

BIENIASZ, Jan, BIGOS, Paula, DENDYS, Konrad, KUŹNICKI, Wojciech, MATKOWSKI, Igor and POTYRAŁA, Piotr. Recent advances in the treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;43(1):53-66. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.43.01.005>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45048>  
<https://zenodo.org/record/8221121>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 13.07.2023. Revised:30.07.2023. Accepted: 07.08.2023. Published: 15.08.2023.

## Najnowsze postępy w leczeniu czynnościowych dyspepsji czynnościowej i zespołu jelita drażliwego

### Recent advances in the treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome.

Jan Bieniasz<sup>1\*</sup>, Paula Bigos<sup>2</sup>, Konrad Dendys<sup>3</sup>, Wojciech Kuźnicki<sup>4</sup>, Igor Matkowski<sup>5</sup>, Piotr Potyrała<sup>6</sup>

<sup>1</sup> ORCID: 0000-0001-9139-9309, [bjasiekb@interia.pl](mailto:bjasiekb@interia.pl)

Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital, Borowska 213, 50-556 Wrocław

<sup>2</sup> ORCID: 0009-0003-5791-8963, [bigospaula@gmail.com](mailto:bigospaula@gmail.com)

Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital, Borowska 213, 50-556 Wrocław

<sup>3</sup> ORCID: 0000-0002-5631-9948, [konrad.dendys1@gmail.com](mailto:konrad.dendys1@gmail.com)

Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital, Borowska 213, 50-556 Wrocław

<sup>4</sup> ORCID: 0009-0008-8971-1410, [wojciechkuznicki05@gmail.com](mailto:wojciechkuznicki05@gmail.com)

Lower Silesian Oncology, Pulmunology and Hematology Center (DCOPiH), Ludwika Hirszfelda Square 12, 53-413 Wrocław

<sup>5</sup> ORCID: 0009-0008-2829-9055, [igor.matkowski2@gmail.com](mailto:igor.matkowski2@gmail.com),

Jan Mikulicz-Radecki University Teaching Hospital, Borowska 213, 50-556 Wrocław

<sup>6</sup> ORCID: 0009-0006-6304-9778, [piotrekpotyrała@gmail.com](mailto:piotrekpotyrała@gmail.com),

Lower Silesian Oncology, Pulmunology and Hematology Center (DCOPiH), Ludwika Hirszfelda Square 12, 53-413 Wrocław

\*Corresponding author

## **ABSTRACT:**

### **Introduction and purpose:**

While irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD) are common problems in everyday clinical practice, their treatment often remains inefficient. The aim of our work is to present the newest discoveries and research conducted in the topic, while putting special accents on methods available in Poland. We decided to refer to British Society of Gastroenterology guidelines of treatment of IBS and FD as commonly accepted treatment standards in Europe.

### **Description of the state of knowledge:**

Number of patients suffering from IBS and FD remains high. According to current research, there are some new therapeutical options in IBS: fecal microbiota transplant, spinal catepsin S, olorinab and tenapanor. Methods already being in use in other applications such as vitamin D supplementation, losartan and fecal microbiota transplant are also being investigated. Fecal microbiota transplant seems the most promising one. There are no new treatment options in FD, however there are new research on already used rifaximin and prokinetics, which show their efficacy. Intensive research is being conducted on the use of herbal medicines in treatment of FD. Even though some papers prove the effectiveness of acupuncture we have decided to omit this topic due to its controversial nature.

### **Conclusions:**

Treatment of IBS and FD remains difficult, there are few advances in that area. Unconventional methods such as herbal medicine and fecal microbiota transplant seem to be gaining in importance.

**Key words:** Irritable Bowel Syndrome; Dyspepsia; Pharmacotherapy; Fecal Microbiota Transplantation; Pain

## **ABSTRAKT:**

### **Wprowadzenie i cel pracy:**

Zespół jelita drażliwego (IBS) i niestrawność czynnościowa (FD) są powszechnymi problemami w codziennej praktyce klinicznej, natomiast ich leczenie często pozostaje nieskuteczne. Celem naszej pracy jest przedstawienie najnowszych odkryć i badań prowadzonych w tej dziedzinie, ze szczególnym uwzględnieniem metod dostępnych w Polsce. Postanowiliśmy odnieść się do wytycznych Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego dotyczących leczenia IBS i FD jako powszechnie przyjętych standardów leczenia w Europie.

### **Opis obecnego stanu wiedzy:**

Liczba pacjentów cierpiących na IBS i FD pozostaje wysoka. Według aktualnych badań, istnieje kilka nowych opcji terapeutycznych w IBS: przeszczep mikroflory kałowej, rdzeniowa katepsyna S, olorinab i tenapanor. Badane są również metody, stosowane już w innych wskazaniach, takich jak suplementacja witaminy D, losartan i przeszczep mikrobioty jelitowej, który wydaje się być najbardziej obiecujący. Nie pojawiły się nowe możliwości leczenia w FD, natomiast pojawiają się nowe badania nad stosowaną już ryfaksyminą i prokinetykami, które wykazują ich skuteczność. Prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem leków ziołowych w leczeniu FD. Mimo że niektóre prace dowodzą skuteczności akupunktury, zdecydowaliśmy się pominąć ten temat ze względu na jego kontrowersyjny charakter.

### **Wnioski:**

Leczenie IBS i FD pozostaje trudne, postępy w tej dziedzinie są nieznaczne. Wydaje się, że na znaczeniu zyskują niekonwencjonalne metody, takie jak ziołolecznictwo i przeszczepy mikroflory kałowej.

