

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Etiology, diagnostics and treatment possibilities of irritable bowel syndrome: Literature Analysis

Paulina Tekoriutė¹, Gabija Bagužytė¹, Agnė Čibirkaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a chronic functional gastrointestinal disorder with repetitive abdominal pain and changes in defecation. This disease is considered to be one of the most common health disorders faced by all health professionals. With a prevalence rate of 20% in developed countries, the disease is found to be twice as common in women and much more frequently diagnosed in patients under 50 years of age. Diagnosis of this disease can be difficult as there are no specific tests to diagnose IBS, which is why various conditions can mimic IBS. Until now, the causes of IBS have been unclear, and the potential for effective treatment has been limited. However, recent advances in understanding the pathogenesis of this disease have led to a better understanding of the condition and new perspectives for its treatment.

Aim: To select and analyse expert presented causes, diagnostics and recommendations for the treatment of irritable bowel syndrome. **Methods:** the review of literature was conducted using the „PubMed“ medical database, selecting publications investigating the burden of irritable bowel syndrome. **Conclusions:** After analysis of the literature main causes, diagnostics and treatments methods of irritable bowel syndrome are presented.

Key words: irritable bowel syndrome, etiology, diagnostics, treatment, diet.

Dirgliosios žarnos sindromo etiologija, diagnostika ir gydymo galimybės: literatūros apžvalga

Paulina Tekoriūtė¹, Gabija Bagužytė¹, Agnė Čibirkaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) – tai lėtinis funkcinis virškinamojo trakto sutrikimas, kuriam būdingi pasikartojantys pilvo skausmai ir tuštinimosi pokyčiai. Ši liga laikoma vienu dažniausių sveikatos sutrikimų, su kuriuo susiduria visi sveikatos priežiūros specialistai. Jos paplitimas išsivysčiusiose šalyse siekia 20 proc., pastebima, kad ši liga yra dvigubai dažnesnė moterims ir daug dažniau diagnozuojama pacientams, jaunesniems nei 50 metų. Diagnozuoti šią ligą gali būti sudėtinga, kadangi specifinių tyrimų DŽS diagnostikai, nėra, dėl šios priežasties, įvairios būklės gali imituoti DŽS. Iki šiol DŽS priežastys būdavo neaiškios, todėl efektyvaus gydymo galimybės būdavo ribotos. Visgi pastaruoju metu padarytas labai didelis progresas, siekiant geriau suprasti šios ligos patogenezę – tai leidžia geriau suprasti šią būklę ir suteikia naujų perspektyvų jos gydymui. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti ekspertų pateiktas dirgliosios žarnos sindromo priežastis, diagnostikos bei gydymo rekomendacijas. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ duomenų baze, atrenkant publikacijas, kuriose nagrinėjama dirgliosios žarnos sindromo problema. **Išvados:** atlikus literatūros analizę pateiktos pagrindinės dirgliosios žarnos sindromo priežastys, diagnostikos bei gydymo principai.

Raktažodžiai: dirgliosios žarnos sindromas, etiologija, diagnostika, gydymas, dieta.

Ižanga

Dirgliosios žarnos sindromas (DŽS) yra apibūdinamas kaip lėtinis funkcinis virškinamojo trakto sutrikimas, kuriam būdingas pasikartojantis pilvo skausmas susijęs su tuštinimusi ar pasikeitusiais tuštinimosi įpročiais (1, 2). Ši liga nėra susijusi su padidėjusiu mirtingumu, tačiau didelis paplitimas, lėtinė eiga bei simptomų sukeliama našta blogina pacientų su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, sukelia didelę ekonominę naštą sveikatos priežiūros sistemai tiek Vakarų, tiek Rytų šalyse, daro poveikį pacientų darbui ir socialiniam gyvenimui (3, 4, 5). Vėžio baimė dažnai yra priežastis, dėl kurios pacientai kreipiasi į gydytoją (4). Iki šiol DŽS priežastys būdavo neaiškios, todėl efektyvaus gydymo galimybės būdavo ribotos, tačiau pastaruoju metu padarytas didelis progresas, siekiant geriau suprasti šios ligos patogenezę – tai leidžia geriau suprasti šią būklę ir suteikia naujų perspektyvų jos gydymui (1).

Epidemiologija

Šiuo metu DŽS yra laikomas vienu dažniausių sveikatos sutrikimų, su kuriuo susiduria visi sveikatos priežiūros specialistai, jos paplitimas išsivysčiusiose šalyse siekia 20 proc. populiacijos (1). Pastebima, jog Vakarų šalyse moterys su šia liga susiduria dažniau nei vyrai ir daug dažniau diagnozuojama pacientams, jaunesniems nei 50 metų (6, 7). Tai būklė, paplitusi visame pasaulyje – atlikus metaanalizę, kurioje dalyvavo 260960 žmonių iš Amerikos, Azijos, Europos, Afrikos, nustatytas bendras paplitimas siekė 14 proc. moterų tarpe bei 9 proc. tarp vyrų (2). DŽS serga 10 – 15 proc. suaugusiųjų Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV), tai dažna diagnozė tiek gastroenterologijos, tiek pirminės sveikatos priežiūros praktikoje (5).

Etiologija ir patogenezė

Nors DŽS yra aktuali problema, jos etiologija vis dar nėra aiškiai apibrėžta dėl savo daugialypiškumo. Ji yra susijusi su psichologiniais, imunologiniais bei aplinkos veiksniais. Sąsajos tarp žarnų-smegenų ašies, padidėjusio visceralinio jautrumo, maisto netoleravimo, žarnų disbakteriozės ir infekcijos yra nuolat tyrinėjamos (6).

