

Barbara Skrzydło-Radomańska

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Pacjent z objawami zespołu jelita nadwrażliwego w gabinecie lekarza POZ

Streszczenie

Zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) należy do grupy chorób określanych obecnie mianem zaburzeń funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej i jest jednym z najczęstszych zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego. Globalna częstość jego występowania to 11% w skali świata. Powoduje istotne dolegliwości obniżające jakość życia chorych i często stwarza trudności w różnicowaniu z chorobami organicznymi. Rozpoznanie ustala się na podstawie kryteriów rzymskich IV, jednak w przypadku występowania objawów alarmowych, obciążeń rodzinnych i u pacjentów powyżej 50. roku życia konieczne jest pogłębienie diagnostyki. W patogenezie uwzględnia się czynniki genetyczne, środowiskowe, psychosocjalne, zaburzenia mikrobioty jelitowej powodujące mikrozapalenie i zaburzenia motoryki oraz nadwrażliwość trzewną. Ze względu na brak pojedynczego czynnika etiologicznego leczenie IBS polega na zmniejszeniu nasilenia symptomów i poprawie jakości życia chorych, z uwzględnieniem dążenia do korzystnej modyfikacji mikrobioty jelitowej. W ramach farmakoterapii stosowane są leki rozkurczowe. Wykazano również skuteczność leków przeciwdepresyjnych jako linii drugiego wyboru, co potwierdza, że choroby czynnościowe są manifestacją zaburzeń funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej. Z uwagi na istotną rolę mikrobioty jelitowej strategia jej korzystnej modyfikacji obejmuje stosowanie eubiotyku w postaci IBS bez dominującego zaparcia oraz probiotykoterapii, lecz nie transplantacji mikrobioty od zdrowego dawcy.

Słowa kluczowe

zespół jelita nadwrażliwego, mikrobiota, dysbioza, probiotyki, oś jelitowo-mózgowa

Wstęp

Zespół jelita nadwrażliwego (*irritable bowel syndrome* – IBS) jest jedną z najczęstszych chorób czynnościowych przewodu pokarmowego. Od czasu ostatnich ustaleń ekspertów dokonanych w Rzymie w 2016 r., czyli od sformułowania kryteriów rzymskich IV, choroby te nazywamy zaburzeniem funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej (*disorders of gut-brain interaction* – DGBI), z uwzględnieniem istotnej roli mikrobioty jelitowej [1, 2].

W wieloczynnikowej patogenezie IBS współuczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe i psychologiczne, które powodują zaburzenia funkcjonowania osi jelitowo-mózgowej objawiające się w przypadku IBS bólem z powodu nadwrażliwości trzewnej i zaburzeniami rytmu wypróżnień (biegunka lub zaparcie, lub zaburzenia naprzemiennie). U chorych z IBS stwierdza się jakościowe i ilościowe zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej określane mianem dysbiozy, co ma istotne implikacje terapeutyczne. W leczeniu IBS, poza zwalczaniem objawów i poprawą jakości życia pacjentów, istotnym celem jest przywrócenie eubiozy, czyli równowagi ilościowej i jakościowej mikrobioty [3, 4].

Definicja IBS

Zespół jelita nadwrażliwego jest przewlekłą chorobą należąca do grupy zaburzeń interakcji jelitowo-mózgowych, charakteryzującą się bólem brzucha i zmianą rytmu wypróżnień (biegunka, zaparcie lub zaburzenia naprzemiennie) oraz dolegliwościami sensorycznymi. W badaniach laboratoryjnych, obrazowych i endoskopowych nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości. Choroba może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji objawów. Jakość życia pacjentów z IBS jest znacznie upośledzona [1, 2].

Objawem, którego nie może zabraknąć w obrazie klinicznym przy rozpoznaniu IBS, jest ból brzucha. Towarzyszą mu zaburzenia rytmu wypróżnień w postaci biegunki lub zaparcia stolca, mogą też występować one naprzemiennie.

W zależności od dominujących zaburzeń rytmu wypróżnień i wyglądu stolca można wyodrębnić chorych:

- z dominującym zaparciem (IBS-C) – poniżej trzech trudnych wypróżnień w tygodniu,
- z dominującą biegunką (IBS-D) – powyżej trzech nieufornych stolców dziennie,
- z postacią mieszaną (IBS-M) – zaburzenia częstości wypróżnień występują naprzemiennie,
- z postacią niesklasyfikowaną (IBS-U).

Bólowi brzucha i zmianom rytmu wypróżnień mogą towarzyszyć tzw. objawy sensoryczne, do których należą imperatywna, nagła potrzeba oddania stolca, uczucie niepełnego wypróżnienia zmuszające do kolejnych prób defekacji, uczucie rozpierania lub wzdęcie brzucha z wyraźnym powiększeniem jego obwodu.