Słowa kluczowe: zespół jelita drażliwego; Niestrawność; Farmakoterapia; Transplantacja mikroflory kałowej; Ból

## **Wstęp**

Zespół jelita drażliwego (irritable bowel syndrome - IBS) oraz dyspepsja czynnościowa (functional dyspepsia - FD) są jednymi z częściej występujących w populacji dolegliwości dotyczących przewodu pokarmowego, jak i jednostkami chorobowymi powszechnymi samymi w sobie. Objawy IBS i dyspepsji czynnościowej są powszechnie znane i szeroko opisane w podręcznikach, stąd postanowiliśmy ich nie opisywać. Ze względu na brak jednoznacznego testu pozwalającego na wykrycie wspomnianych chorób, opisanie wymaga kryteria ich rozpoznawania, warunkujące epidemiologię i podejście do leczenia. Skupiliśmy się na opcjach leczenia potencjalnie dostępnych w Polsce, dlatego w naszej pracy zdecydowaliśmy się pominąć leki niedawno dopuszczone do obrotu, a niedostępne w naszym kraju oraz nowe substancje, które zostały już szerzej opisane w wytycznych. Ze względu na unikatowy mechanizm działania zdecydowaliśmy się jednak na opisanie niedostępnego tenapanoru. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (British Society of Gastroenterology - BSG) są najbardziej dopasowane pod względem kulturowo – ekonomicznym do warunków panujących w naszym kraju, aspekty kulturowe są szczególnie ważne przy omawianiu IBS i FD ze względu na dietetyczne i psychosomatyczne podłoże tych chorób.

## **Kryteria diagnostyczne**

Dyspepsja czynnościowa rozpoznawana jest na podstawie czwartych Kryteriów Rzymskich, inne kryteria diagnostyczne nie są powszechnie stosowane<sup>1 2 3</sup>. Rozpoznanie dyspepsji czynnościowej możliwe jest, gdy po wykluczeniu przyczyn organicznych, przez okres powyżej 3 miesięcy, z początkiem objawów co najmniej 6 miesięcy przed datą diagnozy występuje co najmniej jeden z następujących objawów: uciążliwe uczucie poposiłkowej pełności po posiłku, uciążliwe uczucie wczesnej sytości, uciążliwy ból zlokalizowany w nadbrzuszu, uciążliwe uczucie pieczenia zlokalizowane w nadbrzuszu<sup>4</sup>. Pierwsze dwa objawy pozwalają na rozpoznanie zespołu zaburzeń poposiłkowych (postprandial distress syndrome – PDS), a dwa ostatnie na rozpoznanie zespołu bólu w nadbrzuszu (epigastric pain syndrome – EPS); obydwie zespoły to (pod)kategorie dyspepsji czynnościowej. W diagnostyce IBS Kryteria Rzymskie mają mniejsze znaczenie i stosowane są głównie w badaniach naukowych<sup>5</sup>. Do ich spełnienia wymagana jest obecność bólu brzucha pojawiającego się od 6 miesięcy, regularnie występującego w ciągu ostatnich 3 miesięcy przez co najmniej jeden dzień w tygodniu i spełniającego co najmniej 2 z następujących kryteriów: związek z wypróżnianiem, związek ze zmianą częstotliwości rytmu wypróżnień, związek ze zmianą uformowania stolca<sup>4</sup>. Istnieją podtypy IBS, wyróżniane w zależności od uformowania stolca – ich wyczerpujący opis podany jest w cytowanym źródle<sup>4</sup> – zalicza się do nich formę z biegunką – IBS-D, formę z zaparciem – IBS-C, formę mieszaną – IBS-M i formę niezróżnicowaną – IBS-U. Różne edycje Kryteriów Rzymskich zastosowane u tego samego pacjenta nie zawsze pozwolą na postawienie diagnozy IBS – pokazują to różnice w danych epidemiologicznych zbieranych przy pomocy różnych kryteriów<sup>6</sup>. W codziennej praktyce klinicznej czasami stosowane są

inne metody, takie jak kryteria NICE, opublikowane dość dawno temu kryteria Manninga<sup>7</sup> lub prosty opis IBS Amerykańskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego, określający je jako trwający od 3 miesięcy ból lub dyskomfort w nadbrzuszu, któremu towarzyszą zmiany w częstotliwości defekacji lub uformowania stolca<sup>8</sup>.

### **Epidemiologia**

Epidemiologia IBS podawana jest przy założeniu, że badanie było przeprowadzane przy wykorzystaniu Kryteriów Rzymskich. W najnowszym dużym badaniu z 2020 roku IBS mógł być rozpoznany u 9,2% badanej populacji (395385 uczestników badania) przy użyciu trzeciej edycji kryteriów i u 3,8% populacji (4,4% w Polsce) w przypadku użycia najnowszych, czwartych Kryteriów (82476 uczestników)<sup>6</sup>. Warto zauważyć duże rozbieżności w wynikach pomiędzy ankietami internetowymi i przeprowadzonymi w domach badanych. Wynosiły one przykładowo 4,1% dla badania internetowego i 1,5% dla badania domowego w przypadku stosowania czwartych Kryteriów Rzymskich. Istotne są także szeroko opisane różnice w epidemiologii IBS pomiędzy państwami – przykładowo we wspomnianym badaniu, w przypadku ankiety internetowej, procent badanych skarżących się na objawy umożliwiające rozpoznanie IBS według czwartych Kryteriów wynosił 7,6% w Egipcie i 1,3% w Singapurze. Wcześniejsze metaanalizy również pokazywały podobnie duże, a czasami nawet większe, zróżnicowanie wyników, sięgające nawet 45% badanych populacji<sup>9</sup>. Epidemiologia dyspepsji czynnościowej wydaje się być jeszcze bardziej heterogenna. W badaniach ankietowych objawy możliwe do zdiagnozowania dyspepsji czynnościowej zgłaszało przykładowo 23%<sup>10</sup> lub 34%<sup>11</sup> badanej populacji. Duże metaanalizy takich badań podają odsetek około 20% populacji zgłaszającej wspomniane objawy<sup>12 13</sup>. Tak jak w przypadku IBS epidemiologia zależy od stosowanych w badaniu kryteriów, a badania dodatkowo utrudnia możliwość nakładania się objawów refluksu<sup>13</sup>.