Poinfekcinis DŽS yra viena daugiausiai tyrinėtų ši sutrikimą sukeliančių priežasčių. DŽS gali pasireikšti po ūmaus gastroenterito periodo. Svarbus vaidmuo tenka antikūnams prieš bakterijų išskiriamą citoletalų distenduojančią toksiną B (CdtB), kurie dėl molekulinės mimikrijos, iššaukia autoimuninę reakciją prieš baltymą vinkuliną, atsakingą už ląstelių judrumą bei susitraukimą. Todėl dėl kryžminės reakcijos su anti-CdtB sutrinka žarnų judesiai, ko pasekoje bakterijų augimas dar labiau padidėja (8).

Žarnyno mikrobioma gali kisti ir ne dėl infekcinių priežasčių. DŽS metu sumažėjus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Faecalibacterium prausnitzii* gali sutrikti žarnyno judrumas, žarnyno barjero funkcija, imuninė reguliacija bei padidėti visceralinis jautrumas. Šios lėtinės ligos sukeltas viduriavimas yra siejamas su per dideliu plonojo žarnyno bakterijų augimu. Tuo tarpu, metanogeninės archėjos, konkrečiai *Methanobrevibacter smithii*, išskirdamos metaną, lėtina žarnyno susitraukimus, ko pasekoje atsiranda vidurių užkietėjimas (8). Taigi, DŽS turi sąsajų tiek su ankstesne gastrointestinaline infekcija, tiek su plonosios žarnos per dideliu bakterijų augimu, kas rodo, kad enterodisbakteriozė yra galimas patogenizinis šios funkcinės virškinamojo trakto (VT) ligos mechanizmas (3).

Nors didžioji dalis mikrobiomos sudėties vis dar nėra ištyrinėta iki galo, neabejotina, kad dalis yra siejama tiek su fizine, tiek su psichine sveikata.

Pastaruoju metu ypatingas dėmesys yra skiriamas žarnų-smegenų ašies disreguliacijai. Svarbu paminėti, kad šioje ašyje mikrobioma taip pat yra neatsiejama. Tinkamas žarnų-smegenų ašies funkcionavimas laikomas būtina normalios viškinimo sistemos dalimi (1).

Moteriškoji lytis, kaip rizikos veiksnys, yra siejama su sunkesnės eigos ūminiu gastroenteritu. Nors didesnio DŽS paplitimo priežastys tarp moterų, lyginant su vyrais vis dar išlieka neįrodytos, plataus masto genomo asociacijos tyrimo metu buvo nustatytas ryšys tarp genetinių variantų 9q31.2 lokuse ir rizikos susirgti DŽS moterims. Šis pastebėjimas gali suteikti papildomą pagrindą toliau tiriant lytinių hormonų ir autonominės disfunkcijos įtaką DŽS (9).

Dauguma DŽS pacientų (70–89 proc.) nurodo konkretų maisto produktą, kuris sukelia VT simptomus, tačiau trūksta įrodymų paaiškinančių tikslus mechanizmus, kuris maistas išprovokuoja DŽS požymius. Vis daugėja tyrimų su FODMAP, todėl jau yra žinomi vandens padaugėjimo plonosiose žarnose bei storžarnės fermentacijos mechanizmai sutrikdantys normalią žarnyno veiklą (2).

Dar vienas, tyrimais patvirtintas, DŽS rizikos faktorius yra anksčiau vartoti antibiotikai. Kontrolės-atvejo tyrime 83 proc. tiriamųjų nurodė naujai atsiradusius funkcinis virškinamojo trakto simptomus po antibiotikų vartojimo, kai gydymas buvo paskirtas ne dėl žarnyno infekcijos (10). Taigi, tyrimai turėtų būti toliau tęsiami norint kuo tiksliau apibrėžti DŽS etiologiją.

Diagnostika

Dirgliosios žarnos sindromo diagnostika yra paremta simptominiiais kriterijais, o ne atmetimo principu (11). Diagnozuoti šią ligą gali būti sudėtinga, kadangi nėra jokių specifinių tyrimų DŽS diagnostikai, dėl šios priežasties, įvairios būklės gali imituoti DŽS (4, 11).

Pacientų, kurie atitinka “Romos IV” kriterijus ir neturi “aliarmo” simptomų (karščiavimas, kraujavimas iš virškinamojo trakto, kraujas išmatose, svorio kritimas, anemija, čiupiamas darinys pilve, šeiminės gaubtinės ar tiesiosios žarnos vėžio anamnezė, simptomai atsiradę vyresniame nei 50 metų amžiuje bei senesnių simptomų pakitimai) rutiniškai tirti nerekomenduojama (11, 12). Minėti “aliarmo” simptomai atkreipia dėmesį, jog galima organinė priežastis, todėl reikalingas detalesnis ištyrimas (12). Visgi, jaunesniems nei 45–50 m. pacientams rekomenduojama simptomais pagrįsta diagnostikos strategija. “The Rome Committee” teigimu, taip pacientai gali išvengti potencialiai kenksmingų ir brangiai kainuojančių tyrimų, be to, bereikalingi tyrimai mažina pacientų pasitikėjimą gydytoju ir diagnoze. Įrodyta, jog kolonoskopija, siekiant atmesti kitas ligas, nenuramina ir nepagerina su sveikata susijusios gyvenimo kokybės jauniems pacientams (4).

Taigi, dirgliosios žarnos sindromo diagnostika prasideda nuo išsamios anamnezės, svarbu išsiaiškinti, pagrindinius simptomus – ar yra su tuštimumi susijęs pilvo skausmas, kartu su tuštimumi formos, dažnio pokyčiais. Taip pat svarbu įvertinti lėtinę simptomų eigą, atkreipti dėmesį, ar nėra “aliarmo” simptomų, buvusias operacijas (pvz., pacientai po cholecistektomijos ar dešinės hemikolektomijos), šeiminę DŽS, celiakijos ar kolonorektalinio vėžio anamnezę. Reikėtų atkreipti dėmesį į paciento vartojamus vaistus, pavyzdžiui, vidurių užkietėjimas gali būti susijęs su opioidų vartojimu, viduriavimas – metformino ar antidepresantų, ypač selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), vartojimu. Fizinis ištyrimas, įskaitant ir tiesiosios žarnos tyrimą pirštu, turėtų būti atliekamas siekiant atmesti organinę VT patologiją (13).