Warto podkreślić, że u chorych z IBS występują także objawy spoza układu pokarmowego, takie jak senność, zespół przewlekłego zmęczenia, bóle głowy, bóle kręgosłupa (zwłaszcza w odcinku lędźwiowym), zaburzenia dyzuryczne, a u kobiet także zaburzenia miesiączkowania i dyspareunia [5]. Są to objawy towarzyszące, które nie mają znaczenia przy ustalaniu rozpoznania, ale mogą być powodem trudności diagnostycznych, wzbogacając klasyczny kliniczny obraz choroby „brzuszej”. Objawy sensoryczne mogą towarzyszyć typowym objawom bólowym i zaburzeniom w oddawaniu stolca w różnych konstelacjach i w różnym stopniu nasilenia.

Trzeba też pamiętać, że dużą grupę pacjentów z IBS cechują takie zaburzenia, jak lęk, depresja, nieumiejętność przystosowania się czy radzenia sobie ze stresem, powodujące nasilenie dolegliwości i wpływające na skuteczność terapii. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że u 50–80% chorych istnieje wyraźna zależność pomiędzy stresem a występowaniem czy nasileniem objawów [4, 6, 7].

Zespół jelita nadwrażliwego w populacji światowej występuje z częstością 11,2% [2, 8, 9]. Choroba ta dwukrotnie częściej dotyka kobiet, a ponad połowa pacjentów zgłasza pierwsze objawy przed ukończeniem 35. roku życia. Częstość występowania IBS różni się w zależności od szerokości geograficznej [1, 2, 8, 9].

Patogeneza

Jednoznaczna przyczyna IBS nie jest poznana, a zróżnicowanie poglądów dotyczących etiopatogenezy jest bardzo duże. Istnieje zgoda co do tego, że w wieloczynnikowej patogenezie IBS ważną rolę odgrywają zaburzenia interakcji osi jelitowo-mózgowej [1, 2, 8].

Obecnie rozpatrywane są następujące grupy czynników, które pozostając we wzajemnych relacjach, odgrywają kluczową rolę w patofizjologii zjawisk chorobowych związanych z wywoływaniem i przebiegiem IBS:

- czynniki genetyczne,
- czynniki środowiskowe,
- czynniki psychosocjalne,

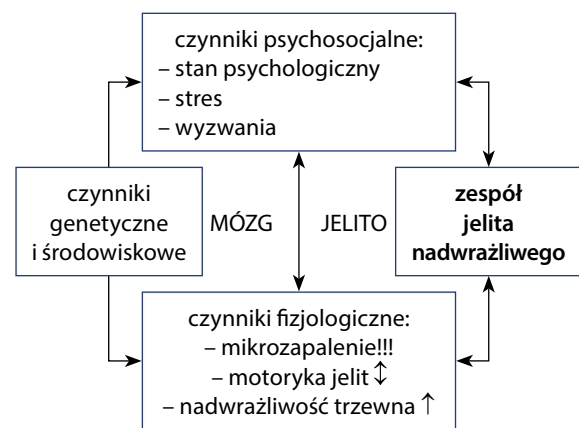
- czynniki fizjologiczne: nieprawidłowa motoryka, nadwrażliwość trzewna i zaburzenia funkcji immunologicznych błony śluzowej jelita w wyniku mikrozapalenia wywołanego dysbiozą, czyli zaburzeniami ilości, składu i proporcji mikrobioty jelitowej będącej zasadniczym elementem interakcji jelitowo-mózgowych (ryc. 1).

Niekorzystna modyfikacja mikrobioty, czyli dysbioza, może wystąpić na skutek zakażenia przewodu pokarmowego, antybiotykoterapii, hamowania wydzielania ochronnie działającego kwasu solnego, a także stosowanej diety, wywołując mikrozapalenie błony śluzowej. Aktywacja układu immunologicznego błony śluzowej jelita spowodowana tym zapaleniem o małym stopniu nasilenia i zwiększeniem przepuszczalności bariery jelitowej indukuje zaburzenia funkcji motorycznej przewodu pokarmowego z biegunką lub zaparciem stolca oraz nadwrażliwość trzewną, której skutkiem są dokuczliwe, nawracające dolegliwości bólowe, charakteryzujące z definicji IBS (ryc. 1) [2, 3].

Dowodzono istnienia związku czasowego między krótkotrwałym inicjującym epizodem zakażenia pokarmowego z biegunką, wymiotami i gorączką a następującymi po nim wieloletnimi zaburzeniami funkcji jelita z objawami IBS nazywanego poinfekcyjnym (P-IBS). Zależność taka dotyczy ok. 7–31% pacjentów z typowymi objawami IBS. Związki pomiędzy przebytą infekcją żołądkowo-jelitową a zaburzeniami czucia trzewnego i motoryki jelit są dobrze udokumentowane i zwłaszcza teraz zasługują na podkreślenie.

