynik) × 106 = _____

3) Ile razy był(a) Pan(i) u lekarza z powodu objawów IBS w ciągu ostatnich 6 miesięcy?

..... wizyt

..... (wynik) × 11 = _____

Należy dodać sumę uzyskaną z każdego punktu odpowiedzi. Interpretacja: łagodne IBS: < 37 pkt, umiarkowane IBS: 37–110 pkt, ciężkie IBS: > 110 pkt.

Rycina 2. Skala nasilenia objawów czynnościowych zaburzeń przewodu pokarmowego (*Functional Bowel Disorder Severity Index – FBDSI*)

Omówienie

Najtrudniejszą częścią prowadzenia pacjentów z IBS jest monitorowanie skuteczności leczenia. Jak wielokrotnie podkreślano, jest to schorzenie przewlekłe, przebiegające z okresami zaostrzeń i wyciszenia objawów, więc pacjenci wielokrotnie przychodzą na konsultacje, za każdym razem nieco inaczej relacjonując objawy. Przy zastosowaniu subiektywnych skal ocenę skuteczności *de facto* pozostawia się pacjentowi, co może zmienić wynik nawet w połowie przypadków. Z punktu widzenia nadzoru i oceny skuteczności postępowania warto w tej grupie chorych wprowadzić zwalidowane kwestionariusze oceny zmniejszenia lub nasilenia objawów, co pozwala na wyciągnięcie wniosków i ustalenie dalszych zaleceń.

Proponujemy używanie najprostszych, najbardziej rozpowszechnionych, a przede wszystkim ogólnodostępnych kwestionariuszy (ryc. 2 i 3) [245].

O poprawie świadczy zmniejszenie nasilenia objawów o min. 50 pkt w trakcie kolejnej oceny (dokonywana w zależności od zaleceń lekarza, co wynika z prowadzonej terapii).

Proponowany algorytm dotyczący postępowania u pacjentów z rozpoznanym IBS przedstawiono na rycinie 4.

Jak silny jest ból?

0				100
brak bólu	niezbyt silny	całkiem silny	silny	bardzo silny

Jeśli w tej chwili odczuwa Pan(i) ból, to jak silny?

0				100
brak bólu	niezbyt silny	całkiem silny	silny	bardzo silny

Jeśli w tej chwili odczuwa Pan(i) wzdęcie, to jak silne?

0				100
brak wzdęcia	niezbyt silne	całkiem silne	silne	bardzo silne

Jak bardzo zadowolony(-a) jest Pan(i) ze swojego rytmu wypróżnień?