Remiantis vyraujančiu išmatų pobūdžiu galima išskirti keturis DŽS potipius:

- DŽS, kai vyrauja diarėja (DŽS - D);
 - DŽS, kai vyrauja konstipacijos (DŽS - C);
 - Mišrus DŽS (DŽS - M);
 - Neklasifikuojamas DŽS, kai yra išmatų pasikeitimas, tačiau nepakanka duomenų,
- kad būtų galima priskirti vienam iš tipų (DŽS - U) (1).
- Dirgliosios žarnos potipių diagnostiniai “Romos IV” kriterijai pateikiami **1 lentelėje** (11).

1 lentelė. Dirgliosios žarnos sindromo potipių diagnostiniai kriterijai (11)

Romos IV	
DŽS – C (DŽS, kai vyrauja konstipacijoms)	Daugiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų išmatų forma atitinka 1-2 tipus pagal Bristolio skalę ir mažiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų, kai išmatų forma atitinka 6-7 tipus pagal Bristolio skalę.
DŽS – D (DŽS, kai vyrauja diarėja)	Daugiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų išmatų forma atitinka 6-7 tipus pagal Bristolio skalę ir mažiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų, kai išmatų forma atitinka 1-2 tipus pagal Bristolio skalę.
DŽS – M (DŽS, kai yra mišrus išmatų pokyčiai)	Daugiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų išmatų forma atitinka 1-2 tipus pagal Bristolio skalę ir daugiau nei 25 proc. tuštinimosi atvejų išmatų forma atitinka 6-7 tipus pagal Bristolio skalę.
DŽS – U (neklasifikuojamas DŽS)	Pacientai atitinka DŽS kriterijus, tačiau tuštinimosi pobūdis negali būti tinkamai priskiriamas nė vienam iš aukščiau išvardytų potipių.

Taigi “Romas IV” kriterijai leidžia dirgliosios žarnos sindromą klasifikuoti į keturis potipius, remiantis vyraujančia išmatų forma. DŽS, kai vyrauja diarėja (DŽS - D) yra dažniausiai pasitaikantis šios ligos potipis, kuris sudaro 40 – 60 proc., kai kurių šaltinių duomenimis- trečdalį DŽS atvejų (2, 5).

Klinicistai turėtų diferencijuoti DŽS nuo uždegiminių žarnyno ligų, mikroskopinio kolito, plonojo žarnyno bakterijų per didelio augimo, glitimo ar laktozės netoleravimo, hipertirozės, dubens dugno disfunkcijos, neurologinių ligų (pvz., Parkinsono ligos), simptominės nekomplikuotos divertikuliozės, lėtinio pankreatito, simptomų, susijusių su vaistų (opioidų, kalcio kanalų blokatorių) vartojimu (11).

Nors naujieji “Romas IV” kriterijai yra naudingi klinikiniams ir farmakologiniams tyrimams, juos

kartais sunku pritaikyti klinikinėje praktikoje. Dėl šios priežasties “Rome Foundation” išleido keletą diagnostikos algoritmų vadovų ir intelektualią programinės įrangos sistemą, siekdami padėti užimtiems pirminės sveikatos priežiūros gydytojams (pvz.: The Rome IV Multidimensional Clinical Profile book, Rome IV Interactive Clinical Decision Toolkit, The Rome IV diagnostic algorithms for common gastrointestinal disorders) (11).

DŽS diagnostika dažniausiai yra klinikinė, tačiau papildomi testai yra būtini norint atmesti organines priežastis (12). Tyrimai rodo, kad daugelis bendrosios praktikos gydytojų DŽS diagnozę vis dar patvirtina pagal atmetimo kriterijus, dažniausiai dėl diagnozės neužtikrintumo bei manymo, kad neigiami tyrimai yra reikalingi (14).

2 lentelė. “Romas IV” DŽS diagnostikai (13)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Pasikartojantis pilvo skausmas, vidutiniškai bent 1 dieną per savaitę, pastaruosius 3 mėnesius, kuris yra susijęs su 2 ar daugiau iš šių požymių: <ol style="list-style-type: none"> a. Susijęs su tuštinimusi b. Pasireiškia kartu su tuštinimosi dažnio pasikeitimu c. Pasireiškia kartu su išmatų formos pasikeitimu 2. Kriterijai atitinka, kai simptomai tęsiasi paskutinius 3 mėnesius, o simptomų pradžia buvo bent prieš 6 mėnesius prieš nustatant diagnozę
--

Klinika

Neurobiologiniu požiūriu, šis sutrikimas paveikia skausmo, autonominius bei neuroendokrininius mechanizmus, kurie yra atsakingi už judrumo ir visceralinio hipersensityvumo pokyčius, todėl epigastrio srities skausmas, pykinimas, vėmimas taip pat yra dažni (12).

Be simptomų, kurie įtraukti į dirgliosios žarnos sindromo diagnostinius kriterijus, yra ir kitų

klinikinių požymių, kurie pagrindžia šios ligos diagnozę, nors nė vienas nėra privalomas ją diagnozuojant (15). Kartu su klasikiais klinikiniais simptomais gali būti ir kitų funkcinių VT sutrikimų (pvz., funkcinės dispepsijos) ar papildomų ekstraintestinalinių simptomų (pvz., lėtinis nuovargis, fibromialgija, lumbosakralinis ar dubens skausmas, dispareunija, neširdinis krūtinės skausmas, dizurija, raumenų, sąnarių skausmai,

miego sutrikimai, gretutiniai psichologiniai sutrikimai (pvz., nerimas, depresija) (12, 15). Išmatų konsistencijos ar dažnio variacijos, “nereguliarus nereguliarumas” gali būti naudojami norint atskirti DŽS – D nuo organinės virškinamojo trakto ligos, nenormalus tuštinimosi dažnis (daugiau nei 3 kartai per dieną ar mažiau 3 kartai per savaitę), tuštinimosi skubotumas, nepilno pasituštinimo jausmas – gali padėti pagrįsti DŽS diagnozę, tačiau šie požymiai nėra specifiniai (15). Dirgliosios žarnos sindromas nesukelia gyvybei pavojingų komplikacijų, tačiau reikšmingai blogina gyvenimo kokybę, kasdienę veiklą, yra susijęs su dažnu lankymusi pas gydytojus, nedarbingumu bei hospitalizavimu (1).