W dobie pandemii wywołanej wirusem SARS-CoV-2 szczególną uwagę należy zwrócić na możliwe następstwa przebytego zakażenia właśnie w postaci P-IBS, gdyż w ostrej fazie choroby COVID-19 objawy ze strony układu pokarmowego obserwowane są bardzo często [10, 11]. Przewód pokarmowy, gdzie na powierzchni komórek nabłonka błony śluzowej licznie występują receptory ACE2, stanowi oprócz dróg oddechowych istotne wrota zakażenia, które manifestuje się biegunką, bólem brzucha, nudnościami i wymiotami. Zakażenie to stanowi sztandarowy przykład P-IBS, którego zwiększoną częstość występowania już odnotowano [11, 12].

Wśród czynników ryzyka wystąpienia P-IBS wymienia się płeć żeńską, młody wiek, długi przebieg ostrego infekcyjnego epizodu w przewodzie pokarmowym, zwłaszcza leczonego antybiotykami, oraz współobecność czynnika stresowego w okresie tej infekcji [13, 14]. Również pewne czynniki psychologiczne, takie jak: niepokój, neurotyzm, skłonności



Rycina 1. Czynniki patogenetyczne zespołu jelita nadwrażliwego

hipochondryczne oraz depresja, wydają się niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia tej choroby [6, 14, 15].

Istotną składową patogenetyczną IBS może być również rozrost bakteryjny jelita cienkiego (*small intestinal bacterial overgrowth* – SIBO), który jest stwierdzany u 64–70% pacjentów z objawami klinicznymi IBS, zwłaszcza w jego postaci niezaparciowej z towarzyszącym nasilonym wzdęciem [16]. Poza P-IBS i SIBO, dysbioza jelitowa może być skutkiem antybiotykoterapii, leczenia obniżającego wydzielanie kwasu solnego w żołądku, zwłaszcza z użyciem inhibitorów pompy protonowej, stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, diety i stresu.

Postępowanie diagnostyczne

Za rozpoznaniem IBS przemawiają przede wszystkim stwierdzone w wywiadach chorobowych objawy i ich zgodność z kryteriami rzymskimi IV ogłoszonymi w 2016 r. [8]. Nie istnieją potwierdzające testy diagnostyczne.

Według kryteriów rzymskich IV IBS to nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej jeden dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, spełniający jednocześnie co najmniej dwa z poniższych warunków:

- wiąże się z wypróżnieniem,
- wiąże się ze zmianą częstości wypróżnień,
- wiąże się ze zmianą konsystencji stolca.

Kryteria muszą być spełnione przez ostatnie 3 miesiące, przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem. Do oceny konsystencji stolca służy tzw. skala bristolaska [2, 8].

Podczas zbierania wywiadów lekarskich należy jednoznacznie wykluczyć istnienie któregokolwiek z tzw. objawów alarmowych, nazywanych też „objawami czerwonej flagi” (tab. 1) [2, 17, 18]. Powinno się

Tabela 1. Objawy alarmujące w dolegliwościach jelitowych

Objawy alarmujące wymagające pogłębienia diagnostyki

- objawy krwawienia z przewodu pokarmowego lub obecność krwi utajonej w stolcu
- niewyjaśniona niedokrwistość
- niezamierzona utrata masy ciała
- niewyjaśnione stany gorączkowe
- występowanie objawów w nocy (budzących ze snu)
- wyczuwalny opór w jamie brzusznej przy badaniu fizykalnym
- niewyjaśniona zmiana rytmu wypróżnień

również uwzględnić wiek pacjenta. W populacji polskiej, w której powyżej 50. roku życia statystycznie częściej występuje rak jelita grubego, u pacjentów w tym przedziale wieku kolonoskopia powinna być zalecona wcześniej [2].

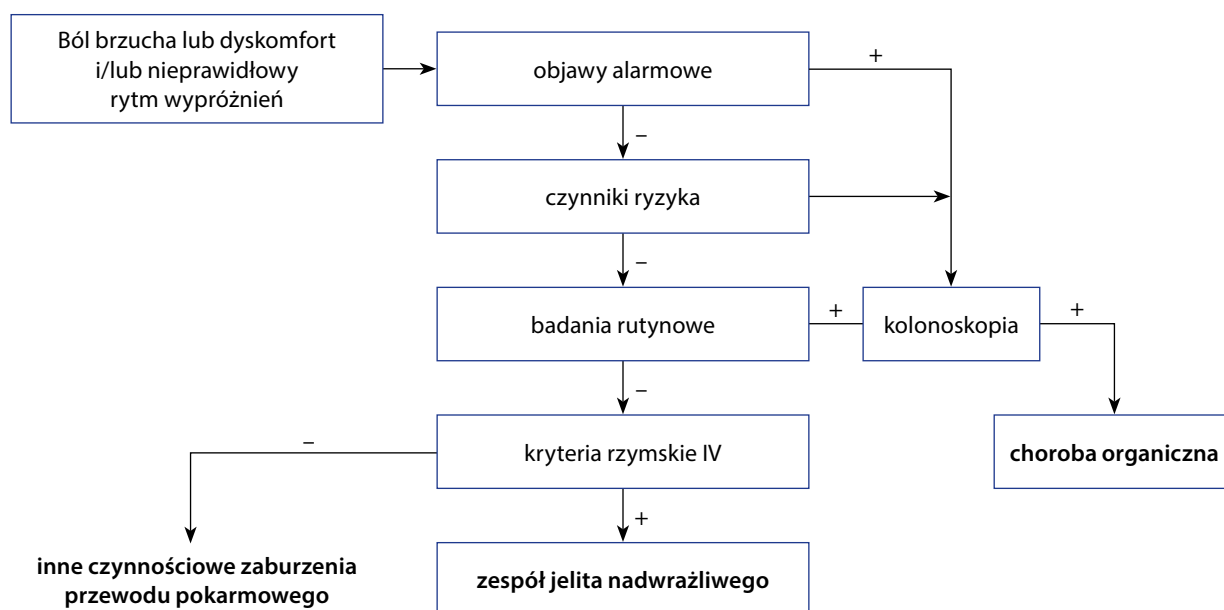
Staranna analiza objawów w połączeniu z wywiadem rodzinnym (występowanie raka jelita grubego, choroby trzewnej, nieswoistych chorób zapalnych jelit u krewnych, głównie pierwszego stopnia), dokładnym badaniem przedmiotowym i wykluczeniem objawów alarmowych pozwala na istotne ograniczenie badań dodatkowych (ryc. 2). Wśród podstawowych dostępnych badań laboratoryjnych wymienia się morfologię krwi (niedokrwistość i wzrost leukocytozy wymagają pogłębienia diagnostyki), oznaczenie białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) w surowicy, a w postaci IBS bez zaparcia również kalprotektyny w stolcu [18]. W przypadku podejrzenia choroby tarczycy rekomenduje się oznaczenie tyreotropiny (*thyroid-stimulating hormone* – TSH). U chorych nieod-

powiadających na terapię empiryczną trwającą 12 tygodni zalecane są dodatkowo: badania serologiczne w kierunku choroby trzewnej (przeciwciała przeciwko transglutaminazie tkankowej IgA i IgA całkowite) w przypadku IBS-D i IBS-M. Można także rozważyć badania mikrobiologiczne i parazytologiczne stolca [2, 8, 19, 20]. Ze względu na częste współistnienie SIBO u chorych z IBS (szczególnie w postaci z dominującą biegunką i przy nasilonym wzdęciu) w diagnostyce uwzględnia się testy oddechowe w kierunku rozrostu bakteryjnego w jelicie cienkim [21].

Badanie kolonoskopowe nie jest rekomendowane u pacjentów w wieku poniżej 50 lat z podejrzeniem IBS bez objawów alarmowych [2, 20, 22]. Zaleca się je u pacjentów z objawami alarmującymi oraz czynnikami ryzyka wystąpienia choroby organicznej (po 50. roku życia, z obciążeniem rodzinnym) w celu jej wykluczenia [17, 23]. W przypadku wykonywania kolonoskopii u pacjentów z IBS-D, zwłaszcza kobiet po 50. roku życia, zaleca się pobranie wycinków z prawej i lewej połowy okrężnicy w poszukiwaniu zapalenia mikroskopowego [24].

Postępowanie terapeutyczne

Wobec braku pojedynczego czynnika etiologicznego w IBS postępowanie terapeutyczne ukierunkowane jest na poprawę istniejących objawów i podniesienie jakości życia z uzyskaniem zmniejszenia poczucia choroby. Bardzo ważne znaczenie ma wytworzenie właściwej relacji lekarz – pacjent. Czasem potrzebne i skuteczne okazuje się zastosowanie metod psychoterapeutycznych [4, 5].

**Rycina 2.** Algorytm postępowania diagnostycznego w zespole jelita nadwrażliwego

Postępowanie terapeutyczne można podzielić na farmakologiczne i niefarmakologiczne.

Metody niefarmakologiczne

Postępowanie niefarmakologiczne obejmuje modyfikację stylu życia – w tym diety, umiarkowany wysiłek fizyczny, regularne, częste posiłki o małej objętości spożywane w spokoju, u osób otyłych racjonalną redukcję masy ciała. Bardzo ważna jest równowaga psychiczna i umiejętność radzenia sobie ze stresem, dlatego u osób niezdolnych do osiągnięcia tego celu samodzielnie bardzo cenna jest psychoterapia [1, 6, 13].

Jeśli chodzi o postępowanie dietetyczne u chorych z IBS, warto podjąć próbę zastosowania diety 6-tygodniowej z małą zawartością fermentujących węglowodanów i polioli (cukrowych alkoholi), tzw. diety low-FODMAP (*fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*). Do FODMAP zalicza się m.in. tak powszechnie stosowane składniki, jak sacharoza, czyli cukier stołowy, fruktoza obecna w miodzie i owocach, laktoza – w mleku krowim i jego pochodnych czy sorbitol występujący w słodzikach spożywczych i gumie do żucia. Dieta ta stosowana jest od blisko 10 lat jako możliwość postępowania terapeutycznego, gdy zawiodły zmiany stylu życia i indywidualne modyfikacje dietetyczne wynikające z osobistych doświadczeń pacjentów [25, 26]. Jej skuteczność polega na ograniczeniu fermentacji tych niskocząsteczkowych, ale długo obecnych w świetle jelita węglowodanów, przez co zmniejsza się produkcja gazu, a tym samym uczucie wzdęcia i bólu [27]. W okresie próbnym, który nie może trwać dłużej niż 6 tygodni, dieta low-FODMAP powinna przynieść korzystne efekty. Nie należy przedłużać tego okresu z uwagi na możliwość niekorzystnej modyfikacji mikrobioty. FODMAP bowiem odgrywają istotną rolę w dostarczaniu energii dla jelitowej mikrobioty poprzez ich fermentację z produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, zwłaszcza kwasu masłowego będących cennym źródłem energii. Restrykcja dostarczania tego „paliwa” poprzez ograniczenie zawartości FODMAP w diecie przez czas dłuższy niż 6–8 tygodni zagraża więc spowodowaniem dysbiozy, ze zmniejszeniem całkowitej ilości bakterii oraz naruszeniem proporcji między nimi. Dotyczy to szczególnie grupy *Clostridia* IVa, *Akkermansia muciniphila* oraz całkowitej liczby *Bifidobacteria*. Wzrasta natomiast liczebność *Ruminococcus torques* [28–30]. W przypadku braku skuteczności diety low-FODMAP nie należy podejmować ponownej próby jej wdrożenia. Dieta z małą

zawartością FODMAP obejmuje trzy fazy: okres ograniczenia podaży szeroko pojętych FODMAP, trwający najlepiej 4–6 tygodni, etap ponownego wprowadzania pojedynczych składników w celu oceny tolerancji każdego z nich, a następnie fazę personalizacji – stworzenia już zmodyfikowanej, indywidualnej diety, zawierającej tylko tolerowane FODMAP zidentyfikowane w fazie drugiej. Prace publikowane w ostatnim dziesięcioleciu, zarówno badania z randomizacją, jak i metaanalizy, wykazały, że pierwsza faza diety low-FODMAP jest skuteczna wobec globalnych objawów IBS [25, 31, 32].

Stosowanie diety bezglutenowej u chorych z IBS nie jest zalecane ani nie przynosi korzyści terapeutycznych. Nie rekomenduje się też diety eliminacyjnej opartej na stężeniu przeciwciał przeciwko poszczególnym składnikom pokarmowym (indywidualne modyfikacje mogą wynikać z inicjatywy i doświadczeń pacjenta, ale należy unikać zjawiska „ortoreksji” mogącej prowadzić do niedożywienia) [2].

W celu zmniejszenia ogólnego poczucia choroby rekomendowana jest dieta bogata w błonnik rozpuszczalny we wszystkich postaciach klinicznych IBS [1, 2, 8].

Istotnym celem terapeutycznym w IBS jest korzystna modyfikacja mikrobioty poprzez stosowanie niewchłaniającego się z przewodu pokarmowego eubiotyku – rifaksyminy, probiotykoterapię (opartą na dowodach naukowych z *evidence based medicine* – EBM, a więc uwzględniającą tylko szczepy probiotyczne przebadane klinicznie), a także modyfikacje dietetyczne (błonnik rozpuszczalny, preparaty kwasu masłowego).

Aktualne rekomendacje nie uwzględniają stosowania w leczeniu IBS transplantacji mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy z powodu braku dowodów na jej skuteczność w tym wskazaniu [2, 8].

Farmakoterapia

Postępowanie farmakologiczne w IBS ukierunkowane jest na zwalczanie głównych objawów choroby i poprawę jakości życia pacjentów oraz na korzystną modyfikację mikrobioty, której zaburzeń dowodzą wyniki badań.

Dolegliwości bólowe w jamie brzusznej są zawarte w definicji IBS i towarzyszą wszystkim klinicznym postaciom tej choroby, stąd potrzeba stosowania leczenia niwelującego ich nasilenie. Do sposobów postępowania terapeutycznego we wszystkich postaciach IBS należy więc stosowanie dwóch grup leków: rozkurczowych, czyli spazmolitycznych, oraz (jako leków drugiego wyboru) przeciwdepresyj-

nych, których skuteczności dowiodły wyniki randomizowanych badań klinicznych [2, 8, 22, 32, 33]. Leki rozkurczowe to duża i heterogenna grupa preparatów, należą do niej farmakoterapeutyki wywierające efekt atropinowy: hioscyna, otylonium, pinaweryna, cymetropium czy dicyklomina, przeciwwskazane w przypadku jaskry czy przerostu gruczołu krokowego, oraz leki, które takiego skutku nie powodują, działając nie poprzez efekt antycholinergiczny, lecz bezpośrednio na mięśniówkę gładką – hamując napływ wapnia do miocytów. Ta grupa leków stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę u osób z czynnikami ryzyka nakazującymi ostrożność. Należą do niej: drotaweryna, mebeweryna i alweryna – obecne na polskim rynku farmaceutycznym [2, 34, 35]. Trimebutyna, wywierająca działanie przeciwbólowe dzięki blokowaniu kanałów sodowych, postrzegana jest głównie jako regulator motoryki przewodu pokarmowego [2]. Leki rozkurczowe są stosunkowo bezpieczne, mimo że jest to grupa bardzo heterogenna, oparta na działaniu w różnych mechanizmach. Działania uboczne, dotyczące głównie preparatów o mechanizmie atropinowym, obejmują przede wszystkim suchość w ustach, zawroty głowy i nieostre widzenie.

Na podstawie wyników badań EBM wykazano także skuteczność leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza trójpierścieniowych (*tricyclic antidepressants* – TCA), w mniejszym stopniu inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Są one stosowane jako leki drugiego wyboru, zmniejszają ogólne poczucie choroby w IBS, a najbardziej istotnym skutkiem ich stosowania okazała się redukcja odczuwania dolegliwości bólowych, co niewątpliwie ma związek ze złożonym, ośrodkowym i obwodowym mechanizmem ich działania [36–38].

Powyższe zalecenia, zarówno dotyczące stylu życia, jak i diety oraz omówionych leków rozkurczowych i przeciwdepresyjnych, odnoszą się do wszystkich postaci klinicznych IBS.

W postaci z dominującym zaparciem zawsze pierwszoplanową rolę odgrywają właściwe nawodnienie oraz stosowanie błonnika rozpuszczalnego, ale polskie rekomendacje zalecają stosowanie objawowo preparatów glikolu polietylenowego (makrogoli) jako leków zmniejszających nasilenie zaparcia, choć niewpływających na zmniejszenie ogólnego poczucia choroby [39]. W rekomendacjach *American Gastroenterological Association* (AGA) na pierwszym miejscu postawiono stosowanie niedostępnych na polskim rynku farmaceutycznym leków stymulu-

jących sekrecję chlorków i dwuwęglanów, a tym samym wody do światła jelita, na czele z linaklotydem, obok tenapanoru, plekanatydu i lubiprostonu [33]. W przypadkach IBS-C u kobiet poniżej 65. roku życia bez obciążenia niedokrwienymi epizodami sercowo-naczyniowymi i neurologicznymi w wywiadzie AGA sugeruje ponownie (po wycofaniu z rynku farmaceutycznego w 2007 r.) tegaserod. Ten częściowy agonista receptorów serotoninowych 5-HT₄ stymuluje motorykę jelit i zwiększa ilość wody w przewodzie pokarmowym, wymaga jednak ostrożności w stosowaniu i nie jest obecny na polskim rynku [33].

W postaciach klinicznych innych niż IBS-C, czyli z dominującą biegunką lub mieszanej, rekomendowane jest stosowanie niewchłaniającego się z przewodu pokarmowego eubiotyku – rifaksyminy. Stwierdzono statystycznie istotną korzyść z jej przyjmowania w leczeniu objawów IBS ogółem, a także w terapii wzdęcia, bólu i w normalizacji częstości wypróżnień [22, 32, 40–42]. Jest to eubiotyk skuteczny wobec patogenów, lecz niezaburzający składu mikrobioty, skuteczny w eradykacji SIBO, niewchłaniający się z przewodu pokarmowego i niegenerujący antybiotykooporności. Rifaksymina korzystnie moduluje mikrobiotę i działa przeciwpalnie przez receptor pregnanu X [21, 42, 43].

W objawowym leczeniu biegunki powszechnie stosowany jest loperamid, obwodowy regulator receptorów opioidowych hamujący wzmożoną perystaltykę jelitową, jednak nie wpływa on na ogólne objawy IBS [32].

Z leków niedostępnych w Polsce w zwalczaniu biegunki w IBS-D stosowana jest eluksadolina – mieszany agonista receptorów opioidowych działający miejscowo na jelitowy system neuronów, niemający przy tym działań niepożądanych typowych dla opioidów [32, 44]. Należy zaznaczyć, że u osób nadużywających alkoholu, po cholecystektomii czy zapaleniu trzustki lub z dysfunkcją zwieracza Oddiego lek nie powinien być stosowany z powodu ryzyka ostrego zapalenia trzustki. Inny lek wykorzystywany w IBS-D – alosetron, również niedostępny w Polsce, to selektywny antagonist receptoru serotoninowego 5-HT₃, stosowany z ostrożnością u kobiet z IBS-D przy nieskuteczności innych metod [45]. We wszystkich postaciach klinicznych IBS istotne znaczenie w poszukiwaniu skutecznego leczenia ma dążenie do korzystnej modyfikacji mikrobioty. Wspomniano już o pozytywnych skutkach stosowania rifaksyminy. Raz jeszcze należy podkreślić, że zgodnie z obecnym stanem wiedzy transplantacja

mikrobioty jelitowej od zdrowego dawcy nie jest w tym wskazaniu rekomendowana [2, 22, 32, 33].

W związku z tymi dążeniami prowadzone są liczne badania dotyczące roli i skuteczności probiotyków w postępowaniu terapeutycznym u pacjentów z IBS, choć trudno jest porównywać wyniki różnych prac ze względu na różnice w konstrukcji badań, dawkach probiotyków i w ocenie punktów końcowych. Z całą mocą należy podkreślić, że skuteczność probiotyków jest ściśle zależna od szczepów i można rekomendować tylko te z nich, które zostały poddane randomizowanym badaniom klinicznym pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności. Rekomendacje polskie, brytyjskie, niemieckie i ostatnie rekomendacje *American College of Gastroenterology* (ACG) z 2020 r. uwzględniają probiotyki w postępowaniu z pacjentami z IBS, ale tylko szczepy spełniające powyższy warunek [2, 22].

Przykładem takiego probiotyku, którego korzystnego działania dowodzą wyniki badania FLORAVIE opublikowane w 2022 r., jest *Bifidobacterium longum* 35624 (poprzednio zwany *Bifidobacterium infantis* 35624) [46]. Preparat probiotyczny w dawce 1 kapsułka dziennie (10^9 jednostek tworzących kolonie) podawano przez 4 tygodnie pacjentom z różnymi typami IBS, wśród których 48% miało umiarkowane, a 46% ciężkie nasilenie objawów choroby. Stwierdzono poprawę jakości życia chorych, szczególnie w grupie z ciężką postacią IBS, w której po leczeniu u połowy pacjentów zmieniono kwalifikację na umiarkowaną, a poprawę nasilenia objawów wykazano łącznie u 30% leczonych [46]. Poprawę tę uzyskano po 4-tygodniowym, czyli stosunkowo krótkim okresie leczenia. W innych badaniach czas podawania probiotyku waha się między 8 a 12 tygodni, z tendencją do wydłużania [47, 48].

Warto podkreślić, że we wcześniejszym badaniu O'Mahony i wsp. oceniali efekty 8-tygodniowego leczenia z zastosowaniem *B. infantis* 35624 nie tylko

pod względem nasilenia objawów, lecz także profilu cytokin przeciw- i prozapalnych, stwierdzając dodatnią korelację, co sugeruje immunomodulujące działanie tego szczepu probiotycznego [48].

Szczepy o prawdopodobnie korzystnym wpływie na objawy IBS przedstawiono w tabeli 2 [49].

Strategia terapeutyczna oparta na modulacji mikrobioty jelitowej zasługuje na uwagę i dalsze badania, zwłaszcza ukierunkowane na skutki leczenia probiotykami w konkretnych grupach pacjentów, dobranych również pod względem etnicznym, co może poprawić wyniki leczenia.

Piśmiennictwo

1. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150: 1262-1279.
2. Pietrzak A, Skrzydło-Radomańska B, Mulak A i wsp. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego. *Gastroenterol Rev* 2018; 13: 2-30.
3. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal U i wsp. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1305-1318.
4. Van Oudenhove L, Levy R, Crowl M i wsp. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1355-1367.
5. Vandvik P, Lydersen S, Farup P. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 650-656.
6. Qin H, Cheng C, Tang X i wsp. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14126- 14131.
7. Weaver K, Sherwin L, Wallit B i wsp. Neuroimaging the brain-gut axis in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 320-333.
8. Lacy B, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.
9. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable bowel syndrome-a clinical review. *JAMA* 2015; 9: 949-958.
10. Oshima T, Tien Ho Siah K, Yoshimoto T i wsp. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2020; 36: 1820-1827.
11. Blackett JW, Ijanhua L, Jodorkovsky D, Freedberg D. Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19. *Neurogastroenterol Motil* 2021; 34: e14251.
12. Lewandowski K, Kaniewska M, Rosołowski M, Rydzewska G. Gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Gastroenterology Rev* 2023; 18: 61-66.
13. Klem F, Wadhwa A, Prokop L i wsp. Prevalence, risk factors and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 152: 1042-1054.
14. Mayer E, Savidge T, Shulman R. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014; 146: 1500-1512.

Tabela 2. Probiotyki o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy zespołu jelita nadwrażliwego (IBS) [49]

Probiotyki o prawdopodobnym korzystnym wpływie na objawy IBS

- *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75
- *Bifidobacterium infantis* 35624
- *Bifidobacterium lactis*
- *Escherichia coli* DSM 17252
- *Lactobacillus acidophilus* SDC 2012, 2013
- *Lactobacillus plantarum* 299v
- *Bacillus coagulans* GBI-30, 6086
- *Bifidobacterium animalis*
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745
- *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856

15. Tillisch K, Labus J. Advances in imaging the brain-gut axis: functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2011; 140: 407-411.
16. Takakura W, Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. *Front Psychiatry* 2020; 11: 664.
17. Black T, Manolakis C, Di Palma J. “Red flag” evaluation yield in irritable bowel syndrome. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21: 153-156.
18. Menees S, Kurlander J, Goel A i wsp. Meta-analysis of the utility of common serum and fecal biomarkers in adults with IBS. *Gastroenterology* 2014; 146: S194.
19. Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F i wsp. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *Unit Eur Gastroenterol* 2017; 5: 773-788.
20. Song K, Jung H, Kim H i wsp. Clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24: 197-215.
21. Chen B, Kim J, Zhang Y i wsp. Prevalence and predictors of small intestine bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 807-818.
22. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM i wsp. ACG Clinical Guideline: management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2020; 116: 17-44.
23. Robertson D, Kaminski M, Bretthauer M i wsp. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut* 2015; 64: 982-990.
24. Limsui D, Pardi D, Camilleri M i wsp. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 175-181.
25. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL i wsp. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal Bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518.
26. Marsh A, Eslick EM, Eslick GD. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr* 2016; 55: 897-906.
27. Black Ch, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2022; 71: 1117-1126.
28. Spiller R. Impact of diet on symptoms of the irritable bowel syndrome. *Nutrients* 2021; 13: 575-619.
29. Abbeele PVD, Belzer C, Goossens M i wsp. Butyrate-producing *Clostridium* cluster XIVa species specifically colonize mucins in an in vitro gut model. *ISME J* 2013; 7: 949-961.
30. Rossi M, Corradini C, Amaretti A i wsp. Fermentation of fructooligosaccharides and inulin by Bifidobacteria: a comparative study of pure and fecal cultures. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 6150-6158.
31. O’Keeffe M, Jansen C, Martin L i wsp. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13154.
32. Lembo A, Sultan S, Chang L i wsp. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology* 2022; 163: 137-151.
33. Chang L, Sultan S, Lembo A i wsp. AGA clinical practice guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2022; 163: 118-136.
34. Zheng L, Lai Y, Lu W i wsp. Pinaverium reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a multi-center, randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1285-1292.
35. Hou X, Chen S, Zhang Y i wsp. 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 pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 783-793.
36. Vahedi H, Merat S, Momtahan S i wsp. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 678-684.
37. Tack J, Broekaert D, Fischler B i wsp. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006; 55: 1095-1103.
38. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P i wsp. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 108-115.
39. Award 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: 1131-1138.
40. Pimentel M, Lembo A, Chey W i wsp. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 363: 22-32.
41. Lembo A, Pimentel M, Rao S i wsp. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-1121.
42. Menees S, Maneerattannaporn M, Kim H i wsp. The efficacy and safety of rifaximin for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 28-35.
43. Schoefeld P, Pimentel M, Chang L i wsp. 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: 1161-1168.
44. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ i wsp. Eluxadolone for irritable bowel syndrome with diarrhea. *N Engl J Med* 2016; 374: 242-253.
45. Chey WD, Chey WY, Heath AT i wsp. Long-term safety and efficacy of alosetron in women with severe diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2195-2203.
46. Sabate J-M, Iglicki F. Effect of Bifidobacterium longum 35624 on disease severity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2022; 28: 732-744.
47. Skrzydło-Radomańska B, Prozorow-Król B, Cichoż-Lach H. The effectiveness of synbiotic preparation containing Lactobacillus and Bifidobacterium probiotic strains and short chain fructooligosaccharides in patients with diarrhea predominant irritable bowel syndrome – a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* 2020; 12: 1999.

48. O'Mahony L, Mc Carthy J, Kelly P i wsp. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551.
49. McFarland LV, Karakan T, Karatas A. Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinical Medicine* 2021; 41: 101154

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8
20-090 Lublin
e-mail: barbara.radomanska@gmail.com