0				100
bardzo	całkiem	niezadowolony	bardzo niezadowolony	

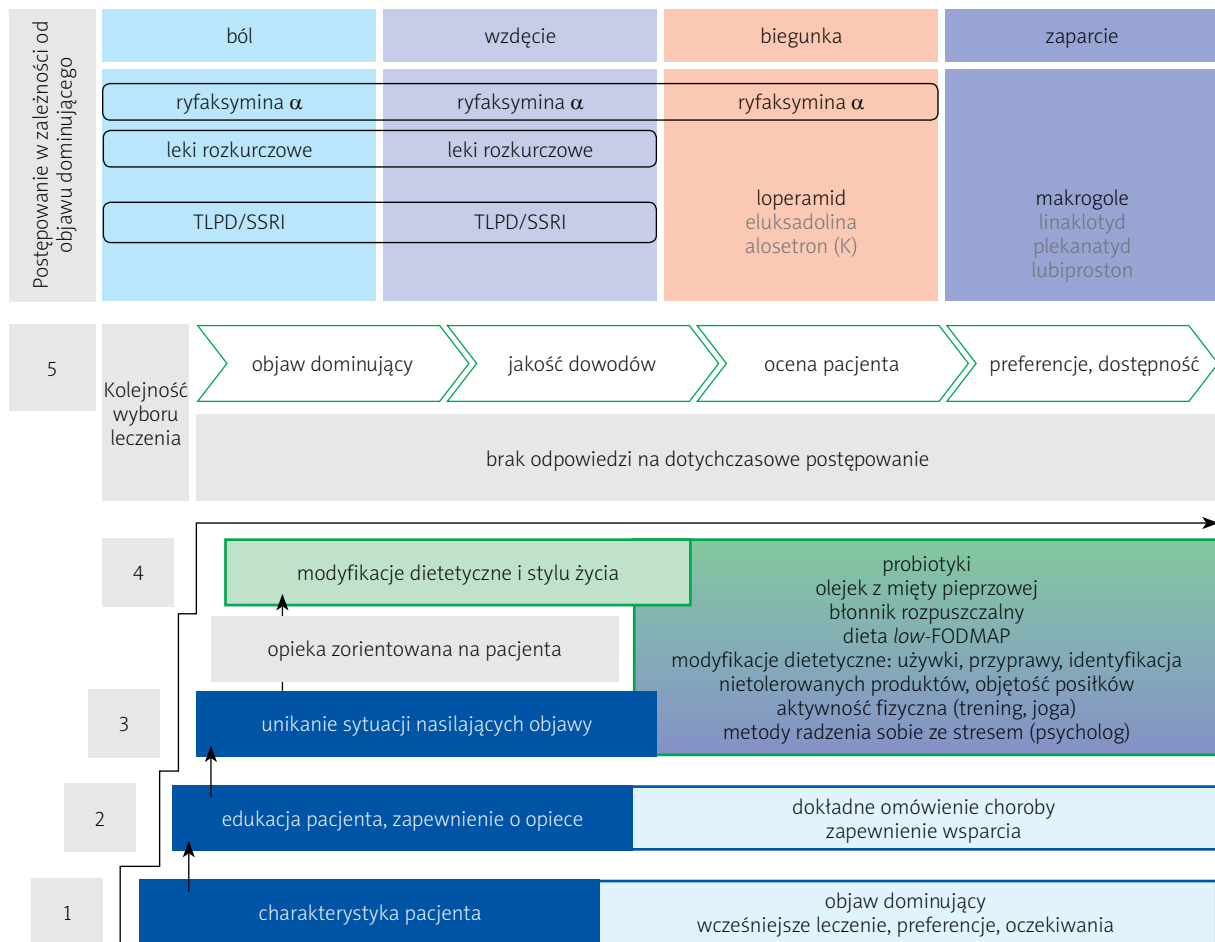
Jak IBS wpływa na Pana(-i) ogólne życie?

0				100
wcale	nie bardzo	całkiem znacznie	całkowicie	

Pacjent wskazuje na skali nasilenie objawu (odpowiedź na pytanie).

Następnie otrzymane wyniki sumuje się. Interpretacja: łagodne IBS: 75–174 pkt, umiarkowane IBS: 175–299 pkt, ciężkie IBS: ≥ 300 pkt.

Rycina 3. Skala nasilenia objawów IBS (*IBS Symptoms Severity Score – IBS-SSS*)



Rycina 4. Proponowany algorytm postępowania u pacjentów z IBS zgodnie ze strategią *step-up* (od najprostszych modyfikacji do postępowania farmakologicznego skojarzonego)

TLPD – trójpiersienkowe leki przeciwdepresyjne, SSRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, leki oznaczone kolorem jasnoszarym – niedostępne w Polsce. Początkowa ocena co 4–8 tygodni, po ustaleniu optymalnego postępowania co 3–6 miesięcy

Piśmiennictwo

- Bartnik W, Chojnacki J, Paradowski L i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Klin* 2009; 1: 9-17.
- Brouwers M, Kho M, Browman G, et al.; the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *CMAJ* 2010; 182: E839-42.
- Guyatt G, Oxman A, Akl A, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the DELPHI method to the use of experts. *Management Science* 1963; 9: 458-67.
- Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 7: 71-80.
- Aziz I, Tornblom H, Palsson O, 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; Doi: 10.1038/s41395-018-0074-z [Epub ahead of print].
- Gwee K, Ghoshal U, Chen M. Irritable bowel syndrome in Asia: pathogenesis, natural history, epidemiology and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 99-110.
- Canon M, Ruiz A, Rondon M, Alvarado J. Prevalence of irritable bowel syndrome and health related quality of life in adults aged 18 to 30 years in a Colombian University: an electronic survey. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 67-75.
- Sperber A, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2017; 66: 1075-82.
- Palsson O, Whitehead W, vanTilburg M, et al. Development and validation of the Rome IV Diagnostic Questionnaire for adults. *Gastroenterology* 2016; 150: 1481-91.
- Palsson O, vanTilburg M, Simren M, et al. Mo1642 population prevalence of Rome IV and Rome III irritable bowel syndrome (IBS) in the United States (US), Canada and the United Kingdom (UK). *Gastroenterology* 2016; 150 Suppl. 1: S739-40.