Gydymas

Iki šiol DŽS priežastis būdavo neaiški, todėl efektyvaus gydymo galimybės būdavo ribotos. Visgi pastaruosiu metu padarytas labai didelis progresas, siekiant geriau suprasti šios ligos patogenezę – tai leidžia geriau suprasti šią būklę ir suteikia naujų perspektyvų jos gydymui. Atsižvelgiant į sudėtingą šios ligos kilmę – gydymas turėtų būti daugiadisciplininis, remiantis biopsichosocialiniu modeliu. Surinkus skirtingų specialistų grupę, kurioje būtų gastroenterologas, psichologas, psichiatras, urologas, ginekologas ir kiti gydytojai, būtų galima tinkamai diagnozuoti ir planuoti tolimesnius veiksmus, atsižvelgiant į paciento skundų visumą. Visapusiškas DŽS gydymas turėtų prasidėti nuo tinkamos diagnozės ir apimti tiek farmakologinius, tiek nefarmakologinius gydymo metodus, priklausomai nuo ligos sunkumo ir paciento poreikių (1).

Naujieji Romos IV kriterijai yra naudingi ne tik diagnozuojant DŽS ir klasifikuojant jį į potipius – į jį reikia atsižvelgti pritaikant ligos gydymą, kadangi terapija yra orientuota į dominuojantį simptomą (vidurių užkietėjimą, viduriavimą ar pilvo skausmą). Keli vaistai yra patvirtinti DŽS, kai vyrauja vidurių užkietėjimas (pvz., lubiprostonas, linaklotidas), ar

DŽS, kai vyrauja diarėja (pvz., rifaksiminas, eluksadolinas) gydymui, tačiau nėra nė vieno vaisto, kuris būtų patvirtintas DŽS - M ar DŽS - U (11).

Nemedikamentinio gydymo galimybės

Dieta

Dirgliosios žarnos sindromui būdingų simptomų atsiradimas dažniausiai yra susijęs su maistu, todėl siekiant kontroliuoti šią ligą svarbus vaidmuo tenka mitybai (6, 16). Iki 70 – 89 proc. pacientų simptomų atsiradimą ar jų paūmėjimą sieja su tam tikru maistu, konkrečiais produktais (ypač - kuriuose yra fermentuojamų angliavandenių ir riebalų), todėl keičia savo mitybos racioną, bandydami juos riboti (2, 7, 16, 17). Tik nedidelė dalis pacientų (8,1 proc.) nesieja maisto su simptomų atsiradimu. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EM atliktame tyrime, pusei pacientų simptomai atsirado per pusę valandos po valgymo, penktadaliui – per 30-60 min. po valgio. Su maistu susiję simptomai dažniausiai (40 proc. atvejų) atitiko DŽS, kai vyrauja diarėja (DŽS - D) požymius, beveik kevtirtadaliui (24,8 proc.) pacientų jie buvo susiję su vidurių užkietėjimu (DŽS – C), penktadaliui (20,67 proc.) – simptomai buvo mišrūs (6).

Pacientams pirmiausia rekomenduojama maitintis reguliariai, planuoti valgymus, keisti suvartojamų skaidulų kiekį, atsisakyti laktozės turinčių produktų, vengti su dujų produkcija susijusių produktų, pavyzdžiui, pupelių, kopūstų, svogūnų, taip pat patariama riboti kofeino, alkoholio aštraus, riebaus maisto vartojimą, kadangi pacientai su DŽS dažnai praneša, kad minėti produktai, dažnai sukelia virškinamojo trakto simptomus (2, 7, 18). Nors ir nėra atsitiktinių imčių tyrimų, kurie vertintų alkoholio poveikį pacientų, sergančių dirgliosios žarnos sindromu, simptomams, alkoholio vartojimą rekomenduojama sumažinti, nes jis veikia VT judrumą, absorbciją bei laidumą (16). Kava, ypač su kofeinu, didina skrandžio rūgšties sekreciją bei storosios žarnos motorinį aktyvumą sveikiems

žmonėms, taip pat stimuliuoja rektosigmoidinį aktyvumą ir gali sukelti vidurių laisvumą jautriems žmonėms, tačiau kofeino vaidmuo DŽS požymiams taip pat nėra aiškus. Anamaria Cozma-Petruț, Felicia Loghin, Doina Miere, Dan Lucian Dumitrașcu straipsnyje "Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients!" rekomenduoja įvertinti pacientų su DŽS kofeino vartojimą ir, jei jis susijęs su simptomų atsiradimu, kofeinas turėtų būti ribojamas iki 400 mg per parą, kadangi tokia dozė yra saugi daugumai suaugusiųjų (19). Taip pat teigiama, jog aštrus maistas sukelia pilvo skausmą, pūtimą. Tyrimų duomenimis, 39, 3 proc. pacientų šiuos nusiskundimus nurodo kaip susijusius su DŽS simptomais (6, 19). Riebus maistas lėtina dujų tranzitą plonojoje žarnoje, todėl gali atsirasti pilvo pūtimo, tempimo jausmas (6, 18). Rekomenduojama sumažinti riebalų vartojimą, kadangi tai gali paaštrinti ligos požymius (16).

Šiuo metu dieta be glitimo žmonės laiko sveikesne, ji vis populiarėja. (20) Tačiau ši dieta nebūtinai yra sveikesnė - ji siejama su dideliu cukraus, mažu skaidulų ir mineralų kiekiu, be to, maistą, kuriame nėra glitimo, gali būti sunku gauti, jis yra brangesnis, lyginant su atitinkamais produktais, kuriuose yra glitimo. Todėl nesiūloma taikyti dietos be glitimo, kadangi jos poveikis DŽS simptomams neaiškus ir gali sukelti papildomų rūpesčių šia liga sergantiems pacientams (2, 20).