### **Obecnie stosowane leczenie IBS**

Obecnie zalecane leczenie farmakologiczne obejmuje: leki działające rozkurczowo na mięśnie gładkie przewodu pokarmowego, SSRI, TLPD, probiotyki. Stosowanie SSRI i probiotyków nie jest poparte mocnymi dowodami, choć stwierdzenie to wydaje się kontrowersyjne w kontekście probiotyków. Najnowsze wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (BSG) zalecają ich stosowanie przez 12 tygodni, uzasadniając to wykazaniem w metaanalizie średnim zmniejszeniem objawów u 21% pacjentów stosujących probiotyki, zaznaczając jednocześnie, że heterogenność analizowanych badań i samych probiotyków utrudnia wydanie jednoznacznych rekomendacji<sup>14</sup>. W postaciach IBS z biegunką/zaparciem stosuje się loperamid lub makrogole, a także inne leczenie objawowe<sup>5</sup>. BSG zaleca także olejek z mięty pieprzowej, zaznaczając przy tym słabą jakość dowodów przemawiających za skutecznością terapii<sup>14</sup>. Wytyczne BSG te podają również wiele innych, działających głównie na receptory jelitowe leków, niedostępnych jednak w Europie<sup>14</sup>. Ryfaksymina, niewchłaniany ze światła przewodu pokarmowego antybiotyk, jest zalecana w leczeniu postaci IBS z towarzyszącą biegunką<sup>14</sup>, w Polsce nie jest jednak zarejestrowana w tym wskazaniu, problemem może być także jej wysoka cena. Należy zauważyć, że leczenie farmakologiczne ma w IBS charakter wspomagający; istotną rolę w terapii pełni natomiast dieta i ew. interwencja psychologiczna.

### **Leczenie IBS związanego z infekcją**

Jedynym z podtypów IBS jest postinfekcyjny IBS (postinfection IBS – PI IBS)<sup>14</sup>. Metaanaliza 45 badań z ponad 21 tysiącami uczestników wykazała, że objawy IBS występują u 10,1% osób które przeszły infekcję układu pokarmowego („enteritis”) w ciągu 12 miesięcy po jej przechorowaniu<sup>15</sup>. Wykazany został też związek składu mikroflory jelitowej z

niedawną przebytą infekcją układu pokarmowego (nawet w przypadku nierozpoznania konkretnego patogenu, a jedynie obecności samych objawów<sup>16</sup>). W leczeniu PI IBS szczególnie istotne wydają się być probiotyki. Liczne badania udowodniły, że w tym typie IBS zwiększona jest ilość mediatorów stanu zapalnego<sup>17</sup>. Tymczasem probiotyki zmniejszają ilość cytokin prozapalnych, przykładem takiego udowodnionego działania jest koreańskie badanie, gdzie mieszanka probiotyków zmniejszyła poziom mediatorów stanu zapalnego (TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6) u myszy zainfekowanych wcześniej włosniem krętym<sup>18</sup>. Terapia wpłynęła również na redukcję objawów, badanych u myszy na podstawie nasilenia odruchów powstałych po drażnieniu cewnikiem wprowadzonym do jelita grubego. Innym „punktem uchwytu” dla terapii probiotykami mogą być transportery serotoniny (SERT). W badaniu na zwierzętach ich liczba spadała u szczurów zainfekowanych *Campylobacter jejuni* i wzrastała po podaniu pewnych szczepów *Lactobacillus rhamnosus*<sup>19</sup>. Nie jest jasne, jak to odkrycie może odnosić się do organizmu ludzkiego, jednak podobne działanie wykazują stosowane z ograniczonym skutkiem leki typu SSRI<sup>14</sup>. Być może ten konkretny szczep bakterii i tak stosowany już u chorych na IBS, jest szczególnie odpowiedni dla pacjentów, u których objawy pojawiły się po epizodzie infekcji pokarmowej. Ryfaksymina, zalecana w leczeniu IBS-D, zarejestrowana jest w Polsce m.in. do leczenia zakażeń bakteryjnych jelita grubego oraz biegunki podróżnych. Pomimo zachęcających wyników badań na myszach, gdzie jej zastosowanie u gryzoni z PI IBS wywołanym infekcją włosniem krętym<sup>20</sup>, użycie tego antybiotyku nie przynosi korzyści u ludzi z PI IBS. Wykazało to amerykańskie badanie przeprowadzone na weteranach I wojny w Zatoce Perskiej, z których około 1/3 skarży się na objawy IBS, a połowa podaje przejście infekcji jelitowej w trakcie pobytu na wojnie. Zastosowania ryfaksyminy u tych pacjentów nie przyniosło zmniejszenia się objawów<sup>21</sup>.

### **Rdzeniowa Katepsyna S i jej inhibitor LY3000328**

Jedną z teorii wyjaśniających dolegliwości bólowe w IBS jest nadwrażliwość trzewna<sup>6</sup>. Na utrzymywanie się bólu o charakterze neuropatycznym wpływa aktywacja mikrogleju<sup>22</sup>, z którą powiązano wzrost stężenia katepsyny S, jednego z enzymów proteolitycznych biorących udział w przekazywaniu nerwowym<sup>23</sup>. W opublikowanym w czerwcu 2023 roku badaniu na szczurach, grupa badawcza poddana została rozszerzaniu jelita grubego imitującego nadwrażliwość trzewną zachodzącą u pacjentów z IBS; uzyskanie nadwrażliwości potwierdzono badaniem EMG. Poziom katepsyny S zbadano następnie za pomocą metody Western Blot, był on wyższy u szczurów z nadwrażliwością trzewną. Następnie szczurom z grupy badawczej i kontrolnej podano inhibitor katepsyny S, znany pod nazwą kodową LY3000328. Podanie leku spowodowało zmniejszenie się odpowiedzi nerwowej u szczurów z nadwrażliwością trzewną, a nie wpłynęło na zapisy EMG w grupie kontrolnej<sup>23</sup>. Wykazano w ten sposób bezpośredni związek katepsyny S z odpowiedzią nerwową w nadwrażliwości trzewnej i udowodniono, że zmniejszenie stężenia enzymu może doprowadzić do zmniejszenia dolegliwości bólowych w nadwrażliwości trzewnej, będącej jedną z przyczyn dolegliwości bólowych w IBS. Inhibitor LY3000328 badany jest w wielu różnych zastosowaniach i został jeszcze zbadany w żadnej konkretnej chorobie, ale pozytywnie przeszedł już pierwszy etap badań klinicznych<sup>24</sup>.

### **Losartan**

Kolejnym lekiem mogącym potencjalnie wpływać na zmniejszenie nadwrażliwości trzewnej jest stosowany w leczeniu nadciśnienia bloker receptora angiotensynowego 1 – losartan. Jedyne dotychczas przeprowadzone badania oparte są na modelach szczurzych. W pierwszej, opublikowanej w 2020 roku, pracy dotyczącej tego zagadnienia, szczurom z grupy badawczej podano lipopolisacharyd powodujący zwiększenie przepuszczalności jelita i zmniejszenie progu wrażliwości trzewnej. Efekty te, imitujące zmiany zachodzące w IBS, zostały również

indukowane podażą kortykoliberyny i wystawieniem szczurów na stres związany z koniecznością unikania wody<sup>25</sup>. W każdym przypadku zmiany w przepuszczalności jelit i progu wrażliwości trzewnej zostały odwrócone po podaniu losartanu<sup>26</sup>. Autorzy innego badania udowodnili, że losartan pozytywnie wpływa także na skład mikrobioty jelitowej u szczurów<sup>27</sup>. Zarówno w grupie badawczej, jak i kontrolnej jej skład był zmieniony w związku ze spontanicznym nadciśnieniem (cecha rasy szczurów użytych w badaniu). Skład mikrobioty jelitowej u szczurów którym podawano losartan uległ poprawie. Zjawiska takiego nie zaobserwowano u szczurów, u których do obniżenia ciśnienia tętniczego krwi zastosowano hydralazynę. Badanie to było przeprowadzane przez kardiologów, wykazano w nim jeszcze jeden, nieistotny z punktu widzenia IBS ale niezmiernie ciekawy efekt: szczury z drugiej grupy kontrolnej, nie otrzymujące żadnego leku na nadciśnienie, wykazały obniżenie wartości ciśnienia po przeszczepie kału od szczurów otrzymujących losartan<sup>27</sup>. Mechanizm działania losartanu w IBS został częściowo wyjaśniony w badaniu *in vitro* komórek mikrogleju jelitowego u szczurów z modelem IBS indukowanym kwasem octowym (powodującym obrzęk jelita) oraz lipopolisacharydem. Oprócz zwiększonego stężenia mediatorów stanu zapalnego, w mikrogleju szczurów z IBS odkryto także zwiększoną aktywność osi ACE-angiotensyna II – receptor AT1; najpewniej był to punkt działania losartanu<sup>28</sup>. Nie znaleźliśmy żadnego trwającego badania klinicznego mającego określić wpływ losartanu na objawy IBS u ludzi.

### **Witamina D w IBS**

Suplementacja witaminy D przez część roku zalecana jest u całości populacji, dawkowanie różni się w zależności od płci, grupy wiekowej i innych czynników<sup>5</sup>. W opublikowanej niedawno metaanalizie chińscy naukowcy zasugerowali korzystny wpływ suplementacji witaminy D na objawy IBS. Przeanalizowali oni 6 badań z łączną liczbą 572 uczestników, w czterech z nich dawkowanie witaminy D wynosiło 50000 IU na tydzień, w dwóch pozostałych 3000 i 2000 IU dziennie. Średnia ważona różnic wyniosła -34,88 przy ocenie skali nasilenia objawów, ale nie wykazała skuteczności interwencji w ocenie jakości życia (średnia ważona różnic 3,33)<sup>29</sup>. Badanie to ma wiele ograniczeń, szeroko opisanych przez samych autorów – różny jest czas leczenia, badania były przeprowadzane w różnych krajach (wpływ karnacji i nasłonecznienia) brakuje okresu follow-up, a poziom witaminy D w 5 z 6 uwzględnionych badań wyjściowo był stosunkowo niski. Co ciekawe, w badaniu, którego uczestnicy wyjściowo mieli wysoki poziom witaminy D, nie odnotowano zmniejszenia się objawów. Może to świadczyć o przyjmowaniu przez nich witaminy D z dodatkowych źródeł pochodzących z diety lub o tym, że do zredukowania objawów wystarczające jest osiągnięcie normalnego poziomu witaminy, osiągalnego w ramach zwykłej suplementacji<sup>29</sup>.

### **Tenapanor**

Tenapanor to inhibitor antyportu sodowo-wodorowego 3 (sodium–hydrogen antiporter 3 – NHE3), dopuszczony do obrotu w USA w 2019 roku i zalecany przez BGS w drugim rzucie leczenia postaci IBS z zaparciem<sup>14</sup>. Lek ten nie jest obecnie dostępny w Europie. Działanie tenapanoru opiera się na dwóch mechanizmach – pierwszym z nich jest hamowanie wchłaniania sodu i fosforanów, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia osmotycznego w jelicie, retencji płynów i upłynnienia stolca<sup>30</sup>. Drugim mechanizmem działania leku jest uszczelnianie połączeń międzykomórkowych – w badaniu na szczurach z modelem IBS wywołanym podaniem kwasu octowego tenapanor znacząco zmniejszał wrażliwość jelita względem grupy kontrolnej<sup>31</sup>. Zmniejszenie stanu zapalnego oraz przepuszczalności jelit zostało wykazane w badaniu kultur komórkowych jelita<sup>31</sup>. Lek wydaje się być stosunkowo bezpieczny i nie wykazuje działań ubocznych – pokazało to badanie PHREEDOM, w którym lek oceniany był pod kątem bezpieczeństwa w swoim drugim, oryginalnym zastosowaniu – redukowaniu

hiperfosfatemii u dializowanych pacjentów<sup>32</sup>. Jedynym istotnym działaniem ubocznym okazały się być biegunki, powstające w mechanizmie, który jest przyczyną zastosowania leku w IBS z towarzyszącym zaparciem.