12. Vork L, Weerts Z, Mujagic J, et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: a comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterol Motil* 2018; Doi: 10.1111/nmo.13189.
13. Saito YA. The role of genetics in IBS. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 45-67.
14. Waehrens R, Zoller B, Sundguist J, et al. A Swedish national adoption study of risk of irritable bowel syndrome (IBS). *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 214: e000156.
15. Gazouli M, Wouters M, Kapu-Pojiskic L, et al. Lessons learned – resolving the enigma of genetic factors in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 77-87.
16. Wouters M, vanWanrooy S, Nguyen A, et al. Psychological comorbidity increases the risk for postinfectious IBS by enhanced susceptibility to develop infectious gastroenteritis. *Gut* 2016; 65: 1279-88.
17. Halvorson H, Schlett C, Riddle M. Postinfectious irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1894-9.
18. Klem F, Wadhwa A, Prokop L, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-54.
19. Wadhwa A, AlNahas M, Dierkhising R, et al. High risk of postinfectious irritable bowel syndrome in patients with *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacol Ther* 2016; 44: 576-82.
20. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-79.
21. Mayer E, Savidge T, Shulman R. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-12.
22. El-Salhy M. Recent developments in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7621-36.
23. Houghton L, Heitkemper M, Crowell M, et al. Age, gender, and women's health and the patient. *Gastroenterology* 2016; 150: 1332-43.
24. Crowell M. Role of serotonin in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1285-93.
25. Ohman L, Isaksson S, Lindmark A, et al. T-cell activation in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1205-12.
26. Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 913-20.
27. Barbara G, Cremon C, De Giorgio R, et al. Mechanisms underlying visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 308-15.
28. 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: G775-85.
29. Simrén M, Barbara G, Flint H, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2013; 62: 159-76.
30. Chen B, Kim J, 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; doi: 10.1007/s00535-018-1476-9.
31. Sachdeva S, Rawat A, Reddy R, Puri A. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) and irritable bowel syndrome: frequency and predictors. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 (suppl. 3): 135-8.
32. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1305-18.
33. Boeckxstaens G, Camilleri M, Sifrim D, et al. Fundamentals of neurogastroenterology: physiology/motility – sensation. *Gastroenterology* 2016; 150: 1292-304.
34. Slattery S, Niaz Q, 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.
35. Tillisch K, Labus J. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407-11.
36. Weaver K, Sherwin L, Walitt B, et al. Neuroimaging the brain-gut axis in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 320-33.
37. Qin H, Cheng C, Tang X, Bian Z. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14126-31.
38. Van Oudenhove L, Levy R, Crowell M, 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: 1355-67.
39. Halmos E, Power V, Shepherd S, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75.
40. 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: 512-9.
41. Mulak A, Paradowski L. Interakcje jelitowo-mózgowe – nowe aspekty patogenetyczne. *Terapia* 2017; 1: 8-12.
42. Biesiekierski J, Peters S, Newnham E, 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: 320-8.
43. Folks D. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 2004; 6: 210-5.
44. Lee C, Doo E, Choi J, et al. 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: 349-62.
45. Lacy B, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407.
46. Wu J, Chan A, Chan Y, et al. The current treatment landscape of irritable bowel syndrome in adults in Hong Kong: consensus statements. *Hong Kong Med J* 2017; 23: 641-7.
47. Vandvik P, Lydersen S, Farup P. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 650-6.