Įvairios maistinės skaidulos pasižymi skirtingomis fizinėmis bei cheminėmis savybėmis. Ne visos iš jų gali būti naudingos DŽS sergantiems žmonėms, todėl bendra rekomendacija didinti suvartojamos ląstelienos kiekį šiai pacientų grupei netinka, kadangi tai gali pabloginti šios ligos kontrolę. Visgi, tam tikros maistinės skaidulos, pvz., psyllium, gali pagerinti bendruosius DŽS simptomus (21). Metaanalizėje į kurią buvo įtraukti 906 pacientai ir vertinamas maistinių skaidulų papildų poveikis,

nustatyta kad skaidulų papildai (ypač psyllium) buvo veiksmingi gerinant bendruosius DŽS simptomus, lyginant su placebo (22). Tačiau reikia pažymėti, kad didelis ląstelienos vartojimas gali išaukti simptomus, todėl reikia atsižvelgti į daug maistinių skaidulų turinčių produktų naudą ir riziką (18). Didinti ląstelienos vartojimą reikėtų palaipsniui, kas savaitę didinant ne daugiau nei 5 g/d (21).

Genetinis arba įgytas laktazės trūkumas nustatomas dažnai ir gali būti susijęs su DŽS požymių atsiradimu bei juos apsunkinti (20). Norint diagnozuoti laktazės netoleravimą, reikia tuo pačiu metu vertinti VT simptomus ir atlikti vandenilio kvėpavimo testą (20, 23). Tiems pacientams, kuriems nustatytas laktazės trūkumas gali būti indikuotina mažai laktazės turinti dieta (20). Tačiau šiuo metu nepakanka įrodymų, kad visiems su DŽS būtų galima rekomenduoti dietą, kurioje mažai ar visai nėra laktazės (23).

Kanados gastroenterologų asociacija rekomenduoja pasiūlyti pacientams mažai FODMAP turinčią dietą, siekiant sumažinti DŽS simptomus (24). Tai neseniai pasiūlyta dieta, kuri remiasi osmosiškai aktyvių, trumpųjų grandinių, greitai fermentuojamų angliavandenių (oligo-, di-, ir monosacharidų, bei poliolių (FODMAP)) ribojimu, kurie gali sukelti ar sustiprinti DŽS simptomus (2, 7). Manoma, kad ši dieta veikia per sumažėjusią osmosiškai aktyvių trumpos grandinės angliavandenių absorbciją plonojoje žarnoje, todėl mažėja žarnose esančio vandens tūris ir jo poveikis storosios žarnos fermentacijos bei dujų gamybos procesams (7). Dieta remiasi išsamiais mitybos patarimais, kuriais siekiama pašalinti FODMAP iš maisto raciono 4 - 8 savaitėms, kad būtų galima įvertinti atsaką į dietą. Šios dietos tikslas yra įvairi ir maistinga mityba, kuria būtų pasiekta ilgalaikė simptomų kontrolė. Tyrimų duomenimis, 50 – 80 proc. pacientų, sergančių DŽS pajaučia simptominę šios dietos

naudą per trumpą laiką, o lyginamųjų tyrimų duomenys rodo, kad ji yra bent tokia pat efektyvi kaip bendrosios dietos bei gyvenimo būdo intervencijos (2). Italijos mokslininkų paskelbta metaanalizė “Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis” parodė, kad mažai FODMAP turinti dieta, lyginant su tradicine dieta, statistiškai reikšmingai sumažino pilvo skausmą, pūtimą bei tuštinimosi dažnį (7).

Tradicinė dirgliosios žarnos sindromu sergančių pacientų dieta laikantis “National Institute for Health and Care Excellence” (NICE) rekomendacijų, pataria žmonėms valgyti dažniau, bet mažesnėmis porcijomis, maitintis reguliariai, ramiai, vengti produktų kurie gali būti susiję su VT simptomais (t. y. riebaus maisto, prieskonių, alkoholio, gazuotų gėrimų) ir kontroliuoti skaidulų suvartojimą, atsižvelgiant į vyraujančią DŽS potipį (25).

Probiotikai

Prebiotikai, probiotikai ir sinbiotikai (prebiotikų ir probiotikų kombinacijos) buvo svarstomi gydant dirgliosios žarnos sindromą, kadangi jie, teoriškai, gali moduluoti žarnyno mikrobiotą (26). Probiotikai yra gyvi arba susilpninti mikroorganizmai, kurie keičia žarnyno mikroflorą, siekiant naudoti šeiminingo sveikatai (3). Šiuo metu gydymas probiotikais populiarėja, tačiau vis dar yra prieštarų įrodymų susijusių su šio metodo efektyvumu (1). “American College of Gastroenterology” (ACG) pateikia silpnas rekomendacijas probiotikų naudojimui gydant bendruosius DŽS simptomus, įskaitant pilvo pūtimą ir dujų susikaupimą (26). Tačiau The “European Society for Primary Care Gastroenterology”, remdamiesi 23 studijomis kuriose nagrinėtas 19 – o skirtingų probiotikų poveikis DŽS sergantiems pacientams, teigia, jog specifiniai probiotikai padeda palengvinti bendrinius simptomus

pacientams su DŽS (27). Visgi probiotikai yra saugus nefarmakologis gydymo būdas, galintis pagerinti DŽS simptomų, pvz., tuštinimosi dažnio, pilvo skausmo, ar pūtimo, kontrolę (26). Pagrindinis probiotikų vartojimo pranašumas yra gydymo saugumas ir šalutinio poveikio retumas (1).

Medikamentinio gydymo galimybės

Rifaksiminas

Rifaksiminas yra peroralinis, žarnynui-specifinis, plataus spektro, neabsorbuojamas antibiotikas, skirtas suaugusiųjų, sergančių DŽS, kai vyrauja diarėja, gydymui (26, 28, 29).

Remiantis turimais duomenimis, rifaksiminas yra patvirtintas suaugusiųjų DŽS gydymui, vyraujant viduriavimui, JAV ir Kanadoje (30). Jis vartojamas po 550 mg tris kartus per parą, 2 savaites. Pacientai, kuriems simptomai kartojasi, gali būti pakartotinai gydomi dar du kartus, laikantis tos pačios schemos. Jei reikia, pakartotinio gydymo laiką galima individualizuoti (29). Nors rifaksimino veiksmingumas buvo aiškiai įrodytas, mechanizmai, atsakingi už rifaksimino klinikinę naudą pacientams, sergantiems DŽS - D, nėra tiksliai nustatyti (30). Dviejuose, identiškaip parengtuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuojamuose, III fazės tyrimuose nustatyta, jog dviejų savaičių rifaksimino kursas po 550 mg, tris kartus per dieną, skiriamas pacientams, sergantiems su vidurių užkietėjimu nesusijusiu DŽS (viesiems gydytiems pacientams buvo nustatytas DŽS - D), pagerina bendrinius DŽS simptomus bent dviems iš pirmų keturių savaičių po gydymo (26). Be to, nėra įrodymų apie neigiamą rifaksimino poveikį lyginant su placebo bei padidėjusios *Clostridium difficile* infekcijos rizikos (28).

Vidurius laisvinantys vaistai

Osmosiniai laisvinamieji (pvz., polietilenglikolis ar sorbitolis) ar stimuliuojantys laisvinamieji (pvz.,

bisakodilis, senos preparatai) dažnai rekomenduojami kaip pirmos eilės gydymo priemonės pacientams su DŽS - C, nes jie santykinai saugūs, pigūs ir prieinami (31, 32). Visgi duomenų, rodančių jų efektyvumą gydant vidurių užkietėjimą daugiausia gaunama iš tyrimų, kuriuose tiriamas lėtinis vidurių užkietėjimas (32). Tyrimų duomenimis, osmosiniai laisvinamieji padeda koreguoti tuštintis dažnį ar konsistenciją, tačiau nemažina pilvo skausmo ar pūtimo. Šie vaistai paprastai gerai toleruojami, tačiau gali pasireikšti su vaisto doze susijęs pilvo pūtimas, vidurių laisvumas (31).

Lubiprostonas - tai chloro kanalų aktyvatorius, kuris stimuliuoja skysčių sekreciją žarnose ir pagerina bendrinius, tuštintis ir pilvo simptomus DŽS - C sergantiems pacientams (31). Tai prostaglandinų darinys, kuris aktyvuoja chloro kanalų apikalinėje enterocitų membranoje ir lemia chloro jonų sekreciją, kurią seka pasyvus natrio jonų ir vandens judėjimas – todėl viduriai tampa laisvesni, pagreitėja virškinamojo trakto tranzitas. Šis vaistas skiriamas du kartus per dieną po 8 µg moterims su DŽS - C ir po 24 µg dukart per dieną vyrams ir moterims su lėtiniu vidurių užkietėjimu. Pykinimas yra dažniausias nepageidaujamas šio vaisto poveikis, kurį patiria 8 proc. pacientų, tačiau jis dažniausiai nesunkus ir praeina savaime (28). Norint sumažinti pykinimą, lubiprostonas turėtų būti vartojamas kartu su maistu, pažymėtina, jog jis kontraindikuotinas esant virškinamojo trakto obstrukcijai bei nėštumo metu (31, 32).

Opioidinių receptorių agonistai/antagonistai

Gydant dirgliosios žarnos sindromą dažnai naudojamas loperamidas (1). Tai µ-opioidinių receptorių agonistas, vaistas nuo viduriavimo, kuris daugelį metų buvo naudojamas gydyti lėtiniam funkciniam viduriavimui remiantis ribotais įrodymais iš mažų tyrimų, atliktų maždaug prieš 30

metų (28). Publikacijoje “Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions” teigiama, jog šiuo metu “American College of Gastroenterology” nerekomenduoja šio preparato naudoti siekiant pagerinti bendrinius DŽS simptomus. Autoriai, remdamiesi kitų tyrimų išvadomis, teigia kad loperamidas, nors ir dažnai naudojamas klinikinėje praktikoje, nėra efektyvus gydant du pagrindinius DŽS, vyraujant diarėjai simptomus – pilvo skausmą ir pūtimą (26). Neseniai JAV “US Food and Drug Administration” patvirtino eluksadolimą, todėl jis gali būti kaip alternatyvus vaistas gydant DŽS, vyraujant viduriavimui (1). Eluksadolinas yra naujas, mišrus κ- ir µ-opioidinių receptorių agonistas ir δ-receptorių antagonistas, kuris vietiskai veikia žarnyno nervų sistemą ir mažina žarnų kontraktiškumą bei sekreciją (1, 28). Remiantis tyrimais, kuriuose dalyvavo apie 3000 pacientų, sergančių dirgliosios žarnos sindromu, kurie buvo gydomi daugiau nei 12 savaičių, jis buvo efektyvus palengvinant diarėją ir skausmą (28). Eluksadolinas gali būti pagrįsta farmakologinio gydymo galimybė pacientams, kuriems kitos priemonės buvo neveiksmingos, pabrėžiant, kad labai svarbu atrinkti tinkamas pacientų populiacijas (26).

Spazmus slopinantys vaistai

Spazmus slopinantys (antispazminiai) vaistai apima medikamentus, pasižyminčius anticholinerginėmis bei kalcio kanalus blokuojančiomis savybėmis, galinčius padėti kontroliuoti DŽS simptomus, atpalaiduojant žarnų lygiuosius raumenis (31). Visgi, ACG pateikia silpnas tokių vaistų kaip, pavyzdžiui, drotaverinas, rekomendacijas siekiant pagerinti DŽS simptomus, įskaitant ir ūminį skausmą (26). Vartojant šiuos medikamentus gali atsirasti nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai – vidurių užkietėjimas, nuovargis, burnos

džiūvimas, galvos svaigimas, neryškus matymas, vyresnio amžiaus žmonėms derėtų vengti anticholinerginių preparatų (31).

Pipirmėtės aliejus, kuris pasižymi kalcio kanalus blokuojančiomis savybėmis, todėl taip pat klasifikuojamas, kaip antispazminis. Eilė nedidelių klinikinių tyrimų rodo, kad jis gali būti naudingas kai kuriems DŽS sergantiems pacientams (31). Pipirmėčių aliejus septyniuose atsitiktinių imčių tyrimuose reikšmingai pagerino DŽS sergančių pacientų simptomų kontrolę, lyginant su placebo (26). Nors jis paprastai gerai toleruojamas, kai kuriems pacientams gali pasireikšti reflukso simptomai (31). Pipirmėčių aliejus gali būti kaip viena iš pasirinkimo galimybių pacientams, kurie ieško „natūralių“ vaistų (26).

Antidepresantai

ACG pateikiamoje monografijoje teigiama, kad tiek tricikliai antidepresantai (TCA), tiek SSRI yra efektyvūs malšinant skausmą ir bendrinius DŽS simptomus (33). Be to, jie taip pat gali keisti skausmo suvokimą ir palankiai paveikti gretutinius psichoemocinius sutrikimus (1). Tačiau šių medžiagų santykinė svarba gydant DŽS yra neaiški. Taip pat neaišku, ar visi pacientai su DŽS, ar tik tam tikri pogrupiai reaguoja į gydymą antidepresantais. Ši terapija gali būti ribojama atsižvelgiant į paciento sutikimą ir šalutines reakcijas, pavyzdžiui, burnos sausumas (33). Šalutiniai efektai daug dažniau nustatyti naudojant TCA, dažniausi jų – burnos sausumas ir mieguistumas (28). Be to, SSRI gali sukelti viduriavimą, todėl turėtų būti rekomenduojami pacientams su DŽS, kai vyrauja vidurių užkietėjimas (26). Ilgalaikis vartojimas kai kurių psichotropinių vaistų grupių vartojimas ne dėl psichiatrinių indikacijų, remiantis gyventojų tyrimais, gali būti susijęs su demencija, tačiau priežasties ir efekto ryšys nėra patvirtintas (28).

Sisteminė apžvalga ir metaanalizė, paskelbta 2014 metais, kurioje buvo įtraukti 17 skirtingų antidepresantų tyrimų, nustatė bendrą teigiamą antidepresantų efektą DŽS simptomams (28, 34). Tačiau žemas tyrimų kokybės lygis, tyrimų baigčių neatitikimai, abejotinas apibendrinimas, heterogeniškumo įrodymai tarp studijų ir galimas publikavimo šališkumas kelia klausimų dėl tikslumo (28). Tuo tarpu kitoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje, paskelbtoje 2019 m., kuri įtraukė 18 atsitiktinių imčių antidepresantų tyrimų, naudojamų DŽS gydymui, nustatė, kad 43,5 proc. gydytų pacientų nepajautė simptomų pagerėjimo, lyginant su 66, 0 proc. pacientų kurie vartojo placebo (26, 35).

Psichologinė pagalba ir psichoterapija

Sergantieji DŽS nurodo, kad susiduria su nerimu, depresija ir aleksitimija. Pacientai taip pat jaučia socialinio palaikymo trūkumą (1). Be to, kadangi stresas ir psichologiniai veiksniai gali tiesiogiai paveikti žarnyno funkcionavimą ir išprovokuoti DŽS simptomus, psichologinė bei psichoterapinė pagalba (pavyzdžiui, kognityvinė elgesio terapija, dinaminė psichoterapija ir hipnoterapija) yra tikslinga šiems pacientams (1, 36). Svarbiausias aspektas yra paciento pritarimas gydymo poreikiui bei jo motyvacija (36).

Pasitelkiant kognityvinę elgesio terapiją pacientai gali išmokti naujų mąstymo bei elgesio įgūdžių imantis daugiau iniciatyvos kontliuojant simptomus, susidorojant su emociniu nerimu ir keičiant požiūrį į lėtinį skausmą. Tuo tarpu dinaminės psichoterapijos metu pabrėžiamas artimas ryšys tarp sergančiojo ir terapeuto. Taip pacientas skatinamas įveikti vidinį pasipriešinimą ir išmokti reaguoti į tokius santykius. Hipnoterapija, pakeičianti sąmoningą būseną, reikalauja specialių mokymų, norint ją pritaikyti DŽS gydymui (36). Šios terapijos efektyvumas buvo patvirtintas metaanalizėje. Įrodyta, jog taikant hipnoterapiją

trumpalaikis efektas yra teigiamas DŽS pacientams palengvinant VT simptomus (37).

Taigi, psichologinė bei psichoterapinė pagalba gali būti indikuotina, jeigu gastroenterologas ir psichologas/psichoterapeutas padeda pacientui apsispręsti dėl šios dalies įtraukimo į DŽS gydymo planą (36).

Apibendrinimas

Dirgliosios žarnos sindromas yra funkcinis virškinamojo trakto sutrikimas, vienas dažniausių sveikatos sutrikimų, su kuriuo gali susidurti įvairių sričių sveikatos priežiūros specialistai. Tai liga, paplitusi ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse, su kuria dažniausiai susiduria jauni, darbingo amžiaus asmenys. DŽS simptomai blogina gyvenimo kokybę ir sukelia ekonominę naštą sveikatos priežiūros sistemai. Diagnozuoti šią ligą gali būti sudėtinga, įvairios būklės gali imituoti DŽS. Šiuo straipsniu siekta priminti įvairių specialybių gydytojams, jog dirgliosios žarnos sindromo diagnostika yra paremta simptominiiais kriterijais, o ne atmetimo principu bei atkreipti dėmesį jog naujieji Romos IV kriterijai yra naudingi ne tik diagnozuojant DŽS ir klasifikuojant jį į potipius – į juos reikia atsižvelgti skiriant ligos gydymą, kadangi jis turi būti orientuotas į dominuojantį simptomą.