### **Olorinab**

Lekiem znajdującym się obecnie w drugiej fazie badań klinicznych jest selektywny agonista receptora kannabinoidowego typu 2. W nabłonku jelita pacjentów chorujących na różne podtypy IBS stwierdzono między innymi zwiększoną ekspresję tego receptora<sup>33</sup>. Olorinab był dotychczas intensywnie badany w leczeniu bólu w chorobie Leśniowskiego-Crohna, badania na zwierzętach nie wykazały przenikania leku do mózgu i jego skuteczność oraz miejscowość działania<sup>34</sup>, zaś próby na ludziach nie wykazały poważnych działań niepożądanych<sup>35</sup>. W obecnie prowadzonym badaniu CAPTIVATE<sup>36</sup> wzięło udział 273 uczestników, lek podawany był w 3 różnych dawkach. We wszystkich 3 grupach badawczych oraz w grupie kontrolnej uzyskano zmniejszenie o około 30% objawów bólowych ocenianych według tygodniowego natężenia bólu, jednak tylko dla największej dawki olorinabu (50 mg) i tylko w grupie mającej wyjściowo co najmniej średnie natężenie objawów, różnica ta była statystycznie istotna względem placebo. Biorąc pod uwagę nieskuteczność dotychczas stosowanego leczenia, profil bezpieczeństwa leku oraz możliwość dalszego zwiększania dawki (100 mg badane w chorobie Crohna<sup>35</sup>), olorinab wydaje się być obiecujący w leczeniu silnych dolegliwości bólowych towarzyszących IBS. Ograniczeniem badania było wykluczenie pacjentów stosujących doraźne leki w celu opanowania zaparcia lub biegunki w okresie pomiędzy rekrutacją a randomizacją, wykluczenie pacjentów z często nakładającą się na IBS chorobą uchyłkową oraz przede wszystkim wykluczenie pacjentów z mieszaną lub niezróżnicowaną. Z drugiej strony celem wykluczenia tych dwóch postaci IBS była ocena wpływu leku na rytm wypróżnień<sup>36</sup>; wydaje się, że jego działanie przeciwbólowe powinno być u takich pacjentów równie skuteczne.

### **Przeszczep mikroflory w IBS.**

Najnowsze wytyczne BGS nie zalecają przeszczepu mikroflory jelitowej (fecal microbiota transplant – FMT) w leczeniu IBS ze względu na brak udowodnionej skuteczności w metaanalizie<sup>37</sup> efektywności tej metody<sup>14</sup>. Należy zauważyć, że cytowana metaanaliza wykazała częściową korzyść z FMT przeprowadzanego za pomocą bezpośredniej podaży materiału do przewodu pokarmowego sondą lub kolonoskopem. Od czasu opublikowania wytycznych pojawiły się nowe badania i metaanalizy, część z nich potwierdza słuszność wytycznych, jednak kilka innych opisuje ponownie korzyści z FMT z wykorzystaniem sondy/kolonoskopu. Przykładem są dwie chińskie publikacje, uwzględniające stosunkowo dużą ilość pacjentów<sup>38 39</sup>. Ze względu na dużą liczbę uczestników (125 osób), 3 – letni okres follow-up oraz precyzję użytych metod warta uwagi wydaje się być praca norweskich badaczy, którzy przeanalizowali nasilenie objawów IBS oraz skład mikrobioty jelitowej po 2 i 3 latach od FMT przeprowadzonej za pomocą gastroskopu<sup>40</sup>. Zmniejszenie objawów u grupy, która otrzymała placebo, dawkę 30 g. kału oraz 60 g. kału wynosiło odpowiednio 27.0%, 64.9% i 71.8%. Pacjenci z grup badawczych mieli również lepszy skład mikrobioty jelitowej, badanej metodą reakcji PCR oceniającej w próbce ilość 300 określonych gatunków bakterii i porównujących ją z prawidłową mikrobiotą<sup>41</sup>. Efektu tego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej<sup>40</sup>. Temat przeszczepów mikroflory jelitowej jest bardzo rozległy, a właściwe podejście do tego zagadnienia wymaga uwzględnienia szczegółów (np. drogi podania) przekraczających ramy tego artykułu. Wielu autorów zwraca uwagę na związany z heterogennością FMT problem z wyodrębnieniem badań do metaanalizy<sup>42</sup>.

## **Obecnie stosowane leczenie dyspepsji czynnościowej**

Podręcznikowe leczenie dyspepsji czynnościowej jest oparte na słabo udowodnionej skuteczności podejmowanych interwencji, obejmuje ono: leki rozkurczowe, preparaty ziołowe, leki przeciwdepresyjne; objawowo: leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego lub neutralizujące go w postaci EPS i prokinetyki w postaci PDS<sup>5</sup>. Wytyczne BSG jako leczenie drugiego rzutu podają również pregabalinę i mirtazapinę, zastrzegając niską jakość dowodów przemawiających za skutecznością tych leków<sup>1</sup>. Efekt leczenia FD często jest słaby, a u wielu chorych występuje korzystny efekt placebo, opublikowana w marcu 2023 analiza 26 randomizowanych badań kontrolnych wykazała zmniejszenie się objawów u 39,6% i całkowite ich zmniejszenie u 20,5% pacjentów je przyjmujących<sup>43</sup>. Autorzy zasugerowali, że badania kliniczne leków mających zastosowanie w FD powinny wykluczać pacjentów mających słabo nasilone objawy, żeby zminimalizować ten efekt. Dokonując przeglądu literatury zauważyliśmy dużą liczbę dostępnych randomizowanych badań kontrolnych porównujących akupunkturę z farmakologicznymi metodami leczenia oraz placebo, często na korzyść tej pierwszej. Istnieje co najmniej jedno badanie porównujące akupunkturę z procedurą placebo i wykazujące jej skuteczność<sup>44</sup>, w wytycznych BSG zauważono, że metoda ta powinna zostać zweryfikowana także w innych niż chiński rejonach geograficznych. Ze względu na brak znajomości tematu oraz jego potencjalną kontrowersyjność zdecydowaliśmy się pominąć go w tym opracowaniu.