48. Vandvik P, 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: 1195-203.
49. Menees S, Kurlander J, Goel A, et al. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology* 2014; 146: S194.
50. Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013; 17: 1-211.
51. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, et al. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *Unit Eur Gastroenterol J* 2017; 5: 773-88.
52. Song K, Jung H, Kim H, et al. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea, 2017 Revised Edition. *J Neurogastroenterol Motility* 2018; 24: 197-215.
53. Black T, Manolakis C, Di Palma J. "Red flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 153-6.
54. Robertson D, Kaminski M, Bretthauer M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut* 2015; 64: 982-90.
55. Limsui D, Pardi D, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 175-81.
56. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
57. Villoria A, Serra J, Azpiroz F, et al. Physical activity and intestinal gas clearance in patients with bloating. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2552-7.
58. Daley AJ, Grimmett C, Roberts L, et al. The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sports Med* 2008; 29: 778-82.
59. Johannesson E, Simren M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 915-22.
60. Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H, et al. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 600-8.
61. Levy R, Linde J, Feld K, et al. The association of gastrointestinal symptoms with weight, diet and exercise in weight-los program participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 10: 992-6.
62. Sadik R, Bjornson E, Simren 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: 102-8.
63. 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: 1525-30.
64. Aasbrenn M, Hogestol I, Eribe I, et al. Prevalence and predictors of irritable bowel syndrome in patients with morbid obesity: a cross-sectional study. *BMC Obesity* 2017; 4: 1-8.
65. Aasbrenn M, Lydersen S, Farup P. 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.
66. Maleki B, Tartibian B, Mooren F, 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.
67. Zijdenbos I, de Wit N, van der Heijden G, et al. Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21: CD006442.
68. Ford AC, Quigley EM, 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: 1350-65.
69. Laird K, Tanner-Smith E, Russell A, et al. Short-term and long-term efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 937-47.
70. Laird K, Tanner-Smith E, Russell A, et al. Comparative efficacy of psychological therapies for improving mental health and daily functioning in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2017; 51: 142-52.
71. Manheimer E, Wieland L, Cheng K, et al. Acupuncture for irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 835-48.
72. Schnabel L, Buscail C, Sabate J, et al. Association between ultra-processed food consumption and functional gastrointestinal disorders: results from the French NutriNet-Santé Cohort. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1217-28.
73. 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: 1459-64.
74. 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.
75. Buscail C, Sabate J, Bouchoucha M, et al. Association between self-reported vegetarian diet and the irritable bowel syndrome in the French NutriNet cohort. *PLoS One* 2017; 12: e0183039.
76. 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: 1824-32.
77. Bohn L, Storsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 1399-e2.
78. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomized controlled trial. *Gut* 2017; 66: 1241-51.
79. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-8.
80. Staudacher HM, Lomer MCE, Farquharson FM, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bo-