Literatūros šaltiniai

1. Nelkowska DD. Treating irritable bowel syndrome through an interdisciplinary approach. *Annals of Gastroenterology* 2020 Jan-Feb;33(1):1.
2. Staudacher HM, Whelan K. The low FODMAP diet: recent advances in understanding its mechanisms and efficacy in IBS. *Gut* 2017 Aug;66(8):1517-1527.
3. Herndon CC, Wang Y, Lu C. Targeting the gut microbiota for the treatment of irritable bowel syndrome. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2020 Mar;36(3):160-170.

4. Begtrup LM, Engsbro AL, Kjeldsen J, Larsen PV, Schaffalitzky de Muckadell O, Bytzer P, et al. A Positive Diagnostic Strategy Is Noninferior to a Strategy of Exclusion for Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11(8):956-962.e1.

5. . Buono JL, Carson RT, Flores NM. Health-related quality of life, work productivity, and indirect costs among patients with irritable bowel syndrome with diarrhea. *Health and quality of life outcomes* 2017 Feb 14;15(1):35.

6. Hayes P, Corish C, O'Mahony E, Quigley EMM. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2014 Apr;27(s2):36-47.

7. Altobelli E, Negro VD, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP Diet Improves Irritable Bowel Syndrome Symptoms: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017 September;9(9).

8. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Digestive diseases and sciences* 2020 Mar;65(3):829-839.

9. Bonfiglio F, Zheng T, Garcia-Etxebarria K, Hadizadeh F, Bujanda L, Bresso F, et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2018 Jul;155(1):168-179.

10. Paula H, Grover M, Halder SL, Locke GR, Schleck CD, Zinsmeister AR, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterology & Motility* 2015 Nov;27(11):1580-1586.

11. Grad S, Dumitrascu D. Irritable Bowel Syndrome Subtypes: New Names for Old Medical Conditions. *Digestive Diseases* 2020 Jan;38(2):122-127.

12. Coronel M, Artifon ELA, Lata J, Tortoretto V, Arataque TPP, Amorin RBP, et al. Updated analysis

of irritable bowel syndrome: a review of the literature. *Rev Gastroenterol Peru* 2019 Oct-Dec;39(4):355-361.

13. Black CJ, Ford AC. Rational investigations in irritable bowel syndrome. *Frontline gastroenterology* 2020 Mar;11(2):140-147.

14. Williams M, Barclay Y, Benneyworth R, Gore S, Hamilton Z, Matull R, et al. Using best practice to create a pathway to improve management of irritable bowel syndrome: aiming for timely diagnosis, effective treatment and equitable care. *Frontline Gastroenterology* 2016 Oct;7(4):323-330.

15. Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nature reviews. Disease primers* 2016;2:16014.

16. Rej A, Aziz I, Tornblom H, Sanders DS, Simrén M. The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice. *Journal of Internal Medicine* 2019 Nov;286(5):490-502.

17. Melchior C, Douard V, Coëffier M, Gourcerol G. Fructose and irritable bowel syndrome. *Nutrition research reviews* 2020 Mar 3;:1-9.

18. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2016 Oct;29(5):549-575.

19. Cozma-Petruț A, Loghin F, Miere D, Dumitrașcu DL. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid to patients! *World Journal of Gastroenterology* 2017 7 June;23(21):3771.

20. Portincasa P, Bonfrate L, de Bari O, Lembo A, Ballou S. Irritable bowel syndrome and diet. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017 /02/01;5(1):11-19.

21. El-Salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome

(Review). *International Journal of Molecular Medicine* 2017 September;40(3):607.

22. Moayyedi P, Quigley E, Lacy B, Lembo A, Saito Y, Schiller L, et al. The Effect of Fiber Supplementation on Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2014 September;109(9):1367-1374.

23. Algera J, Colomier E, Simrén M. The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence. *Nutrients* 2019 September;11(9).

24. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for the Management of Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2019 April;2(1):6.

25. Clevers E, Tran M, Van Oudenhove L, Störsrud S, Böhn L, Tornblom H, et al. Adherence to diet low in fermentable carbohydrates and traditional diet for irritable bowel syndrome. *Nutrition* 2020 May;73:110719.

26. Cangemi DJ, Lacy BE. Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: a review of nonpharmacological and pharmacological interventions. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2019;12.

27. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2018 April;47(8):1054.

28. Camilleri M. Management Options for Irritable Bowel Syndrome. *Mayo Clinic proceedings* 2018 December;93(12):1858.

29. Munjal A, Dedania B, Cash B. Update on Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *Current Gastroenterology Reports* 2019 Jun;21(6):1-25
30. Chey WD, Shah ED, DuPont HL. Mechanism of action and therapeutic benefit of rifaximin in patients with irritable bowel syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2020;13.
31. Chey WD, Kurlander J, Eswaran S. Irritable Bowel Syndrome: A Clinical Review. *JAMA* 2015 Mar 3;;313(9):949-958
32. Furnari M, Bortoli Nd, Martinucci I, Bodini G, Revelli M, Marabotto E, et al. Optimal management of constipation associated with irritable bowel syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:691.
33. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology* 2018 June;113:1–18.
34. Ford A, Quigley E, Lacy B, Lembo A, Saito Y, Schiller L, et al. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies, Including Hypnotherapy, in Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2014 September;109(9):1350-1365.
35. Ford A, Lacy B, Harris L, Quigley E, Moayyedi P. Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2019 January;114(1):21-39.
36. Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S, Drossman DA. Biopsychosocial Model of Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility* 2011 April;17(2):131.
37. Kinsinger SW. Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights. *Psychology Research and Behavior Management* 2017;10:231.