## **Prokinetyki w FD**

Prokinetyki są zalecane w objawowym leczeniu FD, zwłaszcza w podtypie PDS, jednak ich skuteczność pozostaje kwestią sporną, co ma swoje odzwierciedlenie w wytycznych<sup>1</sup>. Nowe informacje dotyczące skuteczności tych leków dotyczą stosowanej od lat 60.<sup>45</sup> trimebutyny oraz nowego leku, jakim jest akotiamid. Opublikowane dwa lata temu rosyjskie badanie obserwacyjne przeprowadzone na ponad 4 tysiącach uczestników wykazało „znaczące” zmniejszenie objawów u prawie 75% z nich<sup>46</sup>. Pochodzące sprzed 3 lat wieloośrodkowe randomizowane badanie kontrolne przeprowadzone na ponad 200 pacjentach wykazało istotną statystycznie różnicę trimebutyny względem placebo w zmniejszaniu objawów FD według skali nasilenia dyspepsji Glasgow. Nie wykazano natomiast poprawy przy ocenie efektów leczenia za pomocą skali Gastrointestinal Quality of Life Index<sup>47</sup>. Wobec faktu, że grupa badawcza raportowała mniej działań niepożądanych od grupy kontrolnej, co potwierdza wysoki profil bezpieczeństwa leku<sup>45</sup>, a także jego niskiej ceny, wydaje się, że badania nad trimebutyną w FD będą kontynuowane pomimo różnych danych dotyczących jego skuteczności. Akotiamid to prokinetyk działający poprzez stymulację uwalniania acetylocholinę z enterocytów. Opublikowana w 2021 roku pierwsza metaanaliza skuteczności leku, wykazała, że może być on skuteczny (poprawa ale bez różnicy statystycznej względem placebo) w leczeniu FD zarówno w postaci EPS jak i PDS oraz, że nie wykazuje więcej działań niepożądanych od placebo<sup>48</sup>. Jednocześnie lek wykazał podobną skuteczność do stosowanego już mozaprydu<sup>49</sup>. Nie wiadomo czy i kiedy akotiamid będzie dostępny w Polsce.

## **Ryfaksymina w FD**

Wytyczne BSG zauważają małą ilość badań dotyczących ryfaksyminy w FD – w momencie opublikowania wytycznych dostępne było tylko jedno randomizowane badanie kontrolne; wykazało ono skuteczność ryfaksyminy<sup>50</sup>. Za dalszymi badaniami tego antybiotyku w leczeniu FD przemawia metaanaliza wykazująca prawie trzykrotnie częstsze występowanie zespołu rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego u pacjentów z FD<sup>51</sup>. Opublikowana w 2022 roku praca wykazała skuteczność ryfaksyminy w łagodzeniu objawów u pacjentów z FD i towarzyszącym IBS – są to choroby często nakładające się<sup>52</sup>. Nadal brakuje jednak dalszych dowodów na skuteczność ryfaksyminy w FD.



### **Alternatywne metody leczenia**

W ostatnich latach zaczęły pojawiać się publikacje wykazujące skuteczność ziół w leczeniu FD. W dużej metaanalizie 49 badań opublikowanych do lipca 2019 roku, w 46 z nich wykazano przewagę metod ziołowych nad placebo<sup>53</sup>. Z kolei opublikowana niespełna miesiąc temu równie spora (41 badań, ponad 4400 uczestników, 27 ziół) metaanaliza niechińskich preparatów ziołowych wykazała skuteczność konkretnych gatunków roślin, zwłaszcza wyciągu z ziół STW5 znanego pod handlową nazwą Iberogast oraz kurkumy. Co ważne, oprócz mięty długolistnej oraz pieprzu czerwonego, preparaty ziołowe nie wykazywały więcej działań niepożądanych od placebo. Wobec częstego współistnienia choroby refluksowej przełyku i FD zasadne wydaje się pytanie o działanie rozkurczowe mięty, mogące zwiększać zarzucanie soku żołądkowego do przełyku. Ze wspomnianych leków dobrze przebadany jest Iberogast, istnieje wiele randomizowanych badań kontrolnych wykazujących jego przewagę nad placebo oraz brak działań ubocznych, część z nich miała dużą liczbę uczestników<sup>54 55</sup>, inne zaś wykazały jego porównywalną skuteczność z prokinetykami takimi jak cyzapryd<sup>56</sup>. Istnieje również wiele randomizowanych badań kontrolnych wskazujących na skuteczność w leczeniu FD preparatów ziołowych należących do tradycyjnej medycyny chińskiej, koreańskiej i japońskiej. Przykładem mogą być dwa nowe (maj 2023) badania opublikowane w czasopiśmie o wysokim, wynoszącym 5,988 impact factor, czasopiśmie. W jednej metaanalizie badacze wykazali przewagę nalewki Banxia-xiexin tang nad stosowanymi razem oraz osobno inhibitorami pompy protonowej i prokinetykami<sup>57</sup>. W drugim randomizowanym badaniu kontrolnym mieszanka ziół Naesohwajung-tang była około dwukrotnie skuteczniejsza od placebo w redukcji objawów FD mierzonej różnymi skalami opisowymi<sup>58</sup>. Z drugiej strony w efekcie placebo mogą zawierać się także trudne do uchwycenia i opisanie uwarunkowania kulturowe, trudne do uwzględnienia w randomizacji. Należąca do tradycyjnej japońskiej medycyny kampo mieszanka ziołowa rikkunshito wielokrotnie wykazywała skuteczność w leczeniu FD w badaniach przeprowadzanych w Japonii<sup>59</sup>, efekt ten nie został zaobserwowany natomiast w badaniu przeprowadzonym na małej (23 osoby) grupie mieszkańców Belgii<sup>60</sup>.

### **Podsumowanie**

Oprócz badań procedury FMT i wprowadzenia na rynek niedostępnego w Polsce tenapanoru w ostatnim czasie nie dokonał się żaden większy postęp dotyczący leczenia IBS, trwają natomiast badania nad kilkoma lekami, z których część jest już stosowana w innych wskazaniach, mogącymi łagodzić objawy IBS i zmniejszać proces zapalny. W dalszym ciągu nieustalona pozostaje rola probiotyków, zwłaszcza w PI-IBS. Naszym zdaniem najbardziej obiecujące wydają się być badania nad procedurą FMT. W schematach leczenia FD również nie dokonano większych zmian, istotne są badania nad stosowanymi już lekami: trimebutyną i rifaksyminą. Ocena zastosowania preparatów ziołowych oraz akupunktury w IBS oraz FD wymaga dużej wiedzy i często dostępu do nieanglojęzycznych źródeł; uważamy, że jest to ciekawy temat, warty dalszych badań.

