

Zespół jelita nadwrażliwego

Elizabeth J. Videlock i Lin Chang

Center for Neurobiology of Stress, Division of Digestive Diseases, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA

Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego (zjn) jest częstym przewlekłym schorzeniem gastroenterologicznym. Diagnoza opiera się na występowaniu przewlekłego lub nawracającego bólu brzucha, związanego ze zmianą rytmu wypróżnień; należy jednak pamiętać, że zjn jest schorzeniem heterogennym, mogącym u różnych osób dawać różne objawy. Zespół jelita nadwrażliwego może być czasem bardzo trudny do leczenia, jednak zasadniczym celem terapii powinno być uzyskanie jak najwyższej satysfakcji pacjenta, a co za tym idzie poprawy jakości życia (QOL) przy w miarę możliwości jak najmniejszych kosztach. Takie są najczęstsze korzyści postępu naszej wiedzy w zakresie obrazu klinicznego, patofizjologii i leczenia zjn. W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualne teorie dotyczące patofizjologii oraz epidemiologii, objawów klinicznych, chorób współwystępujących oraz obecne wytyczne dotyczące leczenia tego zespołu. Główny nacisk położony jest na znaczenie aspektów psychospołecznych w opiece nad pacjentem z zjn.

Opis przypadku

28-letnia kobieta skierowana do gastroenterologa przez lekarza pierwszego kontaktu celem diagnostyki i leczenia utrzymujących się od roku bólów brzucha i zaparcie stolca. Pacjentka zgłasza występowanie okresowych bólów brzucha i wzdęć, związanych z uczuciem parcia na stolec. Jako zaparcie rozumie ona oddawanie twardego, zapieczonego stolca, trudności w jego ewakuacji oraz towarzyszące temu uczucie niepełnego wypróżnienia. Do wypróżnienia dochodzi co 1–2 dni. Bóle brzucha i wzdęcia ustępują po wypróżnieniu. Podobne objawy zdarzały się już od czasów nauki w college'u, związane były ze stresem, lecz miały zdecydowanie mniejsze nasilenie i pacjentka nigdy nie szukała z tego powodu pomocy lekarskiej. W chwili obecnej objawy te, a szczególnie bóle brzucha i wzdęcia, powodują, że trudno jej skoncentrować się na pracy, co prowadzi do absencji w pracy 1–2 dni w miesiącu. Często zaburza to także jej sen, głównie gdy objawy się nasilają, co jest przyczyną uczucia zmęczenia w ciągu dnia. Pacjentka stara się przyjmować więcej płynów oraz różnych środków przeczyszczających i preparatów błonnikowych. Chociaż preparaty te pomagają w wypróżnieniach, jednak pacjentka niechętnie je przyjmuje. Uczucie dyskomfortu i naglącego wypróżnienia powodowane przez środki przeczyszczające są bardzo kłopotliwe, pacjentka wciąż odczuwa bóle brzucha i wzdęcia, które czasami nasilają się po lekach. Neguje utratę masy ciała, domieszkę krwi w stolcu, rodzinne obciążenie rakiem jelita grubego. Coroczne badania ginekologiczne, bez odchyłań od stanu prawidłowego. Badanie fizykalne prawidłowe, poza nieznacznie rozdętą dolną częścią brzucha, tkliwą palpacyjnie, bez objawów otrzewnowych.

Badanie *per rectum* w granicach normy, poza paradoksalnym skurczem mięśni dna miednicy podczas wykonywania polecenia parcia. Diagnozę zespołu jelita nadwrażliwego z zaparciem omówiono z pacjentką. Pacjentka otrzymała odpowiednie materiały edukacyjne. Po kilku regularnych wizytach u swojego lekarza prowadzącego nastąpiła poprawa. Związane to było z unikiem wielu niekorzystnych czynników pokarmowych oraz z włączeniem lubiprostonu. Chociaż ból brzucha, wzdęcia i uczucie niepełnego wypróżnienia zmniejszyły się, pacjentkę wciąż niepokoją te objawy. Zalecono więc niewielką dawkę trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz probiotyki.

Definicja i epidemiologia

Zespół jelita nadwrażliwego (zjn) jest czynnościowym zaburzeniem przewodu pokarmowego, charakteryzującym się bólem brzucha, związanym ze zmianą konsystencji stolca i/lub rytmu wypróżnień. Zespół jelita nadwrażliwego jest często rozpoznawany zarówno przez lekarzy pierwszego kontaktu, jak i przez specjalistów. Szeroko występuje na świecie, szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych dotyczy 7–15% populacji. Generuje on roczne koszty diagnostyki i leczenia zarówno bezpośrednie, jak i pośrednie – odpowiednio 1,35 miliarda oraz przynajmniej 200 milionów dolarów.

Patofizjologia

Wiedza na temat patogenezy zespołu jelita nadwrażliwego pogłębiła się w ostatnich latach, jednak wciąż nie jest kompletna. Nie budzi wątpliwości, że objawy zjn są wynikiem dysregulacji „osi mózg–jelito”, co manifestuje się zaburzeniami czucia trzewnego. Nie ma jednoznacznego konsensusu, co leży u podstaw etiologii tej dysregulacji, zaburzenie to bowiem może być spowodowane przez kombinację wielu czynników. Udowodniono, że rodzaj objawów zjn może wynikać z różnych czynników etiologicznych w obrębie odpowiednich podgrup pacjentów. Na rycinie 60.1 zilustrowano podatność na czynniki wyzwalające oraz mechanizmy patofizjologiczne w obrębie „osi mózg–jelito”, mogące mieć wpływ na pojawianie się oraz zaostrzenie objawów zjn. Z tego powodu zjn jest wieloskładnikowym zaburzeniem ze złożoną patofizjolo-

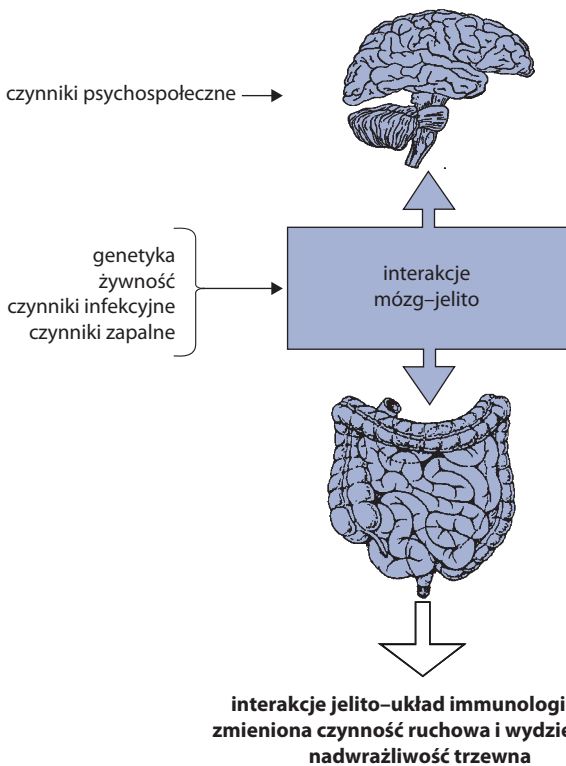
gią. Niestety, aktualnie wciąż brak jest biomarkerów, które spełniłyby w sposób pewny funkcje diagnostyczne zjn lub znalazłyby zastosowanie w monitorowaniu postępów terapii.

Objawy kliniczne

Objawy ze strony przewodu pokarmowego

Kluczowym objawem zespołu jelita nadwrażliwego jest przewlekły lub nawracający ból i/lub dyskomfort w jamie brzusznej związany ze zmianą rytmu wypróżnień. Kryteria Rzymskie III stosowane w diagnostyce zjn opublikowane zostały w 2006 roku. Są one wymienione w tabeli 60.1 wraz z objawami dodatkowymi, zwykle spotykanymi u pacjentów z zjn, choć nie zostały one włączone w kryteria diagnostyczne [2]. Zespół jelita nadwrażliwego jest

podatność na czynniki wyzwalające



mechanizmy patofizjologiczne zespołu jelita nadwrażliwego

rola OUN

- zmieniona modulacja bodźców sensorycznych
- spadek aktywacji szlaku inhibitorów bólowych

oś mózg–jelito

- zaburzenia regulacji autonomicznej
- zmieniona oś CRF-HPA

czynniki jelitowe

- wydzielanie serotoniny (*signaling*)
- interakcje flora bakteryjna–śluzówka jelita
- reaktywność immunologiczna
- czynniki wydzielnicze

Ryc. 60.1 Oba –„mózgowe” oraz „jelitowe” mechanizmy oraz ich interakcje mają znaczenie w zespole jelita nadwrażliwego. Pacjenci z tym zespołem wykazują nadmierną odpowiedź na te czynniki, manifestującą się zmienioną modulacją czynnościową i sekrecyjną oraz wzmożoną wrażliwością trzewną. OUN – ośrodkowy układ nerwowy; CRF – hormon uwalniający kortykotropinę; HPA – podwzgórze–przysadka–nadnercza,

Tabela 60.1 Oparte na objawach klinicznych Kryteria Rzymskie III stosowane w diagnostyce zespołu jelita nadwrażliwego

Kryteria te powinny być spełnione przez ostatnie 3 miesiące przed wystąpieniem objawów, co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem:

- Nawracający ból brzucha lub dyskomfort* przez co najmniej 3 dni w miesiącu przez 3 ostatnie miesiące związany z 2 lub więcej poniższymi cechami:
 - zmniejszał się po defekacji
 - jego początek wiązał się ze zmianą częstości wypróżnień
 - jego początek wiązał się ze zmianą konsystencji stolców

Objawy dodatkowe (nie-diagnostyczne):

- zaburzenia częstości stolca (< 3 wypróżnień w tygodniu lub > 3 wypróżnień dziennie)
- zaburzenia konsystencji stolców (stolec grudkowaty/twardy lub luźny/wodnisty)
- wypróżnienia z wysiłkiem, nagłące lub uczucie niepełnego wypróżnienia
- stolce z domieszką śluzu
- wzdęcia brzucha

*Dyskomfort oznacza nieprzyjemne odczucie, nieopisywane jako ból.

często dzielony na podgrupy na podstawie dominującego rytmu wypróżnień. Konsystencja stolca uznana została za najlepszy wyznacznik zaburzeń wypróżnień w zjn, bardziej niż częstość jego oddawania, i determinuje klasyfikację zgodną z Kryteriami Rzymskimi III [2]. Te kryteria przedstawione zostały w tabeli 60.2. Częstość występowania postaci zjn z biegunką (IBS-D, IBS *with diarrhea*), zjn z zaparciem (IBS-C, *with constipation*) i postaci mieszanej (IBS-M, *mixed IBS*) jest podobna, choć postać mieszana jest postacią najczęściej spotykaną w praktyce lekarzy pierwszego kontaktu. Pacjenci często przechodzą z grupy do grupy, postać mieszana wydaje się najmniej stabilna – możliwe jest przejście w postać z zaparciem lub rzadziej z biegunką [3].

Objawy spoza przewodu pokarmowego oraz choroby współistniejące

Pacjenci z zjn znacznie częściej przychodzą do gabinetów lekarskich i indukują więcej kosztów niż inni chorzy. Ponad połowa dodatkowych wizyt oraz dodatkowych kosztów spowodowana jest objawami spoza przewodu pokarmowego [4]. Objawy spoza przewodu pokarmowego, częstsze u pacjentów z zjn niż w grupie kontrolnej, to głównie (zgodnie z częstością występowania): ból głowy (23–45%), ból pleców (27–81%), uczucie zmęczenia (36–63%), bóle mięśni (29–36%), bolesne stosunki płciowe (9–42%), częste oddawanie moczu (21–61%), inne ob-

Tabela 60.2 Podział zespołu jelita nadwrażliwego na podstawie rytmu wypróżnień i konsystencji stolca

Postać*	Ilość opisywanych stolców (w %)	
	Stolce twarde lub grudkowate	Stolce luźne lub wodniste
Zjn z zaparciem (IBS-C)	≥ 25%	< 25%
Zjn z biegunką (IBS-D)	< 25%	≥ 25%
Zjn mieszane (IBS-M)**	≥ 25%	≥ 25%
Zjn niesklasyfikowane (IBS-U)	< 25%	< 25%

* Oznacza objaw przeważający z powodu zmienności (niestabilności) objawów.

** Pacjenci z zarówno biegunkami, jak i zaparciami, które mogą zmieniać się (następować kolejno) w ciągu kilku godzin lub dni, byli wcześniej określani jako niesklasyfikowane zjn (IBS-U, *unsubtyped IBS*) zgodnie z Kryteriami Rzymskimi II, lecz obecnie są włączani do postaci mieszanej zjn. Kategoria niesklasyfikowanego zjn powinna być zarezerwowana dla pacjentów, których rytm wypróżnień zmienia się w dłuższym okresie, na przykład w ciągu tygodni do miesięcy.

jawy urologiczne oraz zawroty głowy (11–27%). Pacjenci z zjn ze współistniejącymi schorzeniami somatycznymi (np. fibromialgią) zgłaszają znacznie cięższe nasilenie objawów oraz niższy wskaźnik jakości życia (*health-related quality of life* – HRQOL). Częstość współistniejącym schorzeniem gastroenterologicznym są zaburzenia somatyczne, takie jak refluks żołądkowo-przełykowy (GERD), dyspepsja czynnościowa, fibromialgia, zespół przewlekłego zmęczenia, przewlekły ból miednicy, zaburzenia stawu skroniowo-żuchwowego oraz śródmiąższowe zapalenie pęcherza moczowego [5]. W populacji pacjentów z zjn w porównaniu z grupą kontrolną znacznie częściej występują zaburzenia psychiczne, szczególnie u chorych z dużym nasileniem objawów oraz u pacjentów leczonych w ośrodkach referencyjnych.

Diagnostyka

Diagnostyka różnicowa zjn (tab. 60.3) jest bardzo obszerna; tym niemniej użycie Kryteriów Rzymskich III opartych na objawach klinicznych oraz oszacowanie ewentualnych objawów alarmowych, jak również wykluczenie choroby trzewnej w wielu przypadkach wystarcza do postawienia diagnozy tego zespołu. Chociaż obecność „czerwonej flagi” lub objawów alarmowych sugeruje potrzebę dalszej diagnostyki, nie znaczy to, że pacjenci ci nie pod-

legają diagnostyce w kierunku zjn. Przeciętnie pacjenci z zjn zgłaszają obecność przynajmniej 1,65 niepokojących objawów (*red flag symptoms*), lecz mają oni niski wskaźnik zagrożenia chorobami organicznymi [6]. Najczęstszymi wskaźnikami alarmowymi są dolegliwości nocne (40%) oraz początek choroby powyżej 50 r.ż. (32%).

Historycznie zjn był diagnozowany na zasadzie wykluczenia, jednak aktualne dowody wskazują, że nie ma konieczności stosowania zestawu testów diagnostycznych. Częstość występowania chorób organicznych w populacji osób z objawami zjn (szczególnie u pacjentów bez objawów alarmowych) jest podobna do spotykanej w populacji ogólnej (z wyjątkiem choroby trzewnej) [7]. Udowodniono, że diagnostyka serologiczna w kierunku choroby trzewnej poprzedzona pozytywnym wynikiem badania histopatologicznego bioptatów pobranych podczas endoskopii jest najmniej kosztocionną strategią postępowania u amerykańskich pacjentów z postacią biegunkową zjn [8]. Ponadto negatywny wynik kolonoskopii nie wiąże się ze wzrostem poczucia bezpieczeństwa u pacjentów z zjn [9]. Badanie czynności (motoryki) przewodu pokarmowego i nadwrażliwości trzewnej jest zwykle stosowane w celach naukowych. Użycie tych me-

tod w praktyce klinicznej jest ograniczone z powodu ich inwazyjnego charakteru i niewielkiej lub umiarkowanej korelacji z objawami zjn (ogólnymi i nawet specyficznymi) oraz z odpowiedzią na leczenie.

Postępowanie

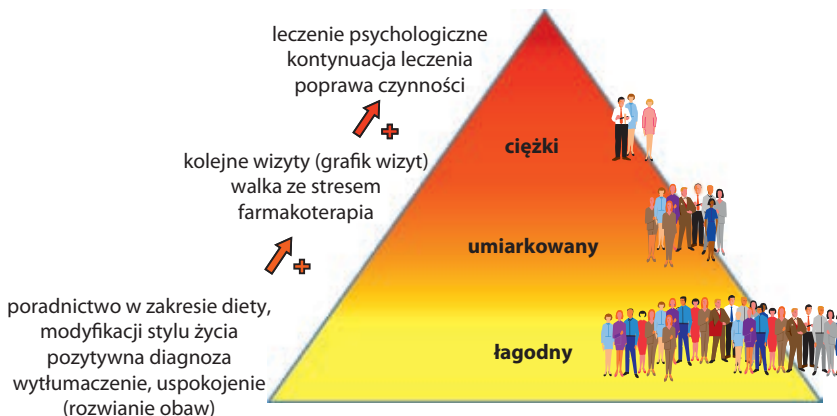
Schemat postępowania w zjn został przedstawiony na ryc. 60.2 i 60.3. Bardzo ważna jest ocena nasilenia objawów i ich wpływu na jakość życia pacjenta (HRQOL), co ma niebagatelne znaczenie dla dalszego postępowania. Mimo że zjn charakteryzuje się zmiennością rytmu i/lub konsystencji wypróżnień, to jednak wnikliwy lekarz szybko wyczuje, że pacjentom chodzi nie tylko o przyniesienie ulgi w ich dolegliwościach. Wielu pacjentów szuka pomocy ze strachu, gdyż są oni przeświadczeni, że cierpią na jakąś zagrażającą ich życiu chorobę, jak choćby raka jelita grubego. Ci pacjenci wymagają głównie uspokojenia, wytłumaczenia istoty choroby, bez konieczności włączania farmakoterapii. Jednak u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi objawami często konieczne jest leczenie farmakologiczne i/lub psychoterapia.

Tabela 60.3 Diagnostyka różnicowa zespołu jelita nadwrażliwego

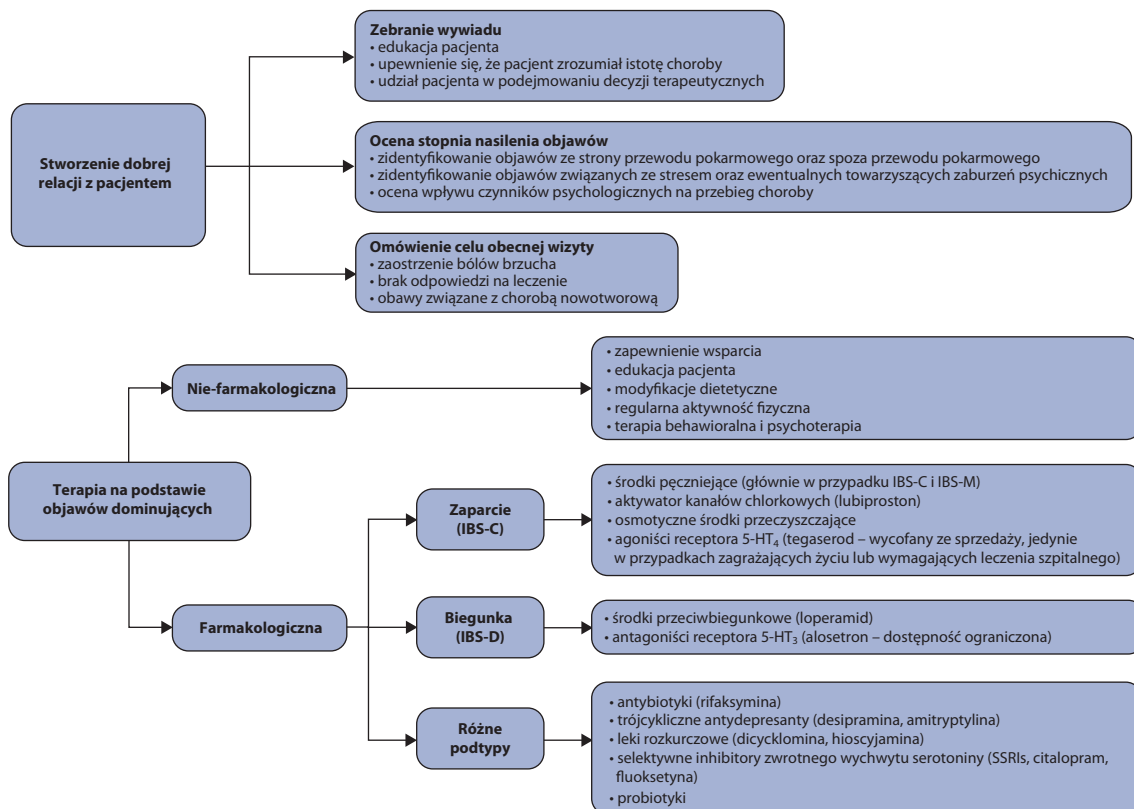
Rak jelita grubego
Nieswoiste zapalenia jelit
Zespoły złego wchłaniania (np. choroba trzewna, przewlekłe zapalenie trzustki)
Choroby pasożytnicze
Czynniki dietetyczne (np. nietolerancja laktozy i fruktozy)
Rakowiak
Przyczyny ginekologiczne (np. endometrioza)
Uwarunkowania psychologiczne (np. depresja, lęki)

Tabela 60.4 Objawy alarmowe

Początek objawów \geq 50 r.ż.
Niezamierzony spadek masy ciała
Pozytywny wywiad rodzinny w kierunku nowotworów przewodu pokarmowego
Ciężka, nieustępująca, obfita objętościowo biegunka
Gorączka, dreszcze, niedawna podróż do regionów endemicznych
Nocna biegunka
Obecność krwi w kale
Odchylenia w badaniu fizykalnym (zapalenia stawów, zmiany skórne, limfadenopatia – uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, wyczuwalny opór w jamie brzusznej)



Ryc. 60.2 Pacjenci z ciężkimi objawami często cierpią na uczucie niepokoję, lęk, depresję niezależnie od objawów ze strony przewodu pokarmowego i są najczęściej kierowani do specjalistów lub do ośrodków referencyjnych. Najlepiej, jeśli tacy pacjenci są prowadzeni przez multidyscyplinarny zespół z włączeniem lekarza pierwszego kontaktu, specjalisty, psychologa i/lub psychiatry. Zgoda na opublikowanie przyznana przez Fundację Rzymską.



Ryc. 60.3 Schemat ilustrujący postępowanie terapeutyczne zespołu jelita nadwrażliwego. Postępowanie niefarmakologiczne rekomendowane jest jako postępowanie wstępne, włączenie leków nie powinno jednak uniemożliwiać terapii niefarmakologicznej; najbardziej zalecane jest zastosowanie obu metod terapii.

Opieka zogniskowana na pacjencie

Dobra relacja lekarz–pacjent jest kamieniem węgielnym w skutecznej opiece nad pacjentem z zespołem jelita nadwrażliwego. Wykazano, że jakość tej relacji ma bezpośredni wpływ na wyniki terapii [10]. Istotne elementy tej relacji są wymienione na ryc. 60.3. Dodatkowo pewne czynniki psychospołeczne mogą również poprawiać stan zdrowia pacjenta i odpowiedź na leczenie [11].

Niefarmakologiczne metody leczenia

Dieta. Mimo że u większości pacjentów po zmianie tylko diety, włączając w to dietę eliminacyjną, objawy nie ustępują całkowicie, to jednak zdecydowanie zmniejszają się zaostrzenia po błędach dietetycznych. Produkty szkodliwe mogą być łatwo zidentyfikowane, gdy pacjent prowadzi dzienniczek żywieniowy i dziennik objawów. Najczęstszą przyczyną są pokarmy wysokotłuszczowe, surowe owoce i warzywa oraz napoje zawierające kofeinę.

Psychoterapia i hipnoterapia. Znanych jest kilka psychologicznych i behawioralnych metod leczenia zjn, spośród których część ma udowodnioną skuteczność [12]. Terapia poznawczo-behawioralna (*cognitive-behavioral therapy* – CBT) jest krótkoterminową, celowaną formą psychoterapii, skupiającą się na znaczeniu myśli w determinowaniu behawioralnych i emocjonalnych odpowiedzi. Hipnoterapia ukierunkowana na jelita (*gut-directed hypnotherapy* – GDH) jest rodzajem hipnozy, ukierunkowanej na relaksację i kontrolę czynności motorycznej jelita poprzez wielokrotne sugestie kontroli nad objawami, a następnie jej samowzmacnianie.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne zostało podsumowane w tab. 60.5, w formie praktycznego przewodnika, zawierającego rekomendowane dawki, istotne informacje.

Tabela 60.5 Leki stosowane w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego w zależności od dominujących objawów

Klasa leku	Nazwa generyczna	Dawkowanie	Uwagi	NNT [Ref.]	
Zaparcie	Preparaty pęczniące	Babka płesznik Metyloceluloza Polikarbofil	1–3 łyżki stołowe dziennie 1–3 łyżki stołowe dziennie 2–4 tabletki dziennie	Lek l rzutu w łagodnych do umiarkowanych zaparciach. Zaczyna się od 4 g/dz., stopniowo zwiększa się przez 2–3 tygodnie do dawki 20–25 g/dz.	6 [30]
	Preparaty o działaniu osmotycznym	Mleczko magnezowe	1–2 łyżki stołowe dziennie w 2 porcjach		
		Cytrynian magnezu	6–12 uncji (177–354 ml)		
Laktuloza		1–2 łyżki stołowe dziennie w 2 porcjach 17 g w 237 ml (8 uncji płynu)			
Glikol polietylenowy		1–2 łyżki stołowe dziennie w 2 porcjach			
Preparaty przeczyszczające	Sorbitol	1–2 łyżki stołowe dziennie w 2 porcjach tabletki 8,6 mg; 1–2 tabl. 1 x dziennie			
	Senes	1–2 łyżki stołowe dziennie			
	olej rybczynowy	10 mg; 1–2 tabl. 1 x dziennie lub 1 czopek dziennie			
	Pochodne difenylometanu (np. bisakodyl)	100 mg; 1–3 tabl. 1 x dziennie			
	Dokusat sodu	1 łyżeczka do herbaty–1 łyżka stołowa 1 x dziennie			
Preparaty zmiękczające (poślizgowe)	olej mineralny	6 mg 2 x dziennie			
Agoniści receptora 5-HT ₄	Tegaserod	8 µg 2 x dziennie			
	aktywatory kanałów chlorkowych	Lubiproston			
Biegunka	Preparaty przeciwbiegunkowe	Loperamid	1 tabletką 4 x dziennie		
		Difenoksylat	1–2 tabletki 3 x dziennie		
	Preparaty wiążące	Cholestyramina	1 g 2–3 x dziennie		
	Antagoniści receptora 5-HT ₃	Alosetron	0,5–1 mg dziennie w 2 dawkach		
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	Amityrytyna	10–150 mg na noc		
		Doksepina	10–150 mg na noc		
		Imipramina	10–150 mg na noc		
		Klomipramina	25–100 mg na noc		
		Trimipramina	10–150 mg na noc		
	Antybiotyki	Dezypiramina	10–150 mg na noc		
Nortryptylina		10–150 mg na noc			
	Rifaksymina	400 mg 3 x dziennie przez 10–14 dni			

11 [31]

Stosować tylko w konieczności
Dostępne także w dawce 24 µg do stosowania w przewlekłych zaparciach

Stosowane profilaktycznie (zaczyna się od 1/dz., ale można zwiększyć do 8/dz.)

Kobiety z ciężkim zespołem jelita nadwrażliwego typu D, tylko w bardzo ograniczony sposób/w restrykcyjnych programach

4 [22]

Uspokajający

Uspokajający

Bardziej udowodniona skuteczność (mniej jako lek uspokajający oraz w zaparciach)

Najmniej uspokajający

Bóle/wzdęcia brzucha

Leki rozkurczowe	Siarczan hioscylaminy	0,125 mg s.c./p.o. w razie potrzeby 0,375 mg p.o. 2 x dziennie	Może być zła tolerancja z powodu objawów ubocznych	3,5 [15]
	Dicyklomina	10 mg p.o. 2 x dziennie		
	Chlorowodorek prome- tazyny	15 mg przed posiłkami 3 x dziennie i 30 mg na noc		
	Clidinium + chlordiaze- poksyd	5–10 mg 3–4 x dziennie		
	Hioscylamina + skopolamina + atropina + fenobarbital	1–2 tabletki 3–4 x dziennie		
TCAs	Zob. wyżej			
SSRI	Fluksetyna	10–40 mg dziennie	Długi okres półtrwania; mniej objawów wyłączających	3,5 [22]
	Citalopram	20 mg dziennie	Mniej objawów ubocznych i interakcji z innymi lekami	
	Paroksetyna	20–50 mg dziennie	Krótki okres półtrwania; więcej objawów wyłączających; większy efekt antycholinergiczny; zastosowanie w zespole jelita nadwrażliwego typu D	
	Sertralina	25–100 mg dziennie		
	Escitalopram	10 mg dziennie	Mniej objawów ubocznych i interakcji z innymi lekami	
SNRIs	Wenlafaksyna	37,5–75 mg 2–3 x dziennie	Duloksetyna jest zatwierdzona przez FDA do leczenia depre- sji i neuropatii cukrzycowej	
	Duloksetyna	40–60 mg dziennie	Wskazania obejmują przewlekłe zespoły bólowe, fibromyal- gię, wysiłkowe nietrzymanie moczu Aktualnie w trakcie otwartego badania klinicznego w IBS	
Agoniści receptora 5-HT ₄	Tegaserod	6 mg 2 x dziennie		
Antybiotyki	Rifaksymina	400 mg 3 x dziennie		
Probiotyki	<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 tab. dziennie		
	VSL#3	2 x dziennie		

TCA – trójpierścieniowe leki antydepresyjne (*tricyclic antidepressants*).
 SSRI – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*).
 SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*).

Preparaty pęczniące. Do preparatów pęczniących zalicza się nasiona babki jajowatej, metylocelulozę, włókna kukurydzy, polikarbofil wapnia czy łuski babki jajowatej. Suplementacja błonnika jest często stosowana w początkowym okresie zespołu jelita nadwrażliwego. Błonnik może zwiększać częstotliwość wypróżnień w postaci zaparciowej zjż, lecz może nie być skuteczny w łagodzeniu bólów brzucha i innych objawów. Dodatkowo środki pęczniące w dawkach terapeutycznych mogą powodować objawy niepożądane, jak wzdęcia oraz uczucie bólu i dyskomfortu w jamie brzusznej, i dlatego zaleca się stopniowe włączanie tych preparatów, aby zminimalizować objawy uboczne, szczególnie u osób przyjmujących stosunkowo mało błonnika w swojej diecie lub u osób z dominującymi wzdęciami brzucha [13]. Błonnik rozpuszczalny (babka płesznik, babka jajowata, polikarbofil wapnia) jest bardziej skuteczny niż nierozpuszczalny (kukurydza, otręby pszenne) [14].

Preparaty przeciwbiegunkowe. Chociaż loperamid wydaje się skuteczny w wydłużeniu transportu jelitowego i poprawia konsystencję stolca w postaci biegunkowej zjż, to stosowanie preparatów przeciwbiegunkowych nie wpływa korzystnie na ogólny stan kliniczny pacjenta z zjż ani nie łagodzi bólów brzucha [13]. Preparaty te, stosowane systematycznie lub w razie potrzeby, mogą być bardzo skuteczne u niektórych pacjentów z biegunkową postacią zjż w przypadku nagłych wypróżnień, bardzo częstych wypróżnień czy nietrzymania stolca. Często są skuteczne przyjmowane profilaktycznie przed wyjściem z domu, przed długą podróżą samochodem, przed posiłkiem lub w sytuacjach stresowych. Mogą one zmniejszać biegunkę i niepokój przed zaostrzeniem objawów, często odczuwane u pacjentów z tym zespołem.

Preparaty przeczyszczające. Chociaż nie było prowadzonych w zespole jelita nadwrażliwego randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, oceniających skuteczność preparatów o działaniu osmotycznym i preparatów przeczyszczających, jednak mogą być one skuteczne w leczeniu zaparcia u pacjentów z IBS-C. Preparaty o działaniu osmotycznym są dostępne bez recepty i są szeroko stosowane w leczeniu zaparciowej postaci zjż i w przewlekłych zaparciach. Glikol polietylenowy lub produkty zawierające magnez są zazwyczaj bezpieczne i dobrze tolerowane. Glikol polietylenowy może być bezpiecznie dawkowany przez pacjenta pod nadzorem lekarza. Laktuloza i sorbitol również mogą zwiększać częstotliwość wypróżnień, często jednak towarzyszą im objawy niepożądane, jak wzdęcia czy kurczowe bóle brzucha.

Preparaty przeczyszczające, takie jak senes, cascara (szaklak amerykański) czy bisakodyl, choć nie ma wystarczających danych potwierdzających ich skuteczność w zjż, mogą być użyteczne jako sporadycznie przyjmowany lek w uporczywych zaparciach. Czasami jednak mogą powodować kurczowe bóle brzucha, luźne stolce czy nagłe wypróżnienia.

Leki rozkurczowe. Leki rozkurczowe działają poprzez bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie jelita (np. mebeweryna, pinaweryna) lub poprzez swoje antycholinergiczne i antymuskarynowe właściwości (np. dicyklomina, hioscyamina). Ostatnie metaanalizy wskazują na dobrą skuteczność leków rozkurczowych na ogólne złagodzenie objawów zespołu jelita nadwrażliwego [15], choć większość badań nie była dobrej jakości. Objawy niepożądane, takie jak suchość w ustach, zaparcia, zatrzymanie moczu, zaburzenia widzenia, mogą uniemożliwiać stosowanie ich u niektórych pacjentów [16].

Preparaty serotoninergiczne. Tegaserod jest selektywnym, częściowym agonistą receptora 5-HT₄, który stymuluje perystaltykę jelita, może też wpływać na nadwrażliwość przetrwaną [17]. Kilka dużych i dobrze zaprojektowanych badań klinicznych wykazało większą skuteczność tegaserodu w porównaniu z placebo u kobiet z postacią zaparciową zespołu jelita nadwrażliwego. W 2007 roku tegaserod był wstrzymany, a następnie wycofany przez FDA na podstawie niewielkiego, ale istotnego statystycznie wzrostu częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów przyjmujących ten lek w porównaniu z grupą placebo (0,1% vs 0,01%). Wszyscy ci pacjenci mieli obciążający wywiad kardiologiczny (chorobę serca lub czynniki ryzyka) [18]. Lek jest obecnie dostępny wyłącznie za zgodą FDA w ciężkich przypadkach.

Alosetron jest antagonistą receptora 5-HT₃, który jest obecnie dostępny w bardzo restrykcyjnie prowadzonych programach i jest zatwierdzony wyłącznie dla kobiet z ciężką postacią biegunkową zjż, bez poprawy na leczeniu konwencjonalnym. Te ograniczenia spowodowane są występowaniem objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, takich jak niedokrwiennie zapalenie jelit czy ciężkie zaparcie stolca. Wykazano, że istnieje istotny wzrost częstości niedokrwiennego zapalenia jelit u pacjentów przyjmujących aldosteron w porównaniu z grupą kontrolną (0,15% vs 0,0%), nie zaobserwowano zaś istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nasilenia zaparcia stolca. U wszystkich pacjentów

przyjmujących alosetron z niedokrwiennym zapaleniem jelit wystąpiła odwracalna kolopatia, bez długotrwałych następstw. W większości przypadków objawy te pojawiły się w czasie pierwszego miesiąca terapii [19]. Pomimo tych ograniczeń alosetron ma udowodnioną skuteczność w łagodzeniu bólów brzucha lub uczucia dyskomfortu w jamie brzusznej oraz nagłych wypróżnień [19, 20].

Aktywatory kanałów chlorkowych. W 2008 roku aktywator kanału chlorkowego (CIC-2) – lubiproston, używany w celu leczenia przewlekłego idiopatycznego zaparcia stolca w dawce 24 µg dwa razy dziennie, został zaakceptowany przez FDA dla kobiet z zaparciową postacią zespołu jelita nadwrażliwego. W dwóch 12-tygodniowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych oceniano skuteczność lubiprostonu w dawce 8 µg dwa razy dziennie u pacjentów z zaparciową postacią zj [21]. W porównaniu z placebo, lubiproston korzystnie wpływał na takie objawy, jak konsystencja stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, ból/dyskomfort w jamie brzusznej, jakość życia (*health-related quality of life* – HRQOL) oraz nasilenie zaparc.

Leki przeciwdepresyjne. Racjonalne uzasadnienie stosowania leków przeciwdepresyjnych w zj wynika z tego, że leki te mogą zmieniać percepcję bólu poprzez ośrodkową modulację zwrotnego wychwytu neurotransmiterów, a także hamowanie przenoszenia bodźców czuciowych w nerwach aferentnych oraz wydłużenie czasu transportu jelitowego. Wpływają one także korzystnie na współistniejące objawy psychoemocjonalne. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA) są najlepiej zbadanymi lekami z tej grupy, stosowane zwykle w małych dawkach, ich działanie bowiem w tym zespole może wynikać raczej z ich właściwości przeciwbólowych i oddziaływania na motorykę przewodu pokarmowego niż z samego wpływu na objawy psychiczne. Dezypramina i nortryptylina są lekami o słabszym działaniu sedatywnym w porównaniu z innymi lekami z tej grupy, jak np. amitryptylina, co wynika z ich słabszego efektu antyhistaminowego. W przypadku stosowania TCA w postaci zaparciowej zj należy rozważyć dezypraminę ze względu na jej słabsze działanie antycholinergiczne, a co za tym idzie słabszy efekt zapierający od pozostałych TCA.

Ostatnia metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących stosowania selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) w zj wykazała wysoką skuteczność tych leków, choć większość

badania prowadzona była na małych grupach [22]. SSRI wpływają na somatyczną składową HRQOL, częstość występowania bólów brzucha i innych objawów, niezależnie od wpływu na nastrój [23].

Antybiotyki. Zespół przerostu bakteryjnego jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO) również odgrywa rolę w patogenezie zj [24]. Rifaksymina jest antybiotykiem, który posiada bardzo niską ogólnoustrojową absorpcję i szeroki zakres aktywności przeciw Gram-dodatnim i Gram-ujemnym bakteriom tlenowym, a także beztlenowym. W fazie IIb, wielośrodkiem, kontrolowanego placebo badania klinicznego, dotyczącego stosowania rifaksyminy w biegunkowej postaci zj zaobserwowano znacząco większe zmniejszenie intensywności ogólnych objawów zj (52 vs 44%) i wzdęć (46 vs 40%), które osiągnięto pod koniec 12-tygodniowego okresu *follow-up* [25]. Przyszłe badania, w tym bieżące badanie III fazy RCT, prawdopodobnie dostarczą więcej informacji na temat skuteczności stosowania tego antybiotyku w biegunkowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego.

