

Farmakoterapie dráždivého tračnicku

Jan Juřica^{1,2}, Radek Kroupa^{2,3}

¹Farmakologický ústav LF MU, Brno

²Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN Brno

Dráždivý tračnick je jedním z nejčastějších funkčních onemocnění trávicího traktu. Nejčastějšími symptomy jsou gastrointestinální dyskomfort, abdominální bolest, nadýmání a změna formy a/nebo četnosti stolice. Farmakoterapie tohoto onemocnění je doplňkem dietních a režimových opatření a je čistě symptomatická, mnohdy však přináší pacientům zásadní úlevu od obtíží. Tento článek je farmakologickým přehledem skupin léčiv používaných v terapii dráždivého tračnicku. Představuje tedy mechanismy působení a zvláštnosti farmakokinetiky v současnosti používaných spasmolytik, laxativ, antidiarhoik, prokinetik, antibiotik a psychotropních léčiv používaných v léčbě tohoto onemocnění a jejich pozici v současné paletě léčiv na základě EBM a současných guidelines.

Klíčová slova: dráždivý tračnick, farmakoterapie, spasmolytika, laxativa, antidiarhoika, antidepresiva.

Pharmacotherapy of irritable bowel syndrome

Irritable bowel syndrome is one of the most frequent functional diseases of gastrointestinal tract. Among typical symptoms there are GIT dyscomfort, abdominal pain, bloating, and change in stool consistency and/or stool frequency. Pharmacotherapy is supplementary to dietary and regime approaches and is truly symptomatic, but it often brings patients significant relief from symptoms. This article is pharmacological review of groups of drugs used in the treatment of irritable bowel syndrome. It introduces mechanisms of action, particularities of pharmacokinetics of spasmolytics, laxatives, antidiarhoics, prokinetics, antibiotics and psychotropic drugs in the treatment of irritable bowel syndrome and their position in the current range of medicines, based on EBM and current guidelines.

Key words: irritable bowel, pharmacotherapy, spasmolytics, laxatives, antidiarhoics, antidepressants.

Úvod

Funkční poruchy GIT patří mezi nejčastější důvody návštěvy praktického lékaře (1). Prevalence dráždivého tračnicku (Irritable Bowel Syndrome, IBS) je vyšší u žen a kolísá v závislosti na regionu – od cca 8% v severní Evropě až po cca 30% v některých oblastech severní Afriky. V České republice je prevalence srovnatelná se zeměmi západní Evropy – celková prevalence je cca 13% (od cca 9% u mužů do 15% u žen) (2–4). IBS doprovází řadu jiných onemocnění (např. se vyskytuje až u 50–90% pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou a naopak až

40% pacientů s IBS trpí nějakou formou úzkosti (5). Z výše uvedeného je patrné, že etiologie je značně různorodá a multifaktoriální. Mezi predisponující faktory patří genetické faktory (mutace v serotoninovém transportéru, mutace s důsledkem změny exprese TNF- α , IL10, TGF- β), stres – aktivace HPA osy, změny v expresi IL), změny ve střevním mikrobiomu (nižší zastoupení *spp. Lactobacillus, Bifidobacterium*, vyšší zastoupení *Enterobacter, Veillonella, Haemophilus*), nedávno prodělané střevní infekce (*spp. Salmonella, Shigella, Campylobacter, Escherichia, Giardia*, noroviry, *Norwalk virus*) (4, 6). Jednoznačný vyvo-

lávající faktor není přesně znám, v patogenezi onemocnění se významně uplatňuje viscerální hypersenzitivita, poruchy motility a hypersekrece v kontextu centrálních i vnějších vlivů. Velmi důležitou modalitou ovlivňující průběh onemocnění, četnost a intenzitu příznaků je dieta.

Symptomatologie dráždivého tračnicku je pestrá a zahrnuje především střevní dyskomfort se změnou frekvence a konzistence stolice, abdominální bolest, nekompletní vyprázdnění, přítomnost hlenu ve stolici, nadýmání. Klinická diagnostika je založena na vyloučení jiných organických onemocnění pomocí anamnézy,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D., jurica@med.muni.cz
Farmakologický ústav LF MU, Brno, Kamenice 5, 625 00 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2017; 13(2): 52–59
Článek přijat redakcí: 29. 4. 2017
Článek přijat k publikaci: 5. 5. 2017

klinického vyšetření a základních laboratorních testů. K „pozitivnímu“ stanovení diagnózy IBS je možno využít definovaná diagnostická kritéria, která jsou v čase opakovaně aktualizována a drobně upravována. Dle poslední verze tzv. Římských kritérií IV z r. 2016 mezi hlavní diagnostické symptomy patří bolest břicha trvající více než 6 měsíců, vyskytující se alespoň jednou týdně v posledních 3 měsících, asociovaná s nejméně 2 modalitami z následujících 3: 1) bolest spojená s defekací, 2) změna frekvence stolice, 3) změna formy (konzistence) stolice (4). Kromě teoretických kritérií, která nemusí všichni pacienti splňovat, je v praxi diagnostika podpořena i výskytem jiných chronických potíží spojených s břišním dyskomfortem, typickým rozložením defekací do ranních a postprandiálních částí dne a výskytem dalších psychosociálních faktorů.

Při diagnostice je nutné odlišit jiné definované stavy, jako jsou kolorektální karcinom, idiopatické střevní záněty, intolerance laktózy, celiakie, u žen pak i ovariální karcinom (4, 6).

V závislosti na dominujících projevech lze odlišit až 4 typy dráždivého tračníku: IBS s dominujícím příznakem průjem (IBS-D), s dominujícím zácpou (IBS-C), smíšený (IBS-M) a neklasifikovatelný (IBS-U) (6–9). Dle převažujících symptomů je pak vedena léčba.

