

Dr n. med. Maria Janiak

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Katedry i Kliniki: dr hab. n. med. Krystian Adrych, prof. nadzw.

## Zastosowanie trimebutyny w leczeniu zespołu jelita nadwrażliwego u chorych ze współistniejącą nietolerancją laktozy

*The use of trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome in patients with coexisting lactose intolerance*

### Summary

Irritable Bowel Syndrome (IBS) is, like lactose intolerance, one of the most common reasons for patients to report to a gastroenterologist. In some cases both units can overlap and occur in the same patient. One of the preparation of trimebutin, which does not contribute through its chemical composition in the intensification of lactose intolerance symptoms is Debretin.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, lactose intolerance, abdominal distension, trimebutin, Debretin

**Słowa kluczowe:** zespół jelita nadwrażliwego, nietolerancja laktozy, wzdęcia brzucha, trimebutyna, Debretin

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) jest podobnie jak nietolerancja laktozy jedną z częstszych przyczyn zgłaszania się pacjentów do gastroenterologa. Zdarza się, że obie jednostki mogą się nakładać i występować u tego samego chorego. Odpowiednim preparatem trimebutyny możliwym do stosowania u pacjentów, u których występują oba wymienione zespoły chorobowe, jest Debretin. Zastosowanie w terapii powyższego leku u tych pacjentów nie prowadzi do nasilenia objawów nietolerancji laktozy.

Zespół jelita nadwrażliwego (ZJN) stanowi częstą przyczynę zgłaszania się do gastroenterologa (ok. 25-30% porad specjalistycznych) oraz do poradni lekarza rodzinnego (12%). Zauważamy zwiększoną liczbę wizyt pacjentów w krajach o wysokim statusie ekonomicznym. Rokowanie

co do życia w tej chorobie jest dobre. ZJN pozostaje jednak przyczyną pogorszenia jakości życia. Spośród pacjentów z rozpoznaną powyższą chorobą tylko co czwarty chory szuka pomocy lekarskiej. Absencja w pracy spowodowana objawami zespołu jelita nadwrażliwego przekracza na świecie ponad 200 miliardów dolarów rocznie. Częściej dolegliwości zgłaszają kobiety niż mężczyźni<sup>[1]</sup>.

### Definicja zespołu jelita nadwrażliwego

Definicja zespołu jelita nadwrażliwego w ostatnich dziesięcioleciach ulegała wielu modyfikacjom wynikającym z Kryteriów Rzymskich przyjmowanych na całym świecie jako standard w nazewnictwie tej jednostki chorobowej. Według Kryteriów Rzymskich IV ogłoszonych w 2016 roku zespół jelita nadwrażliwego określany jest jako nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące. Ból ten może być związany z wypróżnieniem, ze zmianą częstości wypróżnień lub ze zmianą konsystencji stolca.

Kryteria dotyczą chorych, u których są spełnione przez ostatnie 3 miesiące przy wystąpieniu objawów co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem<sup>[4]</sup>.

**Tabela 1.** Zespół jelita nadwrażliwego (C1) – Kryteria Rzymskie IV

<b>Nawracający ból brzucha występujący średnio przez co najmniej 1 dzień w tygodniu przez ostatnie 3 miesiące, który spełnia co najmniej 2 z poniższych kryteriów:</b>
1. związany jest z wypróżnieniem
2. związany jest ze zmianą częstości wypróżnień
3. związany jest ze zmianą konsystencji stolca

Obowiązujące jeszcze kilkanaście lat temu określenie, że ZJN rozpoznaje się po wyłączeniu innych chorób, jest już nieaktualne.

W Kryteriach Rzymskich IV uwzględniono podział na podtypy choroby według Bristolskiej Skali Uformowania Stolca (Ryc. 1):

1. ZJN z zaparciem (IBS-C),
2. ZJN z biegunką (IBS-D),
3. mieszana postać ZJN (IBS-M),
4. niesklasyfikowana postać ZJN (IBS-U).

## Etiopatogeneza zespołu jelita nadwrażliwego

Przyczyna zespołu jelita drażliwego ciągle pozostaje nie do końca wyjaśniona. Czynniki odgrywającymi rolę w rozwoju tej choroby są:

- zaburzenia funkcji motorycznej jelit,
- nadwrażliwość trzewna,
- zaburzenia na osi mózgowo-jelitowej,
- przebyte biegunki infekcyjnej.