Probiotyki

Uważa się, że probiotyki działają na drodze różnych mechanizmów. Obejmują one zmianę profilu cytokin z prozapalnego na przeciwzapalny oraz wzmocnienie bariery ochronnej nabłonka [26]. Chociaż wiele szczepów probiotycznych osobniczo zmniejsza uczucie wzdęcia brzucha, to najlepiej udowodnioną skuteczność ogólnej redukcji objawów zj mają preparaty zawierające szczep *Bifidobacterium* [27, 28].

Niekonwencjonalne i alternatywne metody leczenia

Nawet najbardziej skuteczne metody leczenia zj pomagają nie wszystkim pacjentom, wielu z nich zwraca się ku metodom niekonwencjonalnym i alternatywnym. Dodatkowo metody te często zapewniają bardziej całościowe podejście oraz lepszą relację lekarz–pacjent niż medycyna zachodnia. Akupunktura jest popularną metodą terapii tego zespołu. Autorzy ostatnich doniesień z Bazy Cochrane wnioskują, że akupunktura może być skuteczna, jednak aby wydać odpowiednie rekomendacje, wymaganych jest więcej badań [29]. Inne alternatywne metody leczenia, które były badane, to: leczenie chińskimi ziołami, olejkami z mięty pieprzowej, wyciągiem z karczocha, carmintem, mieszanką ziołową STW 5 i melatoniną.

Punkty do zapamiętania

- Zespół jelita nadwrażliwego jest częstym, niejednorodnym schorzeniem, leczenie powinno być ukierunkowane na redukcję kosztów i poprawę jakości życia pacjenta (HRQOL).
- Rozpoznanie opiera się głównie na kryteriach podmiotowych, u większości pacjentów testy diagnostyczne nie są wskazane.
- Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego oraz nadwrażliwość trzewna spowodowana dysregulacją osi mózg–jelito są kluczowymi mechanizmami patofizjologicznymi w zespole jelita nadwrażliwego.
- Czas pasażu jelitowego jest zwykle normalny w zaparciowej postaci zespołu jelita nadwrażliwego i skrócony w postaci biegunkowej.
- Konsystencja stolca jest lepszym wykładnikiem podtypu zespołu jelita nadwrażliwego oraz czasu transportu jelitowego niż częstotliwość wypróżnień.
- Skuteczne leczenie obejmuje współdziałanie lekarzy i pacjentów w celu znalezienia metody, która zapewni największą redukcję objawów i poprawę codziennego funkcjonowania.

Podziękowania

Dr Chang jest wspierana przez NIH grant # P50 DK64539, NIAMS grant AR46122, and M01-RR00865. Współpracuje również jako konsultant z Albireo, Forest, Ironwood, McNeil, Prometheus, Salix, Synergy, Takeda, Ocera and Glaxo-SmithKline i jest wspierana grantami naukowymi przez Prometheus, and Rose Pharma and Takeda Pharmaceuticals.

Piśmiennictwo

- 1 Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, *et al.* Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1480–1.
- 2 Whitehead WE. *Development and Validation of the ROME III Diagnostic Questionnaire. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders.* Durham: Degnon, 2006: 835–53.
- 3 Drossman DA, Morris CB, Hu Y, *et al.* A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome in women: defining an alternator. *Gastroenterology* 2005; **128**: 580–9.
- 4 Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, *et al.* Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008; **64**: 573–82.
- 5 Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002; **122**: 1140–56.
- 6 Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, *et al.* Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharm Therap* 2006; **24**: 137–46.
- 7 Cash BD, Chey WD. Irritable bowel syndrome—an evidence-based approach to diagnosis. *Aliment Pharm Therap* 2004; **19**: 1235–45.
- 8 Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, *et al.* Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1721–32.
- 9 Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, *et al.* Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 892–9.
- 10 Stewart M, Brown JB, Donner A, *et al.* The impact of patient-centered care on outcomes. *J Fam Practice* 2000; **49**: 796–804.
- 11 Chang L, Drossman D. Optimizing patient care: the psychological interview in irritable bowel syndrome. *Clin Perspect* 2002; **5**: 336–42.
- 12 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.
- 13 Schoenfeld P. Efficacy of current drug therapies in irritable bowel syndrome: what works and does not work. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; **34**: 319–35, viii.
- 14 Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, *et al.* Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharm Therap* 2004; **19**: 245–51.
- 15 Ford AC, Talley N, Spiegel BM, *et al.* Efficacy of antispasmodics and peppermint oil in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: S459.
- 16 Page JG, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Betyl (dicyclomine hydrochloride). *J Clin Gastroenterol* 1981; **3**: 153–6.
- 17 Coffin B, Farmachidi JP, Rueegg P, *et al.* Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, decreases sensitivity to rectal distension in healthy subjects. *Aliment Pharm Therap* 2003; **17**: 577–85.
- 18 Patricia P. Desperately seeking serotonin... A commentary on the withdrawal of tegaserod and the state of drug development for functional and motility disorders. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2287–90.
- 19 Harris L, Chang L. Alosetron: an effective treatment for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Women's Health* 2007; **3**: 15–27.
- 20 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.
- 21 Drossman D, Chey WD, Panas R. Lubiprostone significantly improves symptom relief rates in adults with irritable bowel syndrome and constipation (IBS-C): Data from two twelve week, randomized, placebo controlled double blind trials. *Gastroenterology* 2007; **132**: 2586–7.