Farmakologická léčba

Vzhledem ke komplexní povaze onemocnění nelze cíleně terapeuticky ovlivnit všechny mechanismy, které se podílejí na vzniku potíží. Farmakoterapie je doplňkem dietních a režimových opatření, popř. probiotik, psychoterapie, nicméně může poskytnout pacientům výraznou úlevu od obtíží. V terapii IBS se používají spasmolytika, laxativa, prokinetika, antidiarhoika, deflatulencia, antibiotika a psychotropní léčiva.

Spasmolytika

Spasmolytika jsou mezi nejčastěji používanými léčivy IBS, přestože doklady o evidenci jejich účinnosti se různí, nicméně metaanalýzy prokazují jejich účinnost na abdominální bolest a objevují se i v doporučeních odborných společností, např. i v National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines z r. 2008, aktualizovaných v r. 2017 (10). Z pohledu farmakologa lze spasmolytika rozdělit na muskulotropní, působící přímo na hladký sval, a neurotropní, která však mají anticholinergní účinek, což může

komplikovat některé jiné symptomy, především zácpu, a také mohou působit centrální nežádoucí účinky (zmatenost, podrážděnost, sucho v krku nebo útlum kognitivních funkcí). Pacienti je však celkově vzato obvykle dobře tolerují.

Alverin (Meteospasmyl – kombinace alverin + simetikon)

Alverin patří mezi muskulotropní spasmolytika: prostřednictvím inhibice fosfodiesterázy a následného zvýšení intracelulární hladiny cAMP dochází k blokádě vápníkového kanálu v buňkách hladké svaloviny a její relaxaci. Přesto byl v některých experimentálních modelech popsán i anticholinergní účinek. Alverin se absorbuje jen minimálně a plazmatické hladiny setrvávají konstantně nízké (AISLP). Jeho účinek v kombinaci se simetikonom se zdá být spolehlivě prověřený (4). Databáze Dynamed mj. zmiňuje 2 studie se 412, resp. 436 pacienty s IBS, ve kterých kombinace prokazatelně mírnila bolest, resp. zvyšovala pravděpodobnost remise (11, 12). Kombinace alverin citrátu se simetikonom má v rámci spasmolytik dle databáze Dynamed asi nejlepší evidenci účinku („level 1 [likely reliable]“), podává se 60 mg 2–3x denně.

Mebeverin (Duspatalin retard)

Mebeverin je také muskulotropní spasmolytikum s přímým účinkem na hladké svalstvo GIT a nemá tedy anticholinergní účinek. Jeho mechanismus působení není objasněn, mezi uvažované mechanismy patří inhibice iontových kanálů, inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, lokálně anestetický účinek i změny v resorpci vody ze střeva. Mebeverin se po p. o. podání rychle a kompletně absorbuje, metabolizuje esterázami a vylučuje močí s eliminačním poločasem 5,8 hod. Mebeverin je dobře tolerován, avšak metaanalýza z r. 2010 neprokázala jeho lepší účinek na celkové zlepšení symptomů v porovnání s placebem (6).

Otilonium bromid (Spasmomen)

Otilonium je látka s anticholinergními účinky, vedle toho je blokátor vápníkových kanálů, a tak působí spasmolyticky. Otilonium se z GIT téměř neabsorbuje, což je s ohledem na možné anticholinergní nežádoucí účinky výhodné. Na druhou stranu se výrazně distribuuje do hladké svaloviny GIT. Je jedním ze spasmolytik, u nichž byl účinek na symptomy IBS prokázán (level of evidence 2) (4, 13).

Drotaverin (NO-SPA)

Drotaverin je muskulotropní spasmolytikum, inhibujícím fosfodiesterázu, tím dochází k aktivaci proteinkinázy fosforylující lehké řetězce myosinu a ke snížení jeho afinity ke komplexu kalmodulin-Ca²⁺ ionty. Drotaverin se v mezinárodních doporučených postupech a review příliš neobjevuje, nicméně v několika málo studiích se zdá být účinný (14). Poněkud nelogicky uvádí Rai a kol. dobrý účinek i na obstrukci; tento účinek je vysvětlován jako účinek spasmolytik na funkční obstrukci pozitivním ovlivněním fázických kontrakcí tlustého střeva, které mohou zácpu působit (14).

Butylskopolamin (Buscopan)

Butylskopolamin (syn. hyoscin butylbromid) je kvarterní antimuskarinkum, které se vstřebává jen velmi omezeně, navíc ani po i. v. podání neprostupuje hematoencefalickou bariérou, a tak nemá centrální anticholinergní účinky. Naopak má afinitu především ke gangliím viscerální stěny. Butylskopolamin je účinnější než placebo, kombinace s paracetamolem jeho účinnost na bolestivé spasmoly u IBS však nezlepšila (4, 15). Nežádoucí účinky jsou typicky anticholinergní, periferní (sucho v ústech, tachykardie, retence moči).

Databáze Dynamed uvádí s odkazem na metaanalýzu a databázi Cochrane mezi spasmolytiky s **prověřeným účinkem** kombinaci alverin/simetikon, cimetropium, dicykloverin, cimetropium/dicyklomin, otilonium, mátovou silici, pinaverium a pinaverium/simetikon (4). Z nich je v ČR na trhu pouze alverin v kombinaci se simetikonom a otilonium. Naopak mezi látkami, u kterých se dle pravidel EBM **nepodařilo prokázat účinnost**, uvádí mebeverin, samotný alverin, pirenzepin, prifinium, propirox a rociverin. K výsledkům těchto metaanalýz je nutno přihlížet s vědomím toho, že samotné onemocnění IBS má výraznou psychickou složku a že pacienti v těchto studiích odpovídají na placebo ve 30–80% případů (16).

Deflatulencia

Polysiloxany Simetikon (Meteospasmyl – kombinace s alverin citrátem, Espumisan), Dimetikon (Sab-Simplex)

Simetikon, polydimethylsiloxan, je inertní substance bez farmakologické aktivity, která

fyzikálním mechanismem snižuje tvorbu plynu a usnadňuje jeho evakuaci z trávicího traktu. Podobné vlastnosti má i dimetikon. Obě látky snižují povrchové napětí bublin obsahujících plyn, což umožňuje jejich lepší rozpuštění, resp. formování a vytvoření plynové masy, která je potom snadněji evakuována. Vedle toho po požití vytváří simetikon na sliznici trávicího traktu silikonový ochranný film.

Simetikon není absorbován a působí výhradně intraluminálně v trávicím traktu. Systémové účinky nejsou známy. Po perorálním podání se vylučuje stolicí v nezměněné formě, v kombinaci také zpomaluje absorpci alverin citrátu z GIT (13).

Dimetikon také není absorbován, je chemicky inertní a vylučuje se v nezměněné formě, obě látky podávané samostatně (bez spasmolytik) jsou indikovány v terapii flatulence, meteorismu, při diagnostických výkonech (13).

Účinek kombinace alverin citrát + simetikon nastupuje za 30–60 minut po perorálním podání a přetrvává 3–4 hodiny. Dle World Gastroenterology Organisation Global Guidelines z r. 2015 ovšem není dostatečná evidence účinnosti simetikonu na nadýmání a meteorismus, nicméně kombinace s alverin citrátem se opakovaně prokázala být účinná (viz alverin citrát) a české doporučené postupy pro praktické lékaře (z r. 2007) uvádějí simetikon jako možnou alternativu při nadýmání (2, 3).

Laxativa

Laxativa se doporučují u IBS-C, popř. IBS-M. Obecně nejsou příliš doporučována kontaktní laxativa (bisakodyl, pikosulfát, antrachinonové glykosidy seny – sennosidy), naopak se doporučují objemová laxativa – osemení jitrocele indického – Psyllium, popř. rozpustná vláknina z ovesných vloček, nikoli však pšeničné otruby (nerozpustná vláknina), které mohou naopak zhoršit ostatní symptomy IBS (3, 4). Objemová laxativa jsou však celkově hodnocena jako málo účinná (4, 6, 10). Osmotická laxativa (síran hořečnatý, laktulóza, polyethylenglykol – makrogol) zvyšují sekreci vody do střeva a spontánní pohyby střeva, jsou doporučována u IBS-C. Dobrá evidence účinku je u polyethylenglykolu, glycerolu a sorbitolu. Osmotická laxativa ovšem méně ovlivňují celkové symptomy u IBS, především jeho složku bolesti a distenze (4, 6). České doporučené postupy a mezinárodní guidelines se liší při doporučování laktulózy – zatímco české doporučené postupy ji mezi alternati-

vami uvádějí, podobně i World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, v doporučených postupech NICE, stejně jako v databázi Dynamed již doporučována není (4, 10). Kupodivu nejsou dohledatelné žádné prospektivní studie s kontaktními laxativy u pacientů s IBS.

Polyethylenglykol, syn. PEG 3350, Makrogol 4000 (Forlax)

Polyethylenglykol-makrogol je polymerní sloučenina – stupeň polymerace je vyznačen číslem. Na lineární řetězec PEG se vážou vodíkovými vazbami molekuly vody. PEG se ve střevě neabsorbuje a nemetabolizuje. PEG je v terapii IBS-C a IBS-M účinnější než laktulóza a patří k laxativům první volby z důvodu dobrého bezpečnostního profilu a nízké ceny (6).

Glycerol (Suppositoria Glycerini)

Glycerol je trojsytný alkohol, který má relativně rychlý účinek, je alternativou PEG, doporučovaný spíše v našich podmínkách a českými doporučenými postupy než v zahraničí (2). Jedná se o laxativum s kombinovaným objemovým-lokálně dráždivým a osmotickým efektem. Svým mírným osmotickým účinkem lokálně dráždí sliznici, přitom současně lubrikuje sliznici rektu a vyvolává defekační reflex (13).

Laktulóza (Duphalac, Laktulóza)

Laktulóza je syntetický disacharid, je rozkládána v tlustém střevě působením bakteriální flóry za vzniku organických kyselin, které acidifikují obsah tlustého střeva. Svým osmotickým účinkem zvyšují objem střevního obsahu. Využívá se i v terapii jaterní encefalopatie a má i probiotický účinek – zvýšením obsahu acidofilních bakterií (*spp. Lactobacillus, Bifidobacterium*), které amoniak zachycují a převádějí oxidací do oxidu dusíkatého, který se vylučuje stolicí. Za normálních okolností se laktulóza téměř nevstřebává. Může pomoci při fenotypizaci pacientů a citlivosti tenkého střeva a tíže IBS (17). Pacienti s poruchou integrity tenkého střeva vykazovali horší symptomatologii (Function Bowel Disorder Severity Index – FBDSI) než pacienti s IBS a normální citlivostí a propustností střeva (17). Laktulóza je také jedním ze substrátů používaných při diagnostice syndromu bakteriálního přerůstání (SIBO) v methanovém dechovém testu. Jak bylo uvedeno výše, novější guidelines ji však uvádějí jako vysloveně nevhodnou (4, 6).