### **Informacje o powstawaniu artykułu:**

Wkład autorski: konceptualizacja: Jan Bieniasz i Marta Wychota; metodologia: Jan Bieniasz; zasoby: Jan Bieniasz, Wojciech Kuźnicki, Igor Matkowski; pisanie - przygotowanie zgrubne: Jan Bieniasz, Paula Bigos, Konrad Dendys, Wojciech Kuźnicki, Piotr Potyrała; pisanie - recenzja i redakcja: Jan Bieniasz, Igor Matkowski; nadzór: Jan Bieniasz, Wojciech Kuźnicki. Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu: artykuł nie otrzymał żadnego dofinansowania.

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

#### Bibliografia:

1. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697-1723. doi:10.1136/GUTJNL-2022-327737
2. Moayyedi PM, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. doi:10.1038/AJG.2017.154
3. Medycyna po Dyplomie - Wytyczne w postępowaniu z dyspepsją czynnościową. Accessed June 29, 2023. <https://podyplomie.pl/medycyna/31169,wytyczne-w-postepowaniu-z-dyspepsja-czynnosciowa>
4. Rome IV Criteria - Rome Foundation. Accessed July 2, 2023. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
5. [Wyd.13], ed. *Interna Szczeklika 2022*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2022.
6. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino E V., Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-917. doi:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
7. Jeong H, Lee HR, Yoo BC, Park SM. Manning criteria in irritable bowel syndrome: its diagnostic significance. *Korean J Intern Med*. 1993;8(1):34-39. doi:10.3904/KJIM.1993.8.1.34
8. An Evidence-Based Position Statement on the Management of Ir... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Accessed July 2, 2023. [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2009/01001/An\\_Evidence\\_Based\\_Position\\_Statement\\_on\\_the.1.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2009/01001/An_Evidence_Based_Position_Statement_on_the.1.aspx)
9. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.e4. doi:10.1016/J.CGH.2012.02.029
10. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: a population-based study. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1040-1049. doi:10.1016/0016-5085(94)90228-3
11. Haque M, Wyeth JW, Stace NH, Talley NJ, Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J*. 2000;113(1110):178-181.
12. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-1057. doi:10.1136/GUTJNL-2014-307843
13. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):39-48.e1. doi:10.1016/J.CGH.2017.07.041
14. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2021;70(7):1214-1240. doi:10.1136/GUTJNL-2021-324598
15. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Irritable Bowel Syndrome After Infectious Enteritis: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Gastroenterology*. 2017;152(5):1042-1054.e1. doi:10.1053/J.GASTRO.2016.12.039
16. Downs IA, Aroniadis OC, Kelly L, Brandt LJ. Postinfection Irritable Bowel Syndrome: The Links Between Gastroenteritis, Inflammation, the Microbiome, and Functional Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(10):869-877. doi:10.1097/MCG.0000000000000924
  17. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, et al. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023;29(21):3241. doi:10.3748/WJG.V29.I21.3241
  18. Hong KB, Seo H, Lee JS, Park Y. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19(1). doi:10.1186/S12906-019-2610-9
  19. Wang YM, Cao YN, Feng LJ, et al. Effect of Lactobacillus rhamnosus GG supernatant on serotonin transporter expression in rats with post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24(3):338-350. doi:10.3748/WJG.V24.I3.338
  20. Jin Y, Ren X, Li G, et al. Beneficial effects of Rifaximin in post-infectious irritable bowel syndrome mouse model beyond gut microbiota. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(2):443-452. doi:10.1111/JGH.13841
  21. Tuteja AK, Talley NJ, Stoddard GJ, Verne GN. Double-Blind Placebo-Controlled Study of Rifaximin and Lactulose Hydrogen Breath Test in Gulf War Veterans with Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):838-845. doi:10.1007/S10620-018-5344-5
  22. Kohno K, Shirasaka R, Yoshihara K, et al. A spinal microglia population involved in remitting and relapsing neuropathic pain. *Science*. 2022;376(6588):86-90. doi:10.1126/science.abf6805
  23. Sun P, Lin W, Weng Y, et al. Spinal Cathepsin S promotes visceral hypersensitivity via FKN/CX3CR1/p38 MAPK signaling pathways. *Mol Pain*. 2023;19:1-12. doi:10.1177/17448069231179118
  24. Payne CD, Deeg MA, Chan M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the cathepsin S inhibitor, LY3000328, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(6):1334-1342. doi:10.1111/BCP.12470
  25. Larauche M, Mulak A, Kim YS, Labus J, Million M, Taché Y. Visceral analgesia induced by acute and repeated water avoidance stress in rats: sex difference in opioid involvement. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):1031. doi:10.1111/J.1365-2982.2012.01980.X
  26. Nozu T, Miyagishi S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Losartan improves visceral sensation and gut barrier in a rat model of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(6). doi:10.1111/NMO.13819
  27. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects. *Br J Pharmacol*. 2020;177(9):2006-2023. doi:10.1111/BPH.14965
  28. Sun Y, Liu X, Wang L, et al. Losartan attenuates acetic acid enema-induced visceral hypersensitivity by inhibiting the ACE1/Ang II/AT1 receptor axis in enteric glial cells. *Eur J Pharmacol*. 2023;946:175650. doi:10.1016/J.EJPHAR.2023.175650
  29. Yan C, Hu C, Chen X, et al. Vitamin D improves irritable bowel syndrome symptoms: A meta-analysis. *Heliyon*. 2023;9(6):2405-8440. doi:10.1016/J.HELIYON.2023.E16437
  30. Herekar A, Shimoga D, Jehangir A, et al. Tenapanor in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Constipation: Discovery, Efficacy, and Role in Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023;16:79-85. doi:10.2147/CEG.S384251

31. Tenapanor Reduces IBS Pain Through Inhibition of TRPV1-Depen... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. Accessed July 9, 2023. [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/10001/Tenapanor\\_Reduces\\_IBS\\_Pain\\_Through\\_Inhibition\\_of.484.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/10001/Tenapanor_Reduces_IBS_Pain_Through_Inhibition_of.484.aspx)
32. Block GA, Bleyer AJ, Silva AL, et al. Safety and Efficacy of Tenapanor for Long-term Serum Phosphate Control in Maintenance Dialysis: A 52-Week Randomized Phase 3 Trial (PHREEDOM). *Kidney360*. 2021;2(10):1600-1610. doi:10.34067/KID.0002002021
33. Dothel G, Chang L, Shih W, et al.  $\mu$ -opioid receptor,  $\beta$ -endorphin, and cannabinoid receptor-2 are increased in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2019;31(11). doi:10.1111/NMO.13688
34. Castro J, Garcia-Caraballo S, Maddern J, et al. Olorinab (APD371), a peripherally acting, highly selective, full agonist of the cannabinoid receptor 2, reduces colitis-induced acute and chronic visceral hypersensitivity in rodents. *Pain*. 2022;163(1):E72-E86. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000002314
35. Yacyshyn BR, Hanauer S, Klassen P, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Olorinab, a Peripherally Acting, Highly Selective, Full Agonist of the Cannabinoid Receptor 2, in a Phase 2a Study of Patients With Chronic Abdominal Pain Associated With Crohn's Disease. *Crohn's colitis* 360. 2020;3(1). doi:10.1093/CROCOL/OTAA089
36. Chang L, Cash BD, Lembo A, et al. Efficacy and safety of olorinab, a full agonist of the cannabinoid receptor 2, for the treatment of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome: Results from a phase 2b randomized placebo-controlled trial (CAPTIVATE). *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(5):e14539. doi:10.1111/NMO.14539
37. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):240-248. doi:10.1111/APT.15330
38. Wang M, Xie X, Zhao S, Ma X, Wang Z, Zhang Y. Fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2023;14. doi:10.3389/FIMMU.2023.1136343
39. Wu J, Lv L, Wang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/FCIMB.2022.827395
40. El-Salhy M, Winkel R, Casen C, Hausken T, Gilja OH, Hatlebakk JG. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Patients With Irritable Bowel Syndrome at 3 Years After Transplantation. *Gastroenterology*. 2022;163(4):982-994.e14. doi:10.1053/J.GASTRO.2022.06.020
41. Casén C, Vebø HC, Sekelja M, et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):71-83. doi:10.1111/APT.13236
42. Halkjær SI, Lo B, Cold F, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2023;29(20):3185-3202. doi:10.3748/WJG.V29.I20.3185
43. Bosman M, Smeets F, Elsenbruch S, et al. Placebo response in pharmacological trials in patients with functional dyspepsia-A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35(2). doi:10.1111/NMO.14474
44. Yang JW, Wang LQ, Zou X, et al. Effect of Acupuncture for Postprandial Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(12):777-785.

- doi:10.7326/M19-2880
45. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019;65(3):229-238. doi:10.23736/S1121-421X.19.02567-4
  46. Maev I V., Andreev DN. [Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study]. *Ter Arkh.* 2021;93(8):897-903. doi:10.26442/00403660.2021.08.200919
  47. Kountouras J, Gavalas E, Papaefthymiou A, et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial. *Medicina (B Aires).* 2020;56(7):1-12. doi:10.3390/MEDICINA56070339
  48. Shrestha DB, Budhathoki P, Subedi P, et al. Acotiamide and Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2021;13(12). doi:10.7759/CUREUS.20532
  49. Sinha S, Chary S, Thakur P, et al. Efficacy and Safety of Acotiamide Versus Mosapride in Patients With Functional Dyspepsia Associated With Meal-Induced Postprandial Distress Syndrome: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Cureus.* 2021;13(9). doi:10.7759/CUREUS.18109
  50. Tan VPY, Liu KSH, Lam FYF, Hung IFN, Yuen MF, Leung WK. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(6):767-776. doi:10.1111/APT.13945
  51. Gurusamy SR, Shah A, Talley NJ, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):935-942. doi:10.14309/AJG.0000000000001197
  52. Shah A, Gurusamy SR, Hansen T, et al. Concomitant Irritable Bowel Syndrome Does Not Influence the Response to Antimicrobial Therapy in Patients with Functional Dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 2022;67(6):2299-2309. doi:10.1007/S10620-021-07149-1/METRICS
  53. Tan N, Gwee KA, Tack J, et al. Herbal medicine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: A systematic review with meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(4):544-556. doi:10.1111/JGH.14905
  54. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(3):271-279. doi:10.1111/J.1365-2036.2004.01859.X
  55. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KJ, Malfertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1268-1275. doi:10.1111/J.1572-0241.2006.01183.X
  56. Rösch W, Vinson B, Sassin I. A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol.* 2002;40(6):401-408. doi:10.1055/S-2002-32130
  57. Kim K, Ko SJ, Cho SH, Kim J, Park JW. Herbal medicine, Banxia-xiexin tang, for functional dyspepsia: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14. doi:10.3389/FPHAR.2023.1130257
  58. Ha NY, Ko SJ, Park JW, Kim J. Efficacy and safety of the herbal formula Naesohwajung-tang for functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. *Front Pharmacol.* 2023;14. doi:10.3389/FPHAR.2023.1157535/FULL
  59. Inokuchi K, Masaoka T, Kanai T. Rikkunshito as a Therapeutic Agent for Functional

- Dyspepsia and its Prokinetic and Non-Prokinetic Effects. *Front Pharmacol.* 2021;12. doi:10.3389/FPHAR.2021.640576
60. Masuy I, Carbone F, Holvoet L, Vandenberghe A, Vanuytsel T, Tack J. The effect of rikkunshito on gastrointestinal symptoms and gastric motor function: The first study in a Belgian functional dyspepsia population. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(2). doi:10.1111/NMO.13739