- wel syndrome and probiotic restores Bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2017; 153: 936-47.
81. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: <https://doi.org/10.1111/nmo>.
 82. Krogsgaard LR, Lyngesen M, Bytzer P. Systematic review: quality of trials on the symptomatic effects of the low FODMAP diet for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1506-13.
 83. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 64: 93-100.
 84. Bennet SMP, Bohn L, Storsrud S, et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs. *Gut* 2017; <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313128>.
 85. Shepherd S, Parker F, Muir J, Gibson P. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-71.
 86. Laatikainen R, Koskenpato J, Hongisto S, 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: 460-70.
 87. 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: 4542-54.
 88. 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; 307: 270-2.
 89. Manning AP, Heaton KW, Harvey RF, et al. Wheat fibre and irritable bowel syndrome: a controlled trial. *Lancet* 1977; 310: 417-8.
 90. Ritchie JA, Truelove SC. Treatment of irritable bowel syndrome with lorazepam, hyoscine butylbromide, and ispaghula husk. *BMJ* 1979; 278: 376-8.
 91. Longstreth GF, Fox DD, Youkeles L, et al. Psyllium therapy in the irritable bowel syndrome: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 1981; 95: 53-6.
 92. Arthurs Y, Fielding JF. Double blind trial of ispaghula/poloxamer in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1983; 76: 253.
 93. Nigam P, Kapoor KK, Rastog CK, et al. Different therapeutic regimens in irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 1984; 32: 1041-4.
 94. Kruis W, Weinzierl M, Schussler P, et al. Comparison of the therapeutic effects of wheat bran, mebeverine and placebo in patients with the irritable bowel syndrome. *Digestion* 1986; 34: 196-201.
 95. Lucey MR, Clark ML, Lowndes JO, et al. Is bran efficacious in irritable bowel syndrome? A double blind placebo controlled crossover study. *Gut* 1987; 28: 221-5.
 96. Prior A, Whorwell P. Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. *Gut* 1987; 28: 1510-3.
 97. Jaliha A, Kurian G. Ispaghula therapy in irritable bowel syndrome: improvement in overall well-being is related to reduction in bowel dissatisfaction. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 507-13.
 98. Fowlie S, Eastwood MA, Prescott R. Irritable bowel syndrome: assessment of psychological disturbance and its influence on the response to fibre supplementation. *J Psychosom Res* 1992; 36: 175-80.
 99. Rees G, Davies J, Thompson R, et al. Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome. *J R Soc Health* 2005; 125: 30-4.
 100. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Muris JW, et al. Soluble or insoluble fibre in irritable bowel syndrome in primary care? Randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3154.
 101. Cockerell KM, Watkins AS, Reeves LB, et al. Effects of linseeds on the symptoms of irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 435-43.
 102. Kamiya T, Shikano M, Tanaka M, et al. Therapeutic effects of biobran, modified arabinoxylan rice bran, in improving symptoms of diarrhea predominant or mixed type irritable bowel syndrome: a pilot, randomized controlled study. *Evid Based Complement Altern Med* 2014; 2014: 828137.
 103. 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: 560-71.
 104. 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: 937-46.
 105. Lech Y, Olesen KM, Hey H, et al. Treatment of irritable bowel syndrome with peppermint oil. A double-blind investigation with a placebo. *Ugeskr Laege* 1988; 150: 2388-9.
 106. Liu JH, Chen GH, Yeh HZ, et al. Enteric-coated peppermint-oil capsules in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective, randomized trial. *J Gastroenterol* 1997; 32: 765-8.
 107. Cappello G, Spezzaferro M, Grossi L, et al. Peppermint oil (Mintoil) in the treatment of irritable bowel syndrome: a prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 530-6.
 108. Capanni M, Surrenti E, Biagini M, et al. Efficacy of peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial. *Gazz Med Ital* 2005; 164: 119-26.
 109. Merat S, Khalili S, Mostajabi P, et al. The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1385-90.
 110. Alam M, Roy P, Miah A, et al. Efficacy of Peppermint oil in diarrhea predominant IBS – a double blind randomized placebo-controlled study. *Mymensingh Med J* 2013; 22: 27-30.
 111. Ottillinger B, Storr M, Malfratherer P, Allescher HD. STW 5 (Iberogast®): a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163: 65-72.
 112. Wong B, Camilleri M, Eckert D, et al. Randomized pharmacodynamic and pharmacogenetic trial of dronabinol effects on colon transit in irritable bowel syndrome-diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 358-e169.
 113. Kabir MA, Ishaque SM, Ali MS, et al. Role of *Saccharomyces boulardii* in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J* 2011; 20: 397-401.
 114. Ko SJ, Han G, Kim SK, et al. Effect of Korean herbal medicine combined with a probiotic mixture on diarrhea-dominant ir-

- ritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Altern Med* 2013; 2013: 824605.
115. 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: 1151-7.
 116. 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.
 117. Jafari E, Vahedi H, Merat S, et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med* 2014; 17: 466-70.
 118. Ludidi S, Jonkers DM, Koning CJ, et al. Randomized clinical trial on the effect of a multispecies probiotic on visceroperception in hypersensitive IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 705-14.
 119. Yoon JS, Sohn W, Lee OY, et al. Effect of multispecies probiotics on irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 52-9.
 120. Abbas Z, Yakoob J, Jafri W, et al. Cytokine and clinical response to *Saccharomyces boulardii* therapy in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 630-9.
 121. Lorenzo-Zuniga V, Llop E, Suarez C, et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8709-16.
 122. Pineton de Chambrun G, Neut C, Chau A, et al. A randomized clinical trial of *Saccharomyces cerevisiae* versus placebo in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 119-24.
 123. Wong RK, Yang C, Song GH, et al. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 186-94.
 124. Yoon H, Park YS, Lee DH, et al. Effect of administering a multispecies probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57: 129-34.
 125. Thijssen AY, Clemens CH, Vankerckhoven V, et al. Efficacy of *Lactobacillus casei* Shirota for patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 8-14.
 126. Spiller R, Pelerin F, Cayzele Decherf A, et al. Randomized double blind placebo-controlled trial of *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: improvement in abdominal pain and bloating in those with predominant constipation. *U Eur Gastroenterol J* 2016; 4: 353-62.
 127. Hod K, Sperber AD, Ron Y, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29 <https://doi.org/10.1111/nmo>.
 128. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 153: 448-59.
 129. Lyra A, Hillila M, Huttunen T, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10631-42.
 130. Gade J, Thorn P. Paraghurt for patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 23-6.
 131. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1231-8.
 132. 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: 1143-7.
 133. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 895-904.
 134. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, et al. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 387-94.
 135. Kim HJ, Vazquez Roque MI, Camilleri M, et al. A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL#3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 687-96.
 136. Niv E, Naftali T, Hallak R, et al. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925-31.
 137. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-51.
 138. Kim YG, Moon JT, Lee KM, et al. The effects of probiotics on symptoms of irritable bowel syndrome. *Korean J Gastroenterol* 2006; 47: 413-9.
 139. Simren M, Syrous A, Lindh A, et al. Effects of *Lactobacillus Plantarum* 299V on symptoms and rectal sensitivity in patients with irritable bowel syndrome (IBS) – a randomized double blind controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A600.
 140. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1581-90.
 141. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, et al. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 475-86.
 142. Drouault-Holowacz S, Bieuevet S, Burckel A, et al. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32: 147-52.
 143. Enck P, Zimmerman K, Menke G, et al. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome – a ran-

- domized controlled trial with primary care physicians. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1103-9.
144. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 48-57.
145. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus* -SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2714-8.
146. Zeng J, Li YQ, Zuo XL, et al. Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 994-1002.
147. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 104-14.
148. Enck P, Zimmerman K, Menke G, et al. Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic *E. coli* preparation (DSM17252) compared to placebo. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 209-14.
149. Hong KS, Kang HW, Im JP, et al. Effect of probiotics on symptoms in Korean adults with irritable bowel syndrome. *Gut Liver* 2009; 3: 101-7.
150. Williams EA, Stimpson J, Wang D, et al. Clinical trial: a multi-strain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 97-103.
151. Simren M, Ohman L, Olsson J, et al. Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 218-27.
152. Choi CH, Jo SY, Park HJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of *Saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: Effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 679-83.
153. Guglielmetti S, Mora D, Gschwender M, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life – a double-blind, placebo controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1123-32.
154. Michail S, Kenche H. Gut microbiota is not modified by randomized, double-blind, placebo-controlled trial of VSL#3 in diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2011; 3: 1-7.
155. Ringel-Kulka T, Palsos OS, Maier D, et al. Probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders: a double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 518-25.
156. Sondergaard B, Olsson J, Ohlson K, et al. Effects of probiotic fermented milk on symptoms and intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 663-72.
157. Cha BK, Jung SM, Choi CH, et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 220-7.
158. Cui S, Hu Y. Multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study. *Int J Clin Exp Med* 2012; 5: 238-44.
159. Dapoigny M, Piche T, Ducrotte P, et al. Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 2067-75.
160. Ducrotte P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4012-8.
161. Farup PG, Jacobsen M, Ligaarden SC, et al. Probiotics, symptoms, and gut microbiota: What are the relations? A randomized controlled trial in subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 214102.
162. Kruis W, Chrubasik S, Boehm S, et al. A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 467-74.
163. Begtrup LM, de Muckadell OB, Kjeldsen J, et al. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome – a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1127-35.
164. Roberts LM, McCahon D, Holder R, et al. A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 45.
165. 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: 378-82.
166. Zheng L, Lai Y, Lu W, et al. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multi-center, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1285-92.
167. 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.
168. Schafer VE, Ewe K. The treatment of irritable colon. Efficacy and tolerance of buscopan plus, buscopan, paracetamol and placebo in ambulatory patients with irritable colon. *Fortschr Med* 1990; 108: 488-92.
169. Centonze V, Imbibo BP, Campanozzi F, et al. Oral cimetropium bromide, a new antimuscarinic drug, for long-term treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1262-6.
170. Dobrilla G, Imbibo BP, Piazzi L, et al. Long term treatment of irritable bowel syndrome with cimetropium bromide: a double blind placebo controlled clinical trial. *Gut* 1990; 31: 355-8.
171. Passaretti S, Guslandi M, Imbibo BP, et al. Effects of cimetropium bromide on gastrointestinal transit time in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 267-76.
172. Levy C, Charbonnier A, Cachin M. Pinaverium bromide and functional colonic disease (double-blind study). *Sem Hop Ther* 1977; 53: 372-4.

173. Virat J, Hueber D. Colopathy pain and dicetel. *Prat Med* 1987; 43: 32-4.
174. Fielding JF. Double blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J* 1980; 73: 377-9.
175. Ghidini O, Saponati G, Intrieri L. Single drug treatment for irritable colon: rociverine versus trimebutine maleate. *Curr Ther Res Clin Exp* 1986; 39: 541-8.
176. Moshal MG, Herron M. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res* 1979; 7: 231-4.
177. Glende M, Morselli-Labate AM, Battaglia G, et al. Extended analysis of a double blind, placebo-controlled, 15-week study with otilonium bromide in irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1331-8.
178. Gilvarry J, Kenny A, Fielding JF. The non-effect of pirenzepine in dietary resistant irritable bowel syndrome. *Ir J Med Sci* 1989; 158: 262.
179. 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: 1187-95.
180. Piai G, Mazzacca G. Prifinium bromide in the treatment of the irritable colon syndrome. *Gastroenterology* 1979; 77: 500-2.
181. Page JG, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Bentyl (dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 153-6.
182. Baldi F, Corinaldesi R, Ferrarini F, et al. Clinical and functional evaluation of octilonium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a double-blind controlled trial. *Clin Trials J* 1983; 20: 77-88.
183. Castiglione F, Daniele B, Mazzacca G. Therapeutic strategy for the irritable bowel syndrome. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 53-5.
184. Clave P, Acalovschi M, Triantafyllidis JK, et al. Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 432-42.
185. Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome assessed using IBS-QoL measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverinium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 783-93.
186. Agger JL, Schroder A, Gormsen LK, et al. Imipramine versus placebo for multiple functional somatic syndromes (STreSS-3): a double-blind, randomised study. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 378-88.
187. Myren J, Groth H, Larssen SE, et al. The effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome: a double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 871-5.
188. Vij JC, Jiloha RC, Kumar N, et al. Effect of antidepressant drug (doxepin) on irritable bowel syndrome patients. *Indian J Psychiatry* 1991; 33: 243-6.
189. 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.
190. Kuiken SD, Tytgat GNJ, Boeckxstaens GEE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 219-28.
191. Tabas G, Beaves M, Wang J, et al. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high fiber diet: a double-blind placebo controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 914-20.
192. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, et al. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 678-84.
193. Vahedi H, Merat S, Rashidioon 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: 381-5.
194. 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: 1095-103.
195. 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: 108-15.
196. Abdul-Baki H, El Hajj II, ElZahabi L, et al. A randomized controlled trial of imipramine in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3636-42.
197. Masand PS, Pae CU, Krulwicz S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome. *Psychosomatics* 2009; 50: 78-86.
198. Ladabaum U, Sharabidze A, Levin TR, et al. Citalopram is not effective therapy for nondepressed patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 42-8.
199. Ghadir MR, Habibinejad H, Heidari A, et al. Doxepin is more effective than nortriptyline and placebo for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Tehran Univ Med J* 2011; 69: 352-8.
200. Sharara A, 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: 326-33.
201. Heefner JD, Wilder RM, Wilson ID. Irritable colon and depression. *Psychosomatics* 1978; 19: 540-7.
202. Pimentel M, Park S, Mirocha J, et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 557-63.
203. Lembo A, Ferreira S, Ringel N, et al. Rifaximin for the treatment of diarrhea-associated irritable bowel syndrome: short term treatment leading to long term sustained response. *Gastroenterology* 2008; 134: P-255 (T1390).
204. Pimentel M, Lembo A, Chey W, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 363: 22-32.
205. Lembo A, Pimentel M, Rao S, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-21.

206. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim H, Chey W. The efficacy and safety of rifaximin for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
207. 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: 902-10.
208. Chen B, Kim J, Zhang Y, Du L. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807-18.
209. 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: 1161-8.
210. Acosta A, Camilleri M, Shin A, et al. Effects of rifaximin on transit, permeability, fecal microbiome, and organic acid excretion in irritable bowel syndrome. *Clin Transl Gastroenterol* 2016; 7: e173.
211. Bruzzese E, Pesce M, Sarelli G, Guarino A. Pharmacokinetic drug evaluation of rifaximin for treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018; 14: 753-60.
212. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, et al. Randomized clinical trial: Macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508-15.
213. Awad RA, Camacho S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2010; 12: 1131-8.
214. Bellini M, Usai-Satta P, Bove A, et al. Chronic constipation diagnosis and treatment evaluation: the "CHRO.CO.DI.TE." study. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 11.
215. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1987; 130: 81-4.
216. Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1987; 130: 77-80.
217. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 463-8.
218. Yang Y, Fang JY, Guo X, et al. 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: S741.
219. Johnston JM, Kurtz CB, MacDougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Gastroenterology* 2010; 139: 1877-86.
220. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-12.
221. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-24.
222. 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: 735-45.
223. Miner P, De Luca R, La Portilla M, et al. Plecanatide, a novel urogunaylin analog: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging trial to evaluate efficacy and safety in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C). *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S541.
224. Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome – results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 329-41.
225. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 685-96.
226. 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: 3568-78.
227. Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 544-e205.
228. Chang L, Chey W, 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: 1114-22.
229. Miller DP, Alfredson T, Cook SF, et al. Incidence of colonic ischemia, hospitalized complications of constipation, and bowel surgery in relation to use of alosetron hydrochloride. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1117-22.
230. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1149-59.
231. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, et al. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1035-40.
232. 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: 1733-40.
233. Bardhan KD, Bodemar G, Geldof H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 23-34.
234. Lembo T, Wright RA, Lotronex Investigator T, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2662-70.
235. Chey WD, Chey WY, Heath AT, et al. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2195-203.

236. Chang L, Ameen VZ, Dukes GE, et al. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 115-23.
237. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ, et al. Eluxadoline for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242-53.
238. Dove LS, Lembo A, Randall CW, et al. Eluxadoline benefits patients with irritable bowel syndrome with diarrhea in a phase 2 study. *Gastroenterology* 2013; 145: 329-38.e1.
239. Barbara G, Cremon C, Annese V, et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS. *Gut* 2016; 65: 82-90.
240. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A mechanistic multicentre, parallel group, randomised placebo-controlled trial of mesalazine for the treatment of IBS with diarrhoea (IBS-D). *Gut* 2016; 65: 91-9.
241. Aron J, Lin M, Yu J, et al. Mesalamine granules 1500 mg once daily for 12 weeks provides adequate relief of IBS symptoms in irritable bowel syndrome with diarrhea: results from a phase 2 trial. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: S711-2.
242. Halkjær S, Christensen A, Lo B, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018 Jul 6. pii: gutjnl-2018-316434. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
243. Johnsen P, Hilpüsch F, Cavanagh J, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24.
244. Miller LE. Study design considerations for irritable bowel syndrome clinical trials. *Ann Gastroenterol* 2014; 27: 338-45.