Lubiproston

Lubiproston (mastná kyselina odvozená od prostanoidu) byl zaveden do praxe v USA v r. 2006, v Evropě v r. 2012 v terapii zácpy navozené opioidy u chronické nenádorové bolesti. V některých zemích je indikován i v terapii idiopatické chronické zácpy a v terapii IBS u žen. Je to aktivátor chloridových kanálů zvyšující sekreci vody do střeva. Prodlužuje žaludeční vyprazdňování, což může působit nauzeu (4). Lubiproston se téměř neabsorbuje, mimo GIT je jeho dostupnost nízká, T_{max} je cca 1,1 hod, váže se extenzivně na proteiny plazmy, ze 2/3 se vylučuje močí, z 1/3 ledvinami. Je dobře tolerován, mezi nežádoucí účinky patří průjem a nauzea (závisle na dávce, lze minimalizovat podáním s jídlem), nejsou však časté (18, 19). Lubiproston není aktuálně v ČR registrován, jeho udávanou nevýhodou je vyšší cena. V review American College of Gastroenterology (ACG) z r. 2014 je velmi dobře hodnocen, jako jedina z mála látek získala silné doporučení s dobrou kvalitou studií (22).

Linaklotid (Constella)

Linaklotid je syntetický peptid, agonista lumenálního receptoru spojeného s guanylát-cyklázou C. Zvýšením cGMP dojde k otevření chloridového CFTR kanálu (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Zvyšuje se propustnost pro ionty Cl⁻ a HCO₃⁻, tím se zvyšuje podíl vody ve stolici a četnost stolice. Na rozdíl od ostatních laxativ ulevuje i od bolesti a nadýmání, ve zvířecích modelech dokonce snižoval hyperalgezi. Užívá se v dávce 290 µg jednou denně, 30 minut před jídlem. Linaklotid se téměř neabsorbuje, vylučuje se ve formě rozštěpených peptidových frakcí, hlavním nežádoucím účinkem je průjem (až 20% pacientů) (4, 6, 20). Jeho nevýhodou se zdá být snad jen vyšší cena a zatím relativně málo zkušeností, a snad i proto je v doporučených postupech uváděn až jako druhá nebo třetí volba laxativa (3, 4). V ČR není dostupný.

Tegaserod (Zelnorm)

Tegaserod je parciální agonista 5HT₄ receptorů, po jejichž aktivaci stimuluje peristaltiku, sekreci do střeva a snižuje viscerální citlivost (21). Tegaserod byl hodnocen ve velké studii u IBS se zácpou, ovšem byl záhy stažen z trhu, z důvodu kardiovaskulárních nežádoucích účinků v r. 2007 (6).

Prukaloamid (Resolor) je dalším selektivním agonistou 5HT₄ receptorů, v ČR a zemích Evropy je registrován pro terapii chronické zácpy, pokud jsou neúčinná laxativa. Prukaloamid je selektivnější a bezpečnější než tegaserod, je účinný v terapii zácpy, zlepšuje konzistenci stolice, ulevuje od bolesti a napětí ve střevě a zlepšuje kvalitu života (6). Studie s prukaloamidem ovšem u IBS nebyly provedeny, a v guidelines je proto zmiňován pouze okrajově.

Antidiarhoika

Opioidy

Syntetické ligandy periferních opioidních receptorů se používají v terapii akutního průjmu, někdy i průjmu chronického (difenoxylát spolu s velmi nízkou dávkou atropinu). Pouze loperamid se však objevuje v doporučených odborných společnostech (4), v některých je dokonce lékem volby u IBS-C. Doporučení v tomto ohledu ovšem nejsou jednotná – zatímco NICE guidelines doporučují loperamid jako lék volby, dle American College of Gastroenterology (ACG) je evidence nedostatečná (4, 10, 22), resp. dle American Gastroenterological Association Institute Guideline velmi nízká (23). Nеспецифické ligandy opioidních receptorů s centrálními účinky, jako etylmorfin a kodein, se v léčbě IBS dnes běžně nepoužívají.

Loperamid (Imodium, Loperon, Lopacut)

Loperamid je piperidinový derivát, syntetická látka blízká difenoxylátu a pethidinu. Je agonistou periferních opioidních receptorů, inhibuje uvolňování acetylcholinu a prostaglandinů, zvyšuje resorpci vody ze střeva a zvyšuje tonus cirkulární i longitudinální hladké svaloviny střev i análního sfinkteru. Studie prokázaly jeho účinek na průjem u pacientů s IBS-C, ovšem bolest nebo celkové symptomy zdá se příliš neovlivňuje (4, 6, 13). Vstřebává se z GIT, avšak s ohledem na výrazný first pass efekt je jeho dostupnost nízká, stejně tak prostupnost hematoencefalickou bariérou, a tak jsou jeho centrální nežádoucí účinky zanedbatelné.

Difenoxylát (Reasec – difenoxylát + atropin)

Zatímco loperamid se v doporučeních vyskytuje, difenoxylát nikoli, přestože mají shodný mechanismus účinku a lze předpokládat podob-

nou účinnost, nicméně toto může být způsobeno nedostupností samotného difenoxylátu v lékové formě bez atropinu.

Eluxadolín

Eluxadolín je látka nově registrovaná v USA, v ČR zatím dostupná není. Jedná se o agonistu μ - a κ -opioidních receptorů a antagonistu δ -receptorů. Má velmi nízkou biologickou dostupnost, a proto se předpokládá jeho lokální účinek na GIT. V jedné randomizované studii prokázal v dávce 100 mg 2x denně pozitivní účinek nejen na průjem, ale i na bolest a celkovou kvalitu života, nicméně přináší s sebou riziko zvýšeného tonu Oddiho svěrače a riziko pankreatitidy (24). U pacientů s jaterními poškozením je nutná redukce dávky; u pacientů s těžkým jaterním poškozením je kontraindikován (4, 6). S ohledem na prozatím mizivé zkušenosti s touto látkou je obtížné definovat jeho místo v klinické praxi.

Další možností léčby IBS s průjmem je předpis **magistraliter přípravků s uhlíčanem vápenatým, solemi bismutu**, popř. kombinovaných se spasmolytiky a/nebo kodeinem (9). Tyto přístupy jsou ovšem pohledem EBM obtížně hodnotitelné a v doporučených postupech se vůbec neobjevují, což je s ohledem na jejich lokální oblíbenost a spíše osobní zkušenosti pochopitelné.