## Zespół jelita nadwrażliwego a inne choroby

U części pacjentów z rozpoznaniem zespołu jelita nadwrażliwego mogą występować objawy innych chorób. Częstość występowania niektórych zespołów chorobowych może być kilkakrotnie większa niż w populacji ogólnej (Tab. 1). Wśród pacjentów z rozpoznaniem i nieskutecznie leczonym ZJN przyczyną dolegliwości może być współistniejąca nierozpoznana nietolerancja pokarmowa. Największy odsetek chorych (42%) stanowią pacjenci z nietolerancją mleka.

**Ryc. 1.** Bristolska Skala Uformowania Stolca

Typ 1		Pojedyncze zbite grudki podobne do orzechów, trudne do wydalania
Typ 2		Stolec o wydłużonym kształcie, grudkowaty
Typ 3		Stolec wydłużony, z pęknięciami na powierzchni
Typ 4		Smukły, węzowaty stolec, gładki i miękki
Typ 5		Smukłe, węzowate kawałki stolca, gładkie i miękkie
Typ 6		Kłaczkaste kawałki z postrzępionymi krawędziami
Typ 7		Wodnisty, bez stałych elementów (ciecz)

W ostatnich latach zaobserwowano, że częstość występowania celiakii u osób z ZJN jest wielokrotnie większa niż w populacji ogólnej i wynosi 3-11%. Zauważono również, że wśród pacjentów z celiakią u 24-37% następuje zmiana rozpoznania z ZJN na zespół złego wchłaniania. Należy jednak pamiętać, że oba schorzenia, ZJN i celiakia, mogą ze sobą współistnieć.

## Nietolerancja mleka

Mleko ludzkie zawiera składniki odżywcze niezbędne do prawidłowego rozwoju organizmu w pierwszym okresie życia pozapłodowego. Jest wieloskładnikową mieszaniną białek, tłuszczów, węglowodanów, substancji mineralnych i witamin. Najważniejszym węglowodanem jest laktoza będąca dwucukrem zbudowanym z glukozy i galaktozy. W procesie trawienia jej cząsteczka jest rozkładana przez enzymy rąbka szczoteczki nabłonka jelita cienkiego m.in. przez  $\beta$ -galaktozydazę (laktazę). Uszkodzenie dojrzałych enterocytów powoduje ich zastępowanie przez niedojrzałe komórki charakteryzujące się zmniejszoną ekspresją enzymu w rąbku szczoteczkowym, co może prowadzić do przemijającej nietolerancji laktozy. Ilość i aktywność laktazy mogą ulegać redukcji u niedożywionych i wyniszczonych dzieci także z powodu zaniku kosmków. Niedobór laktazy i innych disacharydaz występuje u większości wcześniaków do około 34. tygodnia życia płodowego.

Nawet u zdrowych noworodków i niemowląt do 20% spożytej laktozy dociera do okrężnicy, co zmniejsza pH stolca i może korzystnie wpływać na kolonizację jelita bakteriami z rodzajów Bifidobacterium i Lactobacillus, zapobiegając rozmnażaniu się bakterii chorobotwórczych. Ekspresja laktazy w rąbku szczoteczkowym zmniejsza się wraz z wiekiem,

**Tabela 2.** Prawdopodobieństwo występowania choroby organicznej u chorych z podejrzeniem ZJN<sup>9)</sup>

Choroba organiczna	Prawdopodobieństwo choroby organicznej	
	ZJN %	Populacja ogólna %
Nieswoiste zapalenia jelit (wzrostające zapalenie jelita grubego, choroba Crohna)	0,51-0,98	0,3-1,2
Rak jelita grubego	0-0,51	4-6
Celiakia (choroba trzewna)	4,67	0,25-1
Infekcja przewodu pokarmowego	0-1,7	-
Choroby tarczycy	6	5-9
Nietolerancja laktozy	22-26	25
Alergia pokarmowa	20-30	3-5

co jest uwarunkowane genetycznie (nietolerancja pierwotna), a jej stopień i czas pojawienia się zależą od grupy etnicznej. Niewchłonięta laktoza zwiększa ciśnienie osmotyczne w świetle jelita, powodując przechodzenie do jelita wody i elektrolitów. Objawem takiego stanu może być biegunka. Ponadto niewchłonięta laktoza jest fermentowana przez bakterie w jelicie grubym, które poprzez produkcję lotnych kwasów tłuszczowych i gazów wywołują u chorego wzdęcia brzucha. Wystąpienie i nasilenie objawów klinicznych nietolerancji laktozy nie zależy od przyczyny jej nietolerancji, ale jest wynikiem zbyt dużej ilości spożytego cukru w stosunku do aktywności trawiennej enzymów w jelicie cienkim. Przyczyną nietolerancji mleka może być także alergia na białka mleka, u której podstaw leży jednak mechanizm immunologiczny.

Nietolerancja laktozy jest to zróżnicowany pod względem etiologii zespół objawów chorobowych wynikających ze zmniejszenia aktywności enzymu laktazy. Może mieć on charakter pierwotny (uwarunkowany genetycznie) lub też stanowić zjawisko wtórne w stosunku do uszkodzenia struktury morfologicznej błony śluzowej jelita czczego (hipolaktazja wtórna). Pierwotne zaburzenia produkcji laktazy mogą przebiegać jako wrodzona alaktazja (wrodzony niedobór laktazy) lub jako hipolaktazja typu dorosłych. Wrodzona alaktazja jest bardzo rzadko występującym zespołem chorobowym (dotychczas opisano kilkadziesiąt przypadków) objawiającym się w okresie noworodkowym ciężką biegunką przebiegającą z odwodnieniem i postępującym niedożywieniem, których bezpośrednią przyczyną jest podaż laktozy w diecie. Objawy chorobowe wynikają z braku lub bardzo małej ekspresji laktazy w rąbku jelita cienkiego, mimo prawidłowej budowy błony śluzowej jelita. Choroba wymaga stałego wykluczenia laktozy z diety. Częstszą postacią zaburzeń wchłaniania laktozy jest hipolaktazja, w naszej populacji występuje u ok. co trzeciej osoby w wieku dorosłym. Wtórny niedobór laktazy zależy od rodzaju i czasu działania czynnika uszkadzającego śluzówkę jelita cienkiego i może mieć charakter przejściowy. Hipolaktazja typu dorosłych (nazywana też dziedzicznym niedoborem laktazy, „zanikaniem laktazy”) jest najczęstszą formą genetycznie uwarunkowanego niedoboru laktazy. Jest ona dziedziczona jako cecha autosomalna recesywna, a ujawnia się po ukończeniu 3 roku życia, najczęściej w okresie dojrzewania lub we wczesnym wieku dorosłym, przy prawidłowej tolerancji tego dwucukru w okresie wcześniejszym. W tym rodzaju nietolerancji rzadko dochodzi do całkowitego zaniku wytwarzania enzymu. W Polsce hipolaktazję typu dorosłych rozpoznaje się u około 30% populacji powyżej 5 roku życia<sup>[7]</sup>.

### Badanie podmiotowe pacjentów z zespołem jelita nadwrażliwego

W diagnostyce różnicowej po zebraniu dokładnych wywiadów należy pamiętać o tzw. objawach alarmowych, aby uniknąć braku rozpoznania przyczyny dolegliwości w postaci choroby organicznej. Nawet przy zgodnym z aktualnymi kryteriami rozpoznaniu zaburzeń czynnościowych należy zwrócić uwagę na takie okoliczności jak: wiek pacjenta (po 50 roku życia), płeć (męska), antybiotykoterapia poprzedzająca wystąpienie dolegliwości, krótki czas trwania dolegliwości, występowanie ich w porze nocnej, objawy krwawienia z przewodu pokarmowego, niezamierzona utrata masy ciała czy nieprawidłowy tor gorączkowy.

Szczególną uwagę musimy poświęcić chorym z dodatnimi wywiadami rodzinnymi co do występowania raka jelita grubego, nieswoistych chorób zapalnych jelit czy zespołu złego wchłaniania – celiakii. Chorobie mogą towarzyszyć tzw. objawy pozajelitowe, takie jak bóle głowy, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia snu, zaburzenia w sferze seksualnej<sup>[2,3]</sup>.

### Badanie podmiotowe pacjentów z nietolerancją mleka

Objawy nietolerancji mleka mogą być podobne do objawów zespołu jelita nadwrażliwego. Mogą to być np. wzdęcia brzucha, oddawanie nadmiernej ilości gazów, kurczowy ból brzucha oraz wodnista biegunka czy uczucie ciągłego zmęczenia.

### Badania pracowniane zespołu jelita nadwrażliwego

U chorych z zespołem jelita nadwrażliwego w badaniach obrazowych i biochemicznych nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości.

Wyboru badań dodatkowych należy dokonać, uwzględniając wiek pacjenta, czas trwania i stopień nasilenia dolegliwości, czynniki psychospołeczne, obecność objawów alarmujących oraz wywiady rodzinne w kierunku wybranych chorób przewodu pokarmowego.

Aby nie przeoczyć choroby na tle organicznym, zwłaszcza u pacjentów po 50 roku życia czy chorych z postacią biegunkową, można zlecić wykonanie badania morfologicznego krwi wraz z oznaczeniem odczynu opadania krwinek czerwonych (OB) i poziomu białka C-reaktywnego (CRP).

U osób z podejrzeniem postaci biegunkowej ZJN, szczególnie po 60 roku życia, a także u pacjentów, u których leczenie nie pomaga, należy rozważyć wykonanie badania endoskopowego dolnego odcinka przewodu pokarmowe-

go. W trakcie kolonoskopii powinno się pobrać liczne wycinki do badania histopatologicznego, nawet gdy endoskopista nie znajduje zmian makroskopowych w zakresie oglądanej błony śluzowej. Postępowanie powyższe może pozwolić na rozpoznanie mikroskopowego zapalenia jelita grubego u chorych bez zmian makroskopowych i bez odchyłeń w badaniu radiologicznym.

W postaci biegunkowej oraz mieszanej warto w przypadku braku uzyskania poprawy po leczeniu wykonać testy przesiewowe w kierunku celiakii.

### Badania pracowniane nietolerancji laktozy

#### Próba eliminacji i prowokacji pokarmowej

Najpowszechniej stosowanym i najprostszym testem jest wyeliminowanie laktozy z diety chorego, a następnie po okresie co najmniej 2 tygodni wtórna ocena nawrotu objawów klinicznych po ponownej prowokacji tym węglowodanem.

#### Wodorowy test oddechowy

Innym bardziej wiarygodnym badaniem pracownianym jest test oddechowy z oceną stężenia wodoru w wydychanym powietrzu (wodorowy test oddechowy). Po podaniu laktozy ocenia się zwiększenie stężenia wodoru w wydychanym powietrzu.

#### Badanie stolca

Innym testem stosowanym w rozpoznawaniu upośledzenia trawienia i wchłania laktozy jest ocena obecności substancji redukujących w stolcu, do których należą między innymi laktoza, glukoza, fruktoza i galaktoza (sacharozą nie jest substancją redukującą). Pomiar pH stolca jest czułą metodą w wykrywaniu zaburzeń wchłaniania dwucukrów.

### Leczenie

Leczenie zespołu jelita drażliwego obejmuje nawiązanie dobrej relacji lekarza z pacjentem, manipulacje dietetyczne, leczenie farmakologiczne i psychoterapię. W rozmowie z pacjentem lekarz winien wytłumaczyć choremu naturę choroby, uspokoić go, tłumacząc charakter choroby i jej dobre rokowanie co do życia. U części pacjentów z zespołem jelita drażliwego występują zaburzenia w sferze psychologicznej, najczęściej lęk i depresja. Mają one niekorzystny wpływ na nasilenie dolegliwości, z których największe znaczenie ma ból brzucha odczuwany bardziej przy stosunkowo niedużych zaburzeniach jelitowych. Stres może nasilać dolegliwości bólowe i zaburzać perystaltykę.

W leczeniu zespołu jelita drażliwego nie poleca się szczególnej diety.

Większość pacjentów jest przekonana, że przyjmowane pokarmy przyczyniają się do wystąpienia ich dolegliwości. W wyniku nieracjonalnych restrykcji stosowanych przez pacjentów w doborze diety czasami dochodzi do powstania u nich niedoborów mikroelementów. U większości chorych niewielkie modyfikacje dