

**Mateusz Babicki<sup>1</sup>, Agnieszka Mastalerz-Migas<sup>1</sup>, Magdalena Stolarczyk<sup>2</sup>, Dorota Waśko-Czopnik<sup>3</sup>, Adam Wichniak<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>2</sup>Okręgowa Izba Aptekarska w Warszawie

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

<sup>4</sup>III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

# Stanowisko zespołu ekspertów w zakresie diagnostyki i leczenia zespołu jelita nadwrażliwego

## Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) stanowi istotny problem zdrowotny, z którym może się borykać nawet 11% populacji ogólnej. Zdecydowanie częściej dotyka on kobiet oraz osób młodych, zwłaszcza w 3. dekadzie życia. Etiologia choroby nie została w pełni poznana, ale obecnie uważa się, że jedną z przyczyn może być dysregulacja osi mózg–jelito. Ponadto rolę w powstawaniu choroby przypisuje się czynnikom psychogenным, genetycznym oraz nawykom żywieniowym. Podstawą rozpoznania jest obraz kliniczny oraz wykluczenie innych przyczyn organicznych mogących odpowiadać za występowanie objawów klinicznych. Według IV kryteriów rzymskich rozpoznanie ZJN jest możliwe przy stwierdzeniu nawracającego bólu brzucha, występującego co najmniej raz w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące. Ból musi spełniać co najmniej dwa z następujących kryteriów: wiąże się z wypróżnieniem, wiąże się ze zmianą częstości wypróżnień lub wiąże się ze zmianą konsystencji stolca. Zespół jelita nadwrażliwego jest schorzeniem przewlekłym, o charakterze nawrotowym, z różną częstotliwością zaostrzeń i wyciszenia, zależnym od wielu czynników. Dotychczas nie ustalono jednoznacznej etiologii, dlatego nie ma możliwości leczenia przyczynowego, a tym samym skutecznego i trwałego wyleczenia. W tej sytuacji leczenie musi być kompleksowe, obejmować postępowanie nefarmakologiczne polegające na zmianie trybu życia oraz nawyków żywieniowych, a w sytuacji braku odpowiednich efektów – farmakoterapię. Leczenie farmakologiczne powinno być leczeniem objawowym, ukierunkowanym na dominujące dolegliwości i postaci ZJN. Można wykorzystywać leki rozkurczowe, pobudzające perystaltykę jelit, przeciwdepresyjne, ryfaksyminę, leki przeczyszczające, zapierające i przeciwzdęciowe, probiotyki oraz leki roślinne, np. olejek z mięty pieprzowej.

## Słowa kluczowe

zespół jelita nadwrażliwego, mebeweryna

## Wstęp – epidemiologia i etiologia

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN; ang. *irritable bowel syndrome* – IBS) jest schorzeniem przewlekłym, zaliczanym – obok zaparć czynnościowych, biegunki czynnościowej, wzdęć czynnościowych oraz nieokreślonych zaburzeń czynnościowych jelit – do pięciu głównych zaburzeń czynnościowych jelit. Schorzenie to stanowi jedną z częstszych dolegliwości, z którymi zgłaszają się pacjenci do placówek podstawowej opieki zdrowotnej. Według szacunków nawet 11% populacji ogólnej może cierpieć z powodu ZJN. W społeczeństwie polskim jego występowanie szacuje się na 11–13%. Choroba ta zdecydowanie częściej dotyka młodych dorosłych (< 50. roku życia), a szczyt występowania przypada na 3. dekadę życia. Zaobserwowano również, że kobiety chorują na ZJN 2 razy częściej niż mężczyźni [1–3]. Przyczyny ZJN nie zostały w pełni poznane. Obecnie uważa się, że schorzenie to może wynikać z zaburzenia regulacji osi mózg–jelito [4]. Ponadto do ZJN mogą predysponować uwarunkowania genetyczne, a występowanie tej choroby u jednego członka rodziny zwiększa ryzyko jej rozwoju u pozostałych. Wykazano, że zaburzenia mikrobioty jelitowej, np. zespół rozrostu bakteryjnego jelia cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), dysbioza po antybiotykoterapii, również predysponują do rozwoju ZJN, podobnie jak przebyte infekcje przewodu pokarmowego – wirusowej, bakteryjnej lub pasożytniczej. Za potencjalną przyczynę uważa się również aktywację układu odpornościowego oraz zmianę przepuszczalności błony jelitowej w następstwie infekcji, dysbiozy czy sytuacji stresowych. Obecnie bardzo dużą rolę przypisuje się czynnikom psychologicznym, takim jak stres, lęk, traumatyczne przeżycie czy depresja.

Wśród przyczyn ZJN należy również wspomnieć o nawykach żywieniowych. Badania pokazują, że

dieta ubogoresztkowa oraz bogata w łatwo fermentujące krótkołańcuchowe węglowodany może sprzyjać zaostrzeniu objawów choroby.

Należy pamiętać, że ZJN jest zaburzeniem czynnościowym, a więc jego przyczyna nie jest związana z nieprawidłowościami organicznymi [5, 6].

## Diagnostyka i kryteria rozpoznania

Rozpoznanie choroby dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego oraz po wykluczeniu przyczyn organicznych występujących objawów. Według IV kryteriów rzymskich rozpoznanie ZJN jest możliwe przy stwierdzeniu nawracającego bólu brzucha, występującego co najmniej raz w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące. Ból musi spełniać co najmniej dwa z następujących kryteriów:

- wiąże się z wypróżnieniem,
- wiąże się ze zmianą częstości wypróżnień,
- wiąże się ze zmianą konsystencji stolca [7–9].

W zależności od dominującego obrazu klinicznego wyróżnia się cztery typy ZJN:

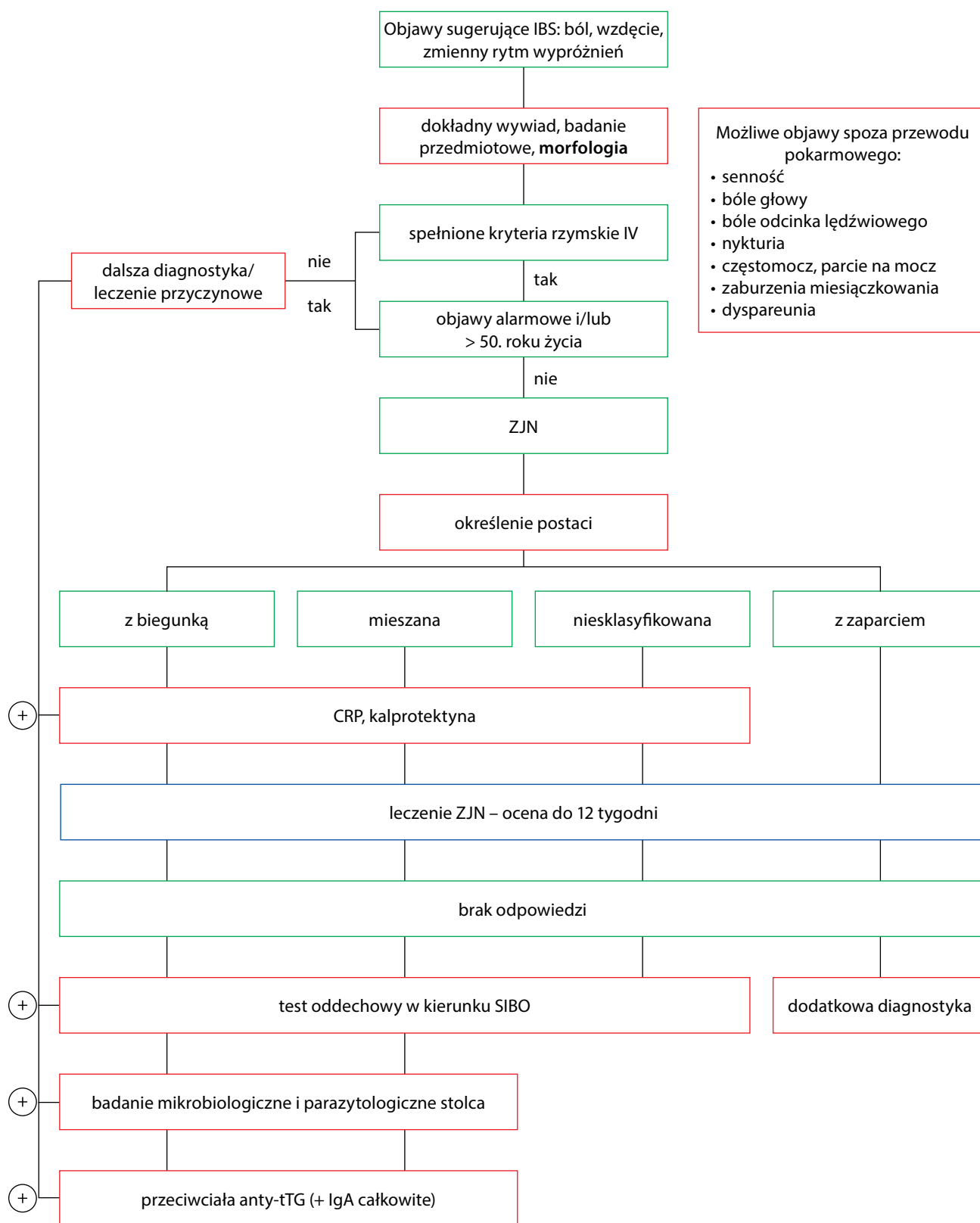
- z zaparciem (ang. *constipation* – IBS-C) – > 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 w *Bristolskiej skali uformowania stolca*, jednocześnie < 25% ma typ 6 i 7,
- z biegunką (ang. *diarrhea* – IBS-D) – > 25% wypróżnień ma uformowanie typu 6 i 7, jednocześnie < 25% ma typ 1 i 2,
- mieszany (ang. *mixed* – IBS-M) – > 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2, ale także 6 i 7,
- niesklasyfikowany (ang. *undefined* – IBS-U) – < 25% wypróżnień ma uformowanie typu 1 i 2 lub 6 i 7 [7–9].

W ocenie uformowania stolca wykorzystywana jest *Bristolska skala uformowania stolca* (tab. 1). Co ważne, oceny dokonuje się jedynie w odniesieniu do stolców nieprawidłowych oraz bez wcześniejszego zażycia środków przeczyszczających lub przeciwbiegunkowych. Ocenie nie podlegają stolce prawidłowe [10].

W procesie diagnostycznym ZJN kluczowe znaczenie ma rzetelnie zebrany wywiad lekarski oraz badanie przedmiotowe. W początkowym etapie diagnostyki zalecane jest również wykonanie morfologii. Po spełnieniu kryteriów rzymskich, jeśli nie ma objawów alarmujących, należy określić typ ZJN. W przypadku typu biegunkowego, mieszanego oraz niesklasyfikowanego należy dodatkowo oznaczyć kalprotektynę w kale oraz CRP we krwi. W zaleceniach amerykańskich dodatkowo sugeruje się oznaczenie poziomu laktoferyny w kale.

**Tabela 1.** Bristolska skala uformowania stolca

Typ	Opis
1	pojedyncze grudki przypominające orzechy, twarde, trudne do wydalenia
2	stolec wydłużony, grudkowaty
3	stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni
4	stolec wydłużony, miękki, gładki i smukły
5	miękkie i gładkie kawałki stolca, łatwe do wydalenia
6	stolec papkowaty, postrzępione, kłaczkowate kawałki
7	stolec wodnisty, bez elementów stałych



**Rycina 1.** Algorytm diagnostyczny zespołu jelita nadwrażliwego

NZJ – zespół jelita nadwrażliwego, CRP – białko C-reaktywne, SIBO – zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego.

Źródło: Pietrzak AP, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A, Lipiński M, Małecka-Panas E, Reguła J, Rydzewska G. Guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Rev* 2018; 13: 167-196. doi: 10.5114/pg.2018.78343.

Ocenę skuteczności wdrożonego leczenia należy wykonać w czasie do 12 tygodni. W przypadku braku skuteczności zalecana jest diagnostyka różnicowa, która obejmuje wykonanie badania serologicz-

nego w kierunku choroby trzewnej – przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej (anty-tTG) IgA oraz IgA całkowite. Jeśli wynik jest pozytywny, dodatkowo wskazana jest gastroscopia z po-

braniem wycinków z dwunastnicy. W zaleceniach amerykańskich diagnostyka różnicowa z celiakią jest zalecana na wczesnym etapie, a nie dopiero po nieskutecznym leczeniu. Wydaje się, że takie podejście jest zasadne, bo umożliwi wcześniejsze wykrycie i leczenie choroby trzewnej. Ponadto zaleca się wykonanie testu oddechowego w kierunku SIBO. Możliwe jest też wykorzystanie w diagnostyce różnicowej testu tolerancji laktozy. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii nie zaleca wykonywania testów parazytologicznych ani badania mikrobiologicznego kału u każdego pacjenta, a jedynie w przypadku występowania objawów alarmowych. Podobnie jest z kolonoskopią. Dokładny schemat postępowania przedstawiono na rycinie 1 [3].

Do schorzeń, z którymi należy różnicować ZJN, zaliczamy:

- celiakię (chorobę trzewną),
- nieswoiste zapalenia jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna),
- nowotwory przewodu pokarmowego,
- choroby pasożytnicze i bakteryjne jelit,
- alergie,
- SIBO,
- chorobę uchyłkową jelit,
- choroby metaboliczne (cukrzyca, nadczynność/niedoczynność tarczycy, nietolerancja laktozy).

### Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ZJN jest zróżnicowany. Najczęstsza dolegliwość to ból brzucha, który może być zlokalizowany w różnych jego częściach, zazwyczaj w podbrzuszu. Może mieć charakter ostry, kurczowy. Ból nie występuje w nocy i nie wybudza ze snu. Mogą mu towarzyszyć wzdęcia, zmiana rytmu wypróżnień, uczucie parcia na stolec i obecność śluzu w stolcu. Do rzadszych objawów należą wymioty, zgaga, uczucie parcia na mocz, nykturia, bóle głowy czy też objawy ogólnoustrojowe, takie jak osłabienie, senność oraz zaburzenia nastroju.

Zmiana rytmów wypróżnień, jak wcześniej wspomniano, determinuje typ choroby. Występująca biegunka zazwyczaj jest wodnista lub półpłynna, rzadko charakteryzuje się zwiększoną objętością. Najczęściej pojawia się po posiłkach, stresie i głównie w godzinach porannych. Jest poprzedzona nagłym parciem na stolec. W przypadku zaparc oprócz zmniejszonej częstości wypróżnień obserwuje się stolec o zwartej, twardej, bryłowatej konsystencji. Defekacja wiąże się ze znacznym wysiłkiem i pozostawia uczucie niepełnego wypróżnienia.

Mimo że wyróżnia się podtypy z dominującymi objawami klinicznymi, często dochodzi do zmian w zakresie dominujących objawów i przenikania się poszczególnych typów ZJN.

Zespół jelita drażliwego ma charakter przewlekły, nawrotowy [3, 9, 11–14].

Należy pamiętać o objawach alarmujących, tzw. czerwonych flagach, które mogą wskazywać na inną przyczynę dolegliwości. Do tych objawów zaliczamy:

- niezamierzoną utratę masy ciała,
- obecność krwi w stolcu,
- objawy występujące nocą, które wybudzają pacjenta,
- towarzyszącą gorączkę,
- nieprawidłowości w badaniu fizykalnym: wodobrzusze, wyczuwalny opór w jamie brzusznej,
- niedokrwistość.

Ponadto należy zachować czujność diagnostyczno-terapeutyczną w przypadku pacjentów > 50. roku życia, z predyspozycjami genetycznymi do nowotworów przewodu pokarmowego oraz chorobami zapalnymi jelit [9, 15].

### Leczenie

Zespół jelita nadwrażliwego jest schorzeniem przewlekłym, o charakterze nawrotowym, z różną częstotliwością zaostrzeń i wyciszenia, zależnym od wielu czynników. Dotychczas nie ustalono jednoznacznej etiologii, dlatego nie ma możliwości leczenia przyczynowego, a tym samym skutecznego i trwałego wyleczenia. W tej sytuacji leczenie musi być kompleksowe, obejmować postępowanie nefarmakologiczne polegające na zmianie trybu życia i nawyków żywieniowych, a w sytuacji braku odpowiednich efektów – farmakoterapię. Niezmiernie ważne jest budowanie dobrych relacji z pacjentem opartych na wzajemnym zaufaniu. Wytlumaczenie charakteru i przebiegu choroby sprzyja zrozumieniu przez pacjenta potencjalnych niepowodzeń w leczeniu oraz potrzeby rozszerzania lub zmiany terapii zależnie od aktualnie dominujących objawów.

### Postępowanie nefarmakologiczne

W ZJN bardzo ważna jest odpowiednio dobrana dieta. W celu złagodzenia dolegliwości zaleca się czasowe wdrożenie diety z małą zawartością fermentujących cukrów prostych i polioli (dieta low-FODMAP). Jej stosowanie przebiega w kilku etapach. Na samym początku należy ograniczyć spożycie produktów bogatych w FODMAP – do 6 tygodni. W przypadku redukcji lub ustąpienia do-

legliwości należy stopniowo włączać produkty bogate w FODMAP, np. jeden produkt dziennie przez 3 dni. Jednocześnie powinno się ściśle monitorować pojawiające się objawy, co pozwoli na określenie, które produkty indukują dolegliwości. Ostatni etap diety polega na ułożeniu indywidualnego planu żywieniowego uwzględniającego potrzeby i możliwości pacjenta [9, 16–18].

W przebiegu leczenia ZJN nie zaleca się stosowania diet eliminacyjnych, w tym bezglutenowej, bezlaktozowej, jeśli nie stwierdzono nietolerancji powyższych składników. Ważnym elementem terapii ZJN jest dieta bogata w błonnik rozpuszczalny, który powoduje zmniejszenie nasilenia dolegliwości. Należy jednak pamiętać, że z drugiej strony stosowanie błonnika nierozpuszczalnego może się przyczynić do pogorszenia objawów klinicznych.

U osób z ZJN zalecana jest regularna, umiarkowana aktywność fizyczna, która może się przyczynić do redukcji objawów klinicznych. Ponadto aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko rozwoju nadwagi lub otyłości, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia objawów klinicznych. Wykazano, że redukcja masy ciała u pacjentów z ZJN poprawiała proces leczniczy [3, 9, 18].

## Psychoterapia

Obok przestrzegania zaleceń dietetycznych, regularnej aktywności fizycznej, stosowania się do zasad zdrowego stylu życia obejmujących m.in. dbanie o właściwy wypoczynek i sen, ważną rolę w leczeniu ZJN odrywają oddziaływania psychologiczne zarówno w formie pojedynczych interwencji, jak i systematycznego leczenia, czyli psychoterapii. Psychoterapia nie jest wskazana u każdego pacjenta z ZJN, należy ją jednak rozważyć w przypadku osób niemających wystarczającego wsparcia społecznego, z niską samooceną, trudnościami w nawiązywaniu lub utrzymywaniu relacji interpersonalnych, z dodatnim wywiadem w kierunku wydarzeń traumatycznych lub zaburzeń psychicznych [19].

W licznych zaleceniach, np. NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), psychoterapia jest wskazywana jako zalecana metoda u pacjentów, u których farmakoterapia nie umożliwiła osiągnięcia istotnej poprawy w ciągu 12 miesięcy oraz nie reagujących na leczenie [20]. Do podstawowych interwencji psychologicznych w ZJN należą wsparcie psychologiczne i psychoedukacja na temat wzajemnych związków pomiędzy ZJN a zdrowiem psychicznym. Kolejne, bardziej złożone oddziaływania obejmują treningi relaksacyjne, treningi

uważności (*mindfulness*), wykorzystanie podręczników dla pacjenta opartych na technikach terapii poznawczo-behawioralnej (*cognitive behavioral therapy* – CBT), które mogą być stosowane również w praktykach lekarzy POZ, oraz CBT [21, 22]. Wielu pacjentów z ZJN ma sceptyczne podejście do psychoterapii, co łatwo zmienić dzięki właściwie poprowadzonej psychoedukacji. Dodanie CBT do leczenia farmakologicznego ZJN, np. mebeweryną, jest skuteczną klinicznie i efektywną ekonomicznie metodą leczenia. Wskaźnik NNT (*number needed to treat*) dla oddziaływań psychoterapeutycznych w ZJN wynosi od 2 do 4 [19, 23].

## Rola farmaceuty

Ważną rolę w opiece nad pacjentami z ZJN odgrywają farmaceuci pracujący w aptekach ogólnodostępnych. To oni są zwykle pierwszymi medykami, z którymi styka się pacjent, to im zgłasza swoje objawy i ich prosi o zarekomendowanie odpowiedniego preparatu oraz postępowania. Często od informacji, jakie pacjent otrzyma od farmaceuty, zależy jego postępowanie i kolejne podejmowane działania, zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne. Dlatego funkcja farmaceuty jest tak ważna w opiece nad chorym z ZJN. Jego działania powinny obejmować:

- przeprowadzanie wstępnego wywiadu z pacjentem,
- ustalenie występujących objawów, ich charakteru oraz stopnia nasilenia,
- wykluczenie bądź potwierdzenie objawów alarmowych, które powinny skłonić do natychmiastowego skierowania pacjenta do lekarza,
- ustalenie dotychczasowego postępowania pacjenta, stosowanych przez niego leków lub innych preparatów i ich skuteczności,
- wstępne zróżnicowanie objawów sugerujących ZJN od innych dolegliwości,
- wydanie leków, suplementów diety lub wyrobów medycznych, które mogą doraźnie pomóc pacjentowi,
- poinformowanie o właściwym stosowaniu leków, suplementów diety lub wyrobów medycznych,
- skierowanie pacjenta do lekarza w celu przeprowadzenia dokładnej diagnostyki i ustalenia właściwego leczenia,
- wydanie leku zleconego przez lekarza wraz z informacją o jego prawidłowym stosowaniu,
- przypomnienie pacjentowi o potrzebie podjęcia działań nefarmakologicznych (redukcja masy

ciała, aktywność fizyczna, dieta low-FODMAP, identyfikacja nietolerowanych produktów, pomoc psychologiczna, wyeliminowanie używek: papierosów i alkoholu).

W realizacji tych zadań pomocna jest obszerna wiedza farmaceuty, a także preparaty (leki, suplementy diety, wyroby medyczne) dostępne w aptece bez recepty, takie jak probiotyki, leki roślinne (np. olejek z mięty pieprzowej, wyciągi roślinne), leki przeciwbiegunkowe, przeczyszczające, rozkurczające.

## Postępowanie farmakologiczne

### Preparaty dostępne bez recepty

#### Probiotyki

Wykazano, że stosowanie wybranych szczepów bakterii probiotycznych o udokumentowanym działaniu może się przyczynić do poprawy jakości życia pacjentów z ZJN. Szczepy te mogą zmniejszać nasilenie bólu, redukować wzdęcia i ilość oddawanych gazów, a także poprawiać samopoczucie pacjenta i jego jakość życia.

Do bakterii probiotycznych o udokumentowanym działaniu należą m.in.:

- *Bifidobacterium infantis* 35624,
- *Lactobacillus plantarum* 299v,
- *Saccharomyces boulardii*,
- mieszanina kilku szczepów, takich jak: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus*.

Zalecając pacjentowi probiotyki, należy zwrócić uwagę na skład jakościowy i ilościowy preparatu. Zaleca się stosowanie szczepów lub mieszanin szczepów bakterii probiotycznych, które zostały przebadane pod kątem skuteczności w ZJN [3, 9, 18].

#### Olejek z mięty pieprzowej

Olejek z mięty pieprzowej jest dostępny w postaci kapsułek. Wykazuje on działanie rozkurczające, przeciwdrobnoustrojowe, przeciwzapalne, przeciwutleniające, immunomodulujące i znieczulające. Badania wskazują, że może być stosowany jako środek rozkurczający u pacjentów z ZJN. Jest bezpieczny, dobrze tolerowany, nie powoduje działań niepożądanych. W związku z tym może być rekomendowany pacjentom uskarżającym się na bóle i skurcze brzucha oraz wzdęcia. Nie należy go jednak stosować u pacjentów, u których występuje zgaga i refluks. Według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2018 r. zalecane jest

stosowanie 180–225 mg olejku z mięty pieprzowej 2 razy na dobę na 30–60 min przed posiłkiem przez 2–12 tygodni [3, 9, 18, 24].

#### Leki roślinne

Preparaty zawierające wyciągi z surowców roślinnych (korzenia arcydzięgla, kwiatu rumianku, owocu kminku, liści melisy, liści mięty, ziela glistnika, korzenia lukrecji, ziela ubiorka gorzkiego) wykazują działanie przeciwskurczowe na mięśnie gładkie układu pokarmowego. Działają prokinetycznie, przeciwutleniająco i przeciwzapalnie, zmniejszają wzdęcia, nadwrażliwość jelit oraz ból. Preparaty te mogą przynosić ulgę w objawach wskazujących na ZJN. Badania i metaanalizy nie dostarczyły jednak wystarczająco silnych dowodów wskazujących na ich znaczną skuteczność w ZJN [9].

#### Leki przeciwbiegunkowe

Lekiem przeciwbiegunkowym rekomendowanym u pacjentów z ZJN jest loperamid. Zmniejsza on nasilenie biegunki, jednak wpływa wyłącznie na częstość oddawania stolców oraz ich konsystencję. Jak wskazują badania, loperamid nie łagodzi bólu brzucha ani innych objawów ZJN [3, 9, 18, 25].

#### Leki przeczyszczające

W ZJN z dominującym zaparciem rekomendowane jest stosowanie makrogoli, które jako związki osmotycznie czynne nie wchłaniają się z przewodu pokarmowego i tym samym zwiększają liczbę wypróżnień oraz zmniejszają zaparcia. Nie wpływają jednak na inne objawy ZJN. Makrogole mogą być stosowane wspomagająco u pacjentów z ZJN z dominującym zaparciem [3, 9, 18].

#### Błonnik rozpuszczalny

Jak wskazują badania, stosowanie diety bogatej w błonnik rozpuszczalny lub preparatów, które go zawierają, zmniejsza objawy ogólne i przynosi poprawę u pacjentów z ZJN. Brakuje jednoznacznych wytycznych co do ilości błonnika, ale zalecenia z 2018 r. wskazują na konieczność stosowania 10–25 g na dobę [9].

#### Leczenie objawowe

Leczenie farmakologiczne jest leczeniem objawowym, uzależnionym od dominujących dolegliwości i postaci ZJN. Stosowane leki można podzielić na kilka grup: leki rozkurczowe, pobudzające perystaltykę jelita, przeciwdepresyjne, ryfaksymina, leki przeczyszczające, zapierające i przeciwwzdęciowe

[3, 9]. W postaci bólowo-zaparciowej proponowane są mebeweryna, trimebutyna, środki antycholinergiczne i drotaweryna, w postaci biegunkowej – mebeweryna, ryfaksymina, loperamid, cholestyramina (aktualnie niedostępna w naszym kraju), przy wzdęciach, często z towarzyszącym SIBO – ryfaksymina, simetikon, dimetikon, a u chorych z niepokojem – anksjolityki, leki przeciwdepresyjne, ale także psychoterapia oraz techniki behawioralne [26].

Zespół jelita nadwrażliwego jest schorzeniem czynnościowym zależnym od nieprawidłowej motoryki jelita grubego, co skutkuje zaburzeniami w postaci zaparć, biegunek czy wzdęć, często z dużym komponentem emocjonalnym. Zaburzona czynność jelita może być uregulowana poprzez zastosowanie leków prokinetycznych i rozkurczowych, które są polecane w każdej postaci ZJN. Należą do nich: mebeweryna, alweryna, trimebutyna, drotaweryna, a doraźnie także hioscyna [26]. Wymienione leki charakteryzuje różny sposób oddziaływania na motorykę okrężnicy. Mebeweryna jest spazmolitykiem muskulotropowym o bezpośrednim i złożonym mechanizmie działania na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego poprzez zmniejszenie przepuszczalności kanałów jonowych (blokada kanałów sodowych i hamowanie wewnątrzkomórkowej kumulacji wapnia) oraz blokadę wychwytu

zwrotnego noradrenaliny, co powoduje miejscowe działanie znieczulające oraz wzrost wchłaniania wody, który jest korzystny u pacjentów z tendencją do luźnych wypróżnień [27]. Alweryna także wykazuje silne działanie spazmolityczne, ale poprzez bezpośrednie oddziaływanie na mięśnie gładkie i pośrednio przez hamowanie układu współczulnego naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego i układu moczowego [28]. Powszechnie stosowana drotaweryna działa spazmolityczne na mięśnie gładkie w następstwie hamowania aktywności fosfodiesterazy typu 4 (PDE4), co prowadzi do ich rozkurczu [29]. Trimebutynę charakteryzuje odmienny mechanizm działania. Jest to syntetyczny agonista obwodowych receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , wykazuje bezpośrednie oddziaływanie na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, reguluje zaburzenia czynności motorycznej bez wpływu na ośrodkowy układ nerwowy. Równoczesne działanie na receptory pobudzające motorykę ( $\mu$  i  $\delta$ ) oraz hamujące ( $\kappa$ ) normalizuje zaburzenia perystaltyki, jednak zależnie od stanu czynnościowego przełyku, żołądka i jelit [30]. Podstawowe cechy omawianych leków zestawiono w tabeli 2.

Różne punkty uchwytu leków wpływają na ich sposób działania i tym samym determinują skuteczność w leczeniu konkretnych objawów ZJN. Mebe-

**Tabela 2.** Dostępne leki prokinetyczne w zależności od sposobu działania (według dostępnych charakterystyk produktów leczniczych)

Lek	Działanie
alweryna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• silne działanie spazmolityczne (bezpośrednie oddziaływanie na mięśnie gładkie i pośrednie przez hamowanie układu współczulnego)</li> <li>• silne działanie na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, przewodu pokarmowego i układu moczowego</li> <li>• modulowanie czynności motorycznej przewodu pokarmowego, niezależnie od stanu czynnościowego przełyku, żołądka i jelit</li> </ul>
mebeweryna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• spazmolityk muskulotropowy (bezpośrednie działanie na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego)</li> <li>• złożony mechanizm działania poprzez: zmniejszenie przepuszczalności kanałów jonowych (blokada kanałów sodowych i hamowanie wewnątrzkomórkowej kumulacji wapnia), blokadę wychwytu zwrotnego noradrenaliny</li> <li>• miejscowe działanie znieczulające oraz zmiana wchłaniania wody</li> </ul>
trimebutyna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• syntetyczny agonista obwodowych receptorów opioidowych <math>\mu</math>, <math>\delta</math> i <math>\kappa</math></li> <li>• bezpośrednie oddziaływanie na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, regulacja zaburzeń czynności motorycznej bez wpływu na ośrodkowy układ nerwowy</li> <li>• dzięki równoczesnemu działaniu na receptory pobudzające motorykę (<math>\mu</math> i <math>\delta</math>) oraz hamujące (<math>\kappa</math>) normalizuje zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, w zależności od stanu czynnościowego przełyku, żołądka i jelit</li> </ul>
drotaweryna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pochodna izochinoliny o działaniu spazmolitycznym na mięśnie gładkie w następstwie hamowania aktywności fosfodiesterazy typu 4 (PDE4)</li> <li>• skuteczna w leczeniu skurczów mięśni gładkich zarówno pochodzenia nerwowego, jak i mięśniowego</li> <li>• niezależnie od rodzaju unerwienia autonomicznego działa na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, układu moczowo-płciowego i układu krążenia</li> </ul>

werynę cechuje działanie rozkurczowe z cechami zwrotnego wchłaniania wody i miejscowe działanie znieczulające śluzówkę, jednak u części chorych może to sprzyjać zaparciom. Alweryna wykazuje silne działanie rozkurczowe bez cech zwrotnego wchłaniania wody, dlatego nie zwiększa tendencji do zaparć, ale jest pozbawiona działania znieczulającego na błonę śluzową, którym cechuje się mebeweryna. W razie potrzeby alweryna może być stosowana doraźnie wraz z innymi lekami ze względu na inny punkt uchwytu (np. z trimebutyną, mebeweryną). Wydawałoby się, że idealnym połączeniem w leczeniu objawów ZJN jest skojarzenie alweryny z działającym przeciwwzdęciowo simetikonem, jednak powoduje ono wolniejsze wchłanianie alweryny z przewodu pokarmowego i tym samym słabszy efekt końcowy. Trimebutyna ma podwójny mechanizm działania – zarówno pobudzający, jak i hamujący perystaltykę. Sprawdza się u chorych z zaparciami oraz z tendencją do nadmiernego skurczu jelita, ale cechuje ją również największa ilość działań niepożądanych i interakcji lekowych. Drotaweryna jest wskazana w łagodzeniu skurczu mięśni gładkich, jednak działa wspomagająco, a nie leczniczo. W przeciwieństwie do pozostałych leków nie jest zalecana w terapii ciągłej, tylko doraźnie, także jako terapia dodana do leków omówionych wcześniej [18, 31–36].

Ryfaksymina jest eubiotykiem regulującym skład mikroflory jelitowej w mechanizmie bezpośrednim (przeciwbakteryjnie) i poprzez jej modulację, co w aspekcie funkcjonowania osi mózgowo-jelitowej może stanowić ważny element terapii. Nie zaburza ogólnego składu flory bakteryjnej, a jedynie wpływa na szkodliwe bakterie (*Clostridium*, *Peptostreptococcaceae* i *Escherichia*). Działa przeciwzapalnie przez receptor pregnanu X, immunomodulująco (stymulacja cytokin przeciwzapalnych, hamowanie cytokin prozapalnych), zmniejsza patologiczną przepuszczalność enterocytów i przywraca szczelność bariery jelitowej, co odgrywa istotną rolę w leczeniu objawów ZJN, zwłaszcza przy współistniejącym SIBO [37]. Przewagą ryfaksyminy nad innymi antybiotykami jest jej miejscowe działanie w przewodzie pokarmowym (nie wchłania się, działa wyłącznie w miejscu docelowym), jednak w ostatnim czasie pojawiają się doniesienia o braku skuteczności ryfaksyminy w terapii cyklicznej, co wiąże się mimo wszystko z nabywaniem oporności przez bakterie i dalszymi konsekwencjami [38–40].

Pomimo dostępności wielu leków nadal mamy trudności ze skutecznym leczeniem ZJN. Zmieniające

się spektrum dolegliwości u pacjentów utrudnia efektywne postępowanie, dlatego zalecana jest jego korekta na podstawie aktualnie dominującego objawu (np. zaparcie, biegunka, wzdęcia brzucha). Silny komponent emocjonalny i psychiczny choroby powoduje, że częste są reakcje skurczowe, dlatego w ostatnim czasie kładzie się duży nacisk na leczenie rozkurczowe. W 2022 r. ukazał się przegląd systematyczny polskich autorów, którzy oceniali skuteczność mebeweryny jako leku spazmolitycznego w ZJN. We wnioskach stwierdzono, że mebeweryna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w szerokiej grupie pacjentów cierpiących na ból brzucha, dyskomfort, rozpierania, nieprawidłowy rytm wypróżnień i biegunkę, którzy nie spełniają w całości kryteriów IV rzymskich rozpoznania ZJN [34]. Wcześniejsze przeglądy systematyczne dotyczące skuteczności i tolerancji mebeweryny w leczeniu ZJN potwierdzają korzystne działanie leku i dobrą tolerancję przy zachowaniu *compliance* w przypadku dawkowania dwa razy dziennie [33]. Wytyczne *United European Gastroenterology* i *European Society for Neurogastroenterology and Motility* w odniesieniu do czynnościowych chorób jelita grubego stwierdzają, że leki spazmolityczne mogą zmniejszać ból brzucha poprzez redukcję skurczu mięśni gładkich przy dobrej tolerancji i niewielkich działaniach niepożądanych [18]. Należy podkreślić, że leczenie farmakologiczne zawsze powinno być prowadzone równoległe z niefarmakologicznym, a w przypadkach szczególnie opornych na terapię warto rozważyć konsultację psychiatryczną lub wdrożenie leków przeciwdepresyjnych i anksjolitycznych.

Trudno jest ustalić schematy leczenia w poszczególnych postaciach choroby, zwłaszcza że bardzo często objawy zmieniają się z czasem i pacjent z postaci biegunkowej może przejść w zaparciową czy niezdefiniowaną. Z uwagi jednak na fakt, że w leczeniu kierujemy się objawem dominującym w chwili obecnej, możliwa jest próba usystematyzowania propozycji zastosowania dostępnych leków w odpowiednich typach ZJN [26].

Przyczyny postaci zaparciowej mogą być dwojakie: albo nadmierny skurcz jelita blokujący perystaltykę – wtedy należałoby zastosować lek spazmolityczny (np. mebeweryna, alweryna, doraźnie drotaweryna lub hioscyna), albo odwrotnie, osłabiona perystaltyka, atonia jelit – w tym przypadku może się sprawdzić trimebutyna ze względu na swój dwojaki mechanizm działania (pobudzający i rozkurczowy), do której doraźnie można dodać leki rozkurczowe,



takie jak alweryna, drotaweryna, hioscyna. Postać biegunkowa związana z przyspieszonym pasażem jelitowym wymaga zazwyczaj wyciszenia perystaltyki, jej rozluźnienia i spowolnienia, a także zmniejszenia ilości treści płynnej, dlatego w tym przypadku skuteczna może być mebeweryna (dodatkowa cecha wchłaniania zwrotnego wody ze światła jelita poza rozluźnieniem mięśniówki gładkiej), którą można łączyć w razie potrzeby z pozostałymi lekami. W takiej sytuacji trimebutyna pomimo swojego podwójnego mechanizmu działania (pobudzającego i hamującego) może zwiększyć częstość wypróżnień i spowodować dodatkowe nasilenie dolegliwości, dlatego jej zastosowanie wymaga indywidualnej decyzji opartej na objawach klinicznych. Postać mieszana ZJN jest wynikiem całkowicie zaburzonej pracy jelita i nakładania się różnych nieprawidłowości, dlatego w terapii należy się kierować obrazem klinicznym, a wszystkie leki mogą być stosowane zamiennie w zależności od przyczyny, zarówno w postaci biegunkowej, jak i zaparciowej. Podobna jest sytuacja chorych z postacią niezdefiniowaną, u których dynamika zmian jest dość duża i skutkuje częstymi wizytami chorego w gabinecie lekarskim z różnymi dolegliwościami. W tabeli 3 zestawiono przykładowe propozycje postępowania w zależności od typu ZJN i mechanizmu działania leków, co może być wskazówką praktyczną przy próbie doboru terapii indywidualnej.

#### Leki przeciwdepresyjne i rola psychiatry w leczeniu ZJN

Każdy pacjent ze schorzeniami przewlekłymi powinien być oceniany pod kątem występowania zaburzeń zdrowia psychicznego. Do badań przesiewowych zalecane są kwestionariusz zdrowia pacjenta

PHQ-2 do oceny objawów depresji i kwestionariusz GAD-2 do oceny objawów zaburzeń lękowych [41, 42]. Takie postępowanie jest wskazane w celu ustalenia, czy zgłaszane przez pacjenta objawy nie mają charakteru psychosomatycznego i nie stanowią „maski wegetatywnej” depresji lub zaburzeń lękowych. Z drugiej strony taka ocena jest celowa, ponieważ objawy lękowe występują średnio u 39%, a objawy depresyjne u 28% pacjentów z ZJN [43]. Nie tylko nasilają one objawy ZJN, lecz także powodują dodatkowe cierpienie oraz pogorszenie jakości życia.

W przypadku występowania objawów depresyjnych lub lękowych o nasileniu łagodnym metodą leczenia z wyboru jest psychoterapia. W leczeniu epizodów depresyjnych lub zaburzeń lękowych o nasileniu umiarkowanym i ciężkim dodatkowo wskazane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych. Podstawową grupą leków wykorzystywaną w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych są inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI), czyli citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna i sertralina. Niestety leki z tej grupy mogą być źle tolerowane przez chorych z ZJN, ponieważ poprzez aktywizację receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub> u części pacjentów powodują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego [44]. W takiej sytuacji wskazane jest zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z innych grup, o mniejszym wpływie na układ serotonergiczny, np. inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (duloksetyna i wenlafaksyna), inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (bupropion), inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (reboksetyna) oraz przeważnie naj-

**Tabela 3.** Propozycje zastosowania leków w zależności od typu zespołu jelita nadwrażliwego (ZJN)

Typ ZJN	Kierunek działania	Proponowane leki
z zaparciem (IBS-C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozluźnić, rozkurczyć jelita, jeśli przyczyną jest skurcz blokujący perystaltykę</li> <li>pobudzić, jeśli przyczyną jest atonia (słaba praca jelit, słaba perystaltyka)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mebeweryna + alweryna, drotaweryna, hioscyna doraźnie</li> <li>trimebutyna + alweryna, drotaweryna, hioscyna doraźnie</li> </ul>
z biegunką (IBS-D)	wyciszyć, rozluźnić, spowolnić pobudzoną perystaltykę	mebeweryna, alweryna, w mniejszym stopniu trimebutyna (ma też działanie pobudzające na jelito, więc może nasilić objawy)
mieszany (IBS-M)	wszystkie wymienione mechanizmy	zależnie od obrazu klinicznego: mebeweryna, alweryna, trimebutyna, mogą być stosowane zamiennie (w zależności od przyczyny jak w IBS-C lub jak w IBS-D)
niesklasyfikowany (IBS-U)	zmienna przyczyna, więc różne mechanizmy	każdy lek ma zastosowanie

lepiej tolerowanych przez pacjentów z ZJN leków o działaniu receptorowym (agomelatyna, mianseryna, mirtazapina, trazodon, wortioksetyna). Ta ostatnia grupa leków jest wskazana także u chorych z ZJN współwystępującym z bezsennością. Dla części pacjentów źle tolerujących leki przeciwdepresyjne korzystne jest przyjmowanie niektórych leków przeciwpsychotycznych w niskich dawkach, np. sulpirydu. W doborze leczenia farmakologicznego dla pacjentów źle tolerujących SSRI pomocna jest konsultacja lekarza psychiatry. W celu przekonania pacjenta do takiej konsultacji warto wskazać, że w przypadku trudnych do leczenia chorób somatycznych – zarówno schorzeń przewodu pokarmowego, jak i np. zespołów bólowych – pomocne jest dołączenie leku przeciwdepresyjnego. I to właśnie w celu wprowadzenia takiego leczenia lekarz POZ chce skorzystać z konsultacji psychiatry.

### Podsumowanie

W procesie diagnostyczno-terapeutycznym ZJN nieocenioną rolę odgrywa lekarz POZ, którego zadaniem jest nie tylko postawienie trafnej diagnozy, lecz także inicjacja leczenia oraz edukacja pacjenta. Niestety w codziennej praktyce lekarze POZ mogą napotkać liczne trudności. Po pierwsze – brak charakterystycznych objawów choroby i ich bagatelizowanie przez pacjentów, co utrudnia wczesne rozpoznanie. Po drugie – brak specyficznych testów do diagnostyki oraz fakt, że koszyk badań POZ nie obejmuje badań zalecanych w diagnostyce różnicowej, takich jak poziom kalprotektyny, laktoferyny w kale, testy oddechowe czy wreszcie poziom IgA całkowitego oraz przeciwciał anty-tTG. Po trzecie – podejście pacjentów do terapii, niechęć do zmian nawyków żywieniowych oraz regularnej aktywności fizycznej oraz uprzedzenie do psychoterapii i stosowania leków przeciwdepresyjnych w schorzeniach jelit. I wreszcie problem samoleczenia pacjentów, którzy nierzadko stosują leczenie niezgodne z zaleceniami oraz sięgają po medycynę niekonwencjonalną.

Podsumowując – ZJN stanowi olbrzymi problem zdrowotny na całym świecie, zwłaszcza wśród młodych dorosłych. Podstawę diagnostyki stanowi wywiad lekarski oraz badanie fizykalne, a rozpoznanie jest ustalane na podstawie obrazu klinicznego i wykluczenia zaburzeń organicznych. W większości przypadków pacjent z ZJN może być bezpiecznie i skutecznie leczony w gabinecie lekarza POZ przy ewentualnym wsparciu lekarzy innych specjalności: gastroenterologii, psychiatrii, a w po-

czątkowym etapie farmaceuty. Podstawę leczenia stanowi postępowanie nefarmakologiczne, w tym dieta, aktywność fizyczna oraz psychoterapia w razie wskazań. Farmakoterapia powinna być leczeniem objawowym ukierunkowanym na dominujące dolegliwości i postaci ZJN. Można wykorzystać leki rozkurczowe, pobudzające perystaltykę jelita, przeciwdepresyjne, ryfaksyminę, leki przeczyszczające, zapierające i przeciwwzdęciowe, probiotyki oraz leki roślinne, np. olejek z mięty pieprzowej.

### Piśmiennictwo

1. Stachowska E, Maciejewska D, Ryterska K i wsp. Abdominal pain and disturbed bowel movements are frequent among young people. A population based study in young participants of the Woodstock Rock Festival in Poland. *J Gastrointest Liver Dis* 2018; 27: 379-383.
2. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 71-80.
3. Adrych K. Zespół jelita drażliwego w świetle najnowszych wytycznych. *Varia Medica* 2019; 3: 89-95.
4. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C i wsp. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies. *Adv Ther* 2018; 35: 289.
5. Oświęcimska J, Szymłak A, Roczniak W i wsp. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17-30.
6. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A i wsp. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 554.
7. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23: 151-163.
8. Hellström PM, Benno P. The Rome IV: Irritable bowel syndrome – a functional disorder. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 40-41: 101634.
9. Anna Pietrzak P, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Guidelines on the Management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Rev* 2018; 13: 167-196.
10. Blake MR, Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 693-703.
11. Irritable Bowel Syndrome (IBS) – Symptoms – NHS. <https://www.nhs.uk/conditions/irritable-bowel-syndrome-ibs/symptoms>. Dostęp: 30.06.2023.
12. Hadjivasilis A, Tsioutis C, Michalinos A i wsp. New insights into irritable bowel syndrome: from pathophysiology to treatment. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 554-564.
13. Masuy I, Pannemans J, Tack J. Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2020; 66: 136-150.
14. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M i wsp. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020; 396: 1675-1688.
15. Black TP, Manolakis CS, Di Palma JA. "Red flag" evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 153-156.
16. Bellini M, Tonarelli S, Nagy AG i wsp. Low FODMAP diet: evidence, doubts, and hopes. *Nutrients* 2020; 12: 148.
17. Liu J, Chey WD, Haller E i wsp. Low-FODMAP diet for irritable bowel syndrome: what we know and what we have yet to learn. *Annu Rev Med* 2020; 71: 303-314.

18. Savarino E, Zingone F, Barberio B i wsp. Functional bowel disorders with diarrhoea: clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United Eur Gastroenterol J* 2022; 10: 556-584.
19. Hetterich L, Stengel A. Psychotherapeutic interventions in irritable bowel syndrome. *Front Psychiatry* 2020; 11: 286.
20. Dalrymple J, Bullock I. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 336: 556-558.
21. Moss-Morris R, McAlpine L, Didsbury LP i wsp. A Randomized controlled trial of a cognitive behavioural therapy-based self-management intervention for irritable bowel syndrome in primary care. *Psychol Med* 2010; 40: 85-94.
22. Kinsinger SW. Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights. *Psychol Res Behav Manag* 2017; 10: 231-237.
23. McCrone P, Knapp M, Kennedy T i wsp. Cost-effectiveness of cognitive behaviour therapy in addition to mebeverine for irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 255-263.
24. Alammari N, Wang L, Saberi B i wsp. The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC Complement Altern Med* 2019; 19: 21.
25. Li X, Li B, Zhang J i wsp. Efficacy of opioid receptor modulators in patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e24361.
26. Camilleri M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: a review. *JAMA* 2021; 325: 865-877.
27. Charakterystyka produktu leczniczego. Duspatalin.
28. Charakterystyka produktu leczniczego. Alveryna. 2014.
29. Charakterystyka produktu leczniczego. Drotaverini hydrochloridum.
30. Charakterystyka produktu leczniczego. Trimebutyna. 2017.
31. Xue XC, Qi XX, Wan XY. Randomized controlled study of efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in patients with irritable bowel syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e9235.
32. Rai R, Nijhawan S. Comparative evaluation of efficacy and safety of drotaverine versus mebeverine in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind controlled study. *Saudi J Gastroenterol* 2021; 27: 136-143.
33. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 547-553.
34. Daniluk J, Malecka-Wojcieszko E, Skrzydło-Radomska B i wsp. The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome – a systematic review. *J Clin Med* 2022; 11: 1044.
35. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA i wsp. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex* 2012; 77: 82-90.
36. Salvioli B, Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2019; 65: 229-238.
37. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol* 2020; 13: 1756284819897531.
38. Lewis PO, Khan I, Patel P. Rifampin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in a patient on chronic rifaximin. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 617-618.
39. Valentin T, Leitner E, Rohn A i wsp. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant *Staphylococci*. *J Infect* 2011; 62: 34-38.
40. Reigadas E, Muñoz-Pacheco P, Vázquez-Cuesta S i wsp. Rifaximin-resistant *Clostridium difficile* strains isolated from symptomatic patients. *Anaerobe* 2017; 48: 269-272.
41. Kujanpää T, Ylisaukko-Oja T, Jokelainen J i wsp. Prevalence of anxiety disorders among Finnish primary care high utilizers and validation of Finnish translation of GAD-7 and GAD-2 screening tools. *Scand J Prim Health Care* 2014; 32: 78.
42. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003; 41: 1284-1292.
43. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Zamani V. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 132-143.
44. Oliva V, Lippi M, Paci R i wsp. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 109: 110266.

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Mateusz Babicki  
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Syrokomli 1  
51-141 Wrocław  
e-mail: ma.babicki@gmail.com