Prokinetika, antiemetika

Pro obecné použití prokinetik u IBS-C není dle současných zahraničních guidelines dostatečná evidence – zkoušena byla některá prokinetika, většinou s lepším efektem než placebo (25). Mezi uvažované látky můžeme zahrnout metoklopramid, mosaprid, domperidon, cisaprid, itoprid, tegaserod, prukaloamid a trimebutin.

Trimebutin

Trimebutin je parciálním agonistou opioidních receptorů μ a δ a antagonistou λ receptorů. Tímto mechanismem snižuje motilitu GIT a působí antidiarhoicky, spasmolyticky. Některé zdroje dokonce uvádějí, že jistým způsobem „normalizuje“ střevní peristaltiku a že je tedy účinný jak při průjmech, tak při zácpě, nicméně jiné studie (resp. metaanalýza) účinek u zácpy popírají (26). Podává se v dávce 100–200 mg 3x denně. Recentní studie potvrzuje účinek trimebutinu na symptomy IBS u dětí (27). V současnosti není registrován v ČR.

Setrony

Antagonisté 5HT₃ receptorů, které jsou v rámci GIT především na enterochromafinních buňkách, jsou nezastupitelnou součástí symptomatologické terapie v onkologii a pooperačního zvracení, ovšem u IBS je jejich použití limitované. Jednou ze zkoušených látek byl **alosektron** (0,5–1 mg 1–2x denně), který vykazoval mírný účinek na bolest a GIT dyskomfort, ovšem pouze u žen a bez účinku na nadýmání. Bohužel se u něj vyskytovaly komplikace související se zácpou (ischemická kolitida), a tak se u IBS přestal používat (r. 2000). V r. 2002 byl ale znovu po přehodnocení rizik v některých zemích zaveden do terapie (21, 28).

Dalším antagonistou 5HT₃ receptorů je **cilasektron** s podobnou účinností u žen a mužů, dále **ondansektron** a **ramosektron**, z nichž je u nás dostupný pouze ondansektron (*Zofran, Noventron, Ondansektron*). Rizikem a nežádoucím účinkem celé skupiny setronů je vzácné, avšak na dávce závislé prodloužení QT intervalu (4, 13) a poněkud nelogické (antagonismus na 5HT₃!) případy serotoninového syndromu při kombinaci se serotoninergními léčivy (především SSRI, SNRI, některé opioidy). V současnosti nepoužívanější **ondansektron** se rychle vstřebává s dostupností cca 60%, váže se na proteiny plazmy (cca 70%) a má eliminační poločas asi 3 hodiny (13). Ondansektron je účinný u IBS-D (urgence, průjem, nadýmání), ovšem příliš neovlivňuje abdominální bolest (3, 29).

Antibiotika

Rifaximin (Normix)

Rifaximin je nevstřebatelné, širokospektré, lokálně působící antibiotikum ze skupiny rifamycinů. Jeho mechanismem působení je inhibice bakteriální DNA dependentní RNA polymerázy, tím je inhibována syntéza bakteriální RNA. Je účinný jak na G+, tak i na G- aeroby i anaeroby. Rifaximin se podává u IBS bez zácpy v dávce 500–550 mg 3x denně po dobu 14 dní. Podání u IBS však není schváleno v SPC, avšak momentálně se jedná o postup v souladu se současnými guidelines (30). Dle velmi dobře designované prospektivní studie s více než 1 200 pacienty se ukázal jako přesvědčivě účinnější než placebo na všechny sledované ukazatele účinnosti při podobné frekvenci nežádoucích účinků (31). Podobných výsledků se dobraly i jiné studie

a dokonce i opakované podání v případě některých komponent onemocnění se prokázalo jako prospěšné (32). Předpokládaný pozitivní vliv rifaximinu může být vysvětlen ovlivněním bakteriálního přerůstání v tenkém střevě a úpravou dysmikrobie. Zatím se tedy zdá, že rifaximin je skutečně v terapii IBS přínosem s minimem nežádoucích účinků (33).

Ostatní antibiotika běžně používaná při střevních infekcích, jako jsou **kloroxin** (*Endiaron*), **nifuroxazid** (*Ercefuryl*) nebo neomycin, mají mnohem nižší evidenci účinku ve srovnání s rifaximinem. V doporučených postupech se zřídka objevují informace o **neomycinu**, který v dávce 500 mg/den zlepšil parametry laktulózového dechového testu (4), popř. i jiné symptomy (bolest, zácpa, celkové symptomy) (34). Dle závěrů jedné studie je také kombinace neomycin + rifaximin v terapii IBS velmi účinná (35). Zajímavé je také zjištění (z preklinické studie), že neomycin může snížit viscerální hypersenzitivitu prostřednictvím antagonismu vaniloidních receptorů (TRPV) (36).

Antidepresiva

S ohledem na etiopatogenezi onemocnění, koincidenci úzkostných nebo depresivních poruch a velkou odpověď placebo v klinických studiích není překvapivé, že jsou antidepresiva součástí zvažované léčby IBS. Z dostupných antidepresiv jsou v terapii IBS nejpoužívanější tricyklická (TCA) a inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Antidepresiva mohou účinkovat jednak svými centrálními psychotropními mechanismy, ale i svými „vedlejšími“ periferními mechanismy. Teoreticky vzato – TCA by svým anticholinergním účinkem mohla být účinná u IBS s průjmem, zatímco SSRI svým periferním serotoninergním účinkem spíše u IBS se zácpou, obě skupiny by pak mohly zlepšovat celkovou kvalitu života.

TCA

Tricyklická antidepresiva patří mezi tzv. multimodální antidepresiva, někteří psychiatři je označují také jako „špinavá“ („dirty drugs“), protože vykazují celou řadu účinků na různé receptorové systémy (inhibice zpětného vychytávání monoaminů, anticholinergní účinek, antihistaminový účinek, antiadrenergní, antiserotonergní) a vyvolávají tím i široké spektrum vedlejších účinků, z nichž některé mohou být terapeuticky využity, ovšem jiné lze pokládat čistě za nežá-

doucí účinky. TCA jsou indikována mj. i v terapii nádorové a neuropatické bolesti, a tak není divu, že i při IBS jsou účinná především na bolestivou složku onemocnění. Nejpoužívanějšími látkami ze skupiny TCA jsou nortriptylin a amitriptylin. TCA jsou účinná v léčbě bolesti a průjmu u IBS, zlepšují celkovou kvalitu života.

SSRI

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu mohou stejně jako TCA účinkovat jak centrálními, tak i periferními mechanismy. SSRI mohou svým selektivnějším serotoninergním účinkem příznivě ovlivnit především IBS se zácpou – potvrzují to data ze studie s **fluoxetinem**, který zkrátil střevní tranzitní čas. Z používaných zástupců lze dále zmínit **italopram**, **paroxetin**, **sertralin** nebo **fluvoxamin** (2). SSRI jsou celkově vzato lépe tolerovanými antidepresivy než TCA, ovšem jejich účinek označují některé práce jako sporný – SSRI údajně neovlivňují abdominální bolest, nadýmání ani celkové symptomy IBS (37, 38).

Metaanalýza z r. 2014 prokázala, že TCA jsou účinná v mírnění celkových symptomů IBS a účinek SSRI je sporný (38). Výsledky se shodují i s dřívě publikovaným review (39), ve kterém autoři uzavírají, že SSRI nejsou přesvědčivě účinné a že by neměly být používány u izolovaného IBS, ale jen u pacientů s komorbiditou deprese.

Spektrum nežádoucích účinků se u obou používaných skupin vcelku logicky mírně liší – zatímco pacienti léčení TCA měli především anticholinergní nežádoucí účinky (sucho v ústech, ospalost, palpitate), pacienti léčení SSRI zase poruchy spánku, bolesti hlavy, úzkost a nauzeu (38). Doporučené postupy World Gastroenterology Organisation Global Guidelines i doporučené postupy NICE nicméně uvádějí použití TCA jako možnou druhou linii léčby IBS a doporučují začít nízkou dávkou TCA (ekvivalent 5–10 mg amitriptylinu) a při nedostatečné odpovědi zvyšovat dávku až do 30 mg/den ekvivalentu amitriptylinu (3, 10). Dále tato doporučení uvádějí, že SSRI by se měly používat, jen pokud nejsou TCA v léčbě účinná (10). NICE guidelines také uvádí možnost použití inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI, především venlafaxin, popř. duloxetin) v léčbě bolesti u IBS (10, 40).

Poněkud zvláštní postavení má **sulpirid** (resp. jeho levotočivý izomer levosulpirid),

který patří svou strukturou a mechanismem působení mezi atypická neuroleptika. **Sulpirid** (*Prosulpin*, *Sulpirol*, *Dogmatil*) má bifázický účinek – nízké dávky prostřednictvím inhibice presynaptických D_2 a D_3 receptorů zvyšují výdej dopaminu, ve vyšších dávkách pak inhibují postsynaptické D_2 receptory. Tím se vysvětluje jeho pozitivní účinek na negativní symptomatologii u schizofrenie, deprese i periferní účinky na GIT. Sulpirid je antagonistou D_2 dopaminergních receptorů v submukóze a myoenterickém plexu a tím patrně snižuje tonus, zlepšuje dyspeptické symptomy a snižuje viscerální hypersenzitivitu a zlepšuje kvalitu života u pacientů s funkční dyspepsií (41, 42). Levosulpirid se ve výše zmíněných studiích užíval v dávce 25 mg 2–3× denně, racemát se užívá v dávce 150–300 mg ve 3 dávkách (13). V mezinárodních guidelineech ovšem sulpirid zmiňován není (23, 43), přestože několik studií prokázalo jeho účinnost (42, 44). Mezi nežádoucí účinky patří sedace, bolest hlavy, zmatenost, popř. vzácněji, zejména při vyšších dávkách, hyperprolaktinemie a galaktorea.

Nové perspektivní látky

Kromě výše zmíněných skupin jsou na obzoru (v různých fázích klinického hodnocení dle databáze clinicaltrials.gov) i nové látky, s novými mechanismy působení, jako např. nová spasmolytika na bázi antagonistů neurokininových receptorů, popř. agonisté adrenergických β_3 receptorů (45). Další zajímavou látkou, zatím neuvedenou do praxe, je elobixibat, který má potenciál ovlivnit zácpu. Elobixibat moduluje enterohepatální oběh žlučových kyselin, zvyšuje jejich produkci a sekreci do střeva, zvyšuje střevní motilitu a sekreci (6, 46).

Dietní opatření a nefarmakologická terapie

Protože hlavním cílem tohoto sdělení je především podat přehled léčiv používaných v terapii dráždivého tračníku, ostatní nefarmakologické přístupy, které jsou u funkčních poruch GIT nezastupitelné, budou zmíněny jen okrajově.

Vliv diety je diskutován ve všech přehledových člancích i v doporučených postupech jako možný vyvolávající faktor. Může jít přitom o přímý vliv složky potravy na motilitu, intoleranci konkrétní potraviny, hypersenzitivitu, změnu v mikrobiomu, která pak následně může vést

Tab. 1. Přehled léčiv používaných v terapii IBS, dostupných v ČR

| Léková skupina | Léčivo | Dávkování | Mechanismus účinku |
|----------------|-------------------|--|---|
| Spasmolytika | alverin citrát | 60 mg 2–3x denně | muskulotropní spasmolytikum, inhibice PDE |
| | mebeverin | 200 mg 2x denně | muskulotropní spasmolytikum, inhibice iontových kanálů |
| | otilonium | 40 mg 2–3x denně | neurotropní spasmolytikum, kvartérní anticholinergikum, blokátor Ca kanálů |
| | drotaverin | 80–120 mg 2–3x denně, max. 240 mg/den | muskulotropní spasmolytikum, inhibice PDE |
| | butylskopolamin | 10–20 mg 3–5x denně | neurotropní spasmolytikum, kvartérní anticholinergikum |
| Deflatulencia | simetikon | 40–300 mg 3–4x denně | polysiloxan, fyzikálně chemicky, snižuje povrchové napětí |
| | dimetikon | 76–115 mg každých 4–6 hodin | polysiloxan, fyzikálně chemicky, snižuje povrchové napětí |
| Laxativa | polyethylenglykol | 10–20 g 1x denně (ráno) | osmotické laxativum |
| | glycerol | 2 g (1 čípek) 1x denně | objemové/osmotické laxativum |
| | laktulóza | 15–45 ml/den | osmotické laxativum, ovlivnění mikrobiomu |
| | linaklotid | 290 µg 1x denně | agonista luminálního receptoru spojeného s guanylátcyklázou C, otevření CFTR kanálu |
| | prukaloprid | 2 mg 1x denně | agonista 5HT4 receptorů |
| Antidiarhoika | loperamid | 4 mg, následně 2 mg po každé řídké stolici, max. 16 mg/den | agonista opioidních receptorů, inhibitor uvolňování acetylcholinu |
| Prokinetika | domperidon | 10 mg 3x denně | antagonista DA-ergních receptorů |
| | itoprid | 50 mg 3x denně | periferní D ₂ antagonist, anticholinergikum |
| Antiemetika | ondansetron | 4–8 mg, 1–3x denně | antagonista 5HT3 receptorů |
| Antibiotika | rifaximin | 500–550 mg 3x denně, 14 dní | inhibice bakteriální DNA dependentní RNA polymerázy |
| | kloroxin | 250 mg 3x denně, 7 dní | nespecifický bakteriostatický, fungistatický, antiprotozoární účinek |
| | nifuroxazid | 200–400 mg 2–4x denně, max. 800 mg/den | nespecifický antibakteriální účinek, uvolnění superoxidů a dalších kyslíkových radikálů |
| Antidepresiva | amitriptylin | 5–50 mg 1x denně | TCA; inhibitor NAT, DAT, antagonismus na H ₁ , M, α ₁ receptorech |
| | nortriptylin | 10–50 mg 1x denně | TCA; inhibitor NAT, DAT, antagonismus na H ₁ , M, α ₁ receptorech |
| | imipramin | 10–50 mg 1x denně | TCA; inhibitor NAT, DAT, antagonismus na H ₁ , M, α ₁ receptorech |
| | fluoxetin | 20 mg 1x denně | SSRI, NRI, antagonismus 5HT2C |
| | sertralin | 25–50 mg 1x denně | SSRI, DRI |
| | paroxetin | 10–50 mg 1x denně | SSRI, NRI, anticholinergní účinek |
| | citalopram | 20–40 mg 1x denně | SSRI, antagonist H ₁ receptorů |
| | escitalopram | 10 mg 1x denně | SSRI |

DAT – dopaminový transporter, NAT – noradrenalinový transporter

k viscerální hypersenzitivě. To pak vede k terapeutickému pokusu s restrikcí příjmu konkrétní potraviny, popř. k tzv. „low FODMAPs“ dietě (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols – fermentovatelné oligosacharidy, disacharidy monosacharidy a polyoly). Dalším doporučením je omezení/vyloučení kofeinu z jídelníčku, omezení příjmu luštěnin a brukvovité zeleniny, omezení příjmu nerozpustné vlákniny (např. pšeničné otruby) a vyšší příjem rozpustné vlákniny (Psyllium – osemení jitrocele indického, popř. ovesné vločky). Nerozpustná vláknina sice může pomoci u IBS se zácpou, ovšem ostatní symptomy spíše zhoršuje (4). Dalším terapeutickým pokusem je vyloučení všech potravin, po kterých dochází ke zvýšení IgG (4).

Samostatnou kapitolou je pak diferenciální diagnostika celiakie, ovšem pacienti s IBS mívají spíše intoleranci lepku než samotnou celiakii (6). Ojedinele se objevují informace ve smyslu, že potraviny s vysokým obsahem lepku jsou i bohaté na fermentovatelné oligosacharidy, a tedy

že spouštěcím faktorem je spíše strava bohatá na FODMAP než samotný lepek (47).

Další rozsáhlou kapitolou jsou pokusy ovlivnit střevní mikrobiom podáním prebiotik a probiotik. Jak bylo uvedeno výše, v etiopatogenezi IBS se může uplatňovat i změna v zastoupení některých bakteriálních kmenů. V praxi se doporučují probiotika s laktobacily, resp. bifidobakteriemi. Probiotika se objevují i v doporučených postupech NICE, ovšem dle ACG je evidence jejich účinku nízká (10, 22, 43).

Nefarmakologickým léčebným postupem je samozřejmě dobrá edukace pacienta, empatie a důvěra v ošetřujícího lékaře a samozřejmě psychologické přístupy – kognitivně behaviorální terapie, interpersonální terapie, mindfulness terapie, popř. i biofeedback (4, 6, 7, 10, 48). Mezi nefarmakologické postupy patří i zvýšení fyzické aktivity, akupunktura nebo jóga (4, 6).

Závěr

Farmakoterapie IBS je z důvodu širokého spektra GIT obtíží velmi heterogenní a roz-

tříštěná. V každé farmakologické skupině se pak objevuje množství léčiv s rozdílnou mírou evidence účinku. Při posuzování evidence účinnosti ovšem musíme brát do úvahy velký efekt placebo u pacientů v randomizovaných kontrolovaných studiích, heterogenitu samotného onemocnění, spouštěcích faktorů a v neposlední řadě také to, že odborné společnosti uvádějí evidenci účinku jako nedostačnou i z důvodu malého množství pacientů ve studii, menšího počtu studií vůbec, popř. heterogenity studované populace. Přes výše uvedené představuje farmakologická léčba, vedle těsného a empatického vztahu lékař – pacient, esenciální součástí terapie IBS a přináší pacientům významnou úlevu od obtíží. Z léčiv dostupných v ČR mají **velmi slušnou evidenci účinku** (tzn. vysoká síla doporučení, vysoká nebo střední kvalita evidence), **kombinace alverin citrát se simetikonem, loperamid, polyethylenglykol a TCA**. Z nových léčiv (v ČR zatím nedostupných) jsou to pak linaklotid a lubiproston (4).

LITERATURA

1. Seifert B. Dráždivý tračník. *Med pro praxi* 2010; 7: 313–317.
2. Seifert B, Lukáš K, Charvátová E, et al. Dolní dyspeptický syndrom. Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. In: *Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře* 2007. p. 1–14.
3. Quigley EM, Fried M, Gwee KA, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 704–713.
4. Dynamed American Society of Health System Pharmacists I. Dynamed. Record No. 113627, Irritable bowel syndrome (IBS); [updated 2017 Mar 17, cited 26.4.2017] ed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995–2017; 2017.
5. Kaplan A, Franzen MD, Nickell PV, et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18: 11–15.
6. Oświęcimka J, Szymlak A, Roczniak W, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci* 2017; 62: 17–30.
7. Sunderland R. Irritable bowel syndrome in adults: symptoms, treatment and management. *Nurs Stand* 2017; 31: 52–63.
8. Hrubant K. Dráždivý tračník a funkční zácpa. *Int Med* 2010; 12: 407–410.
9. Štoviček J. Funkční dyspeptické poruchy: Syndrom dráždivého tračníku. *eEdicína pro praxi* 2013; 10: 372–375.
10. NICE. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. In: NICE; 2017. p. 1–22.
11. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotté P, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 615–624.
12. Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 245–254.
13. InfoPharm. AISLP. In; 2017.
14. Rai RR, Dwivedi M, Kumar N. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in irritable bowel syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 378–382.
15. Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG, et al. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1741–1748.
16. ČLS JEP. Funkční dyspepsie horní a dolní. Doporučený postup pro praktické lékaře. In; 2002. p. 1–8.
17. Le Nevé B, Brazeilles R, Derrien M, et al. Lactulose Challenge Determines Visceral Sensitivity and Severity of Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 226–233.e1–3.
18. Lubiprostone (amitiza) for chronic constipation. *Med Lett Drugs Ther* 2006; 48: 47–48.
19. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a novel treatment for chronic constipation. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 357–364.
20. Layer P, Stanghellini V. Review article: Linaclotide for the management of irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 371–384.
21. Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061–2068.
22. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(Suppl 1): S2–26; quiz S27.
23. Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1146–1148.
24. Tack J, Vanuytsel T, Corsetti M. Modern Management of Irritable Bowel Syndrome: More Than Motility. *Dig Dis* 2016; 34: 566–573.
25. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 304–310.
26. Paré P, Bridges R, Champion MC, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(Suppl B): 3B–22B.
27. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E, et al. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 90–93.
28. Thompson AJ, Lummis SC. The 5-HT₃ receptor as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 527–540.
29. Vanuytsel T, Tack JF, Boeckxstaens GE. Treatment of abdominal pain in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2014; 49: 1193–205.
30. Schey R, Rao SS. The role of rifaximin therapy in patients with irritable bowel syndrome without constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 461–464.
31. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation. *N Engl J Med* 2011; 364: 22–32.
32. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113–1121.
33. Iorio N, Malik Z, Schey R. Profile of rifaximin and its potential in the treatment of irritable bowel syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2015; 8: 159–167.
34. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, et al. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1297–1301.
35. Low K, Hwang L, Hua J, et al. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 547–550.
36. van den Wijngaard RM, Welting O, Bulmer DC, et al. Possible role for TRPV1 in neomycin-induced inhibition of visceral hypersensitivity in rat. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 863–e60.
37. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, et al. Efficacy of tricyclic antidepressants in irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1548–1553.
38. Xie C, Tang Y, Wang Y, et al. Efficacy and Safety of Antidepressants for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0127815.
39. Bundeff A, Woodis C. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Annals of Pharmacotherapy* 2014; 48: 777–784.
40. Kaplan A, Franzen M, Nickell P, et al. An open-label trial of duloxetine in patients with irritable bowel syndrome and comorbid generalized anxiety disorder. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2014; 18: 11–15.
41. Distrutti E, Fiorucci S, Hauer SK, et al. Effect of acute and chronic levosulpiride administration on gastric tone and perception in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 613–622.
42. Lozano R, Concha MP, Montealegre A, et al. Effectiveness and safety of levosulpiride in the treatment of dysmotility-like functional dyspepsia. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 149–155.
43. Camilleri M. American college of gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 629–632.
44. Mearin F, Rodrigo L, Perez-Mota A, et al. Levosulpiride and Cisapride in the Treatment of Dysmotility-Like Functional Dyspepsia: A Randomized, Double-Masked Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2: 301–308.
45. Tillisch K, Labus J, Nam B, et al. Neurokinin-1-receptor antagonism decreases anxiety and emotional arousal circuit response to noxious visceral distension in women with irritable bowel syndrome: a pilot study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2012; 35: 360–367.
46. Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2014; 7: 167–175.
47. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320–328.e1–3.
48. Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, et al. Clinical Practice Guideline: Irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108: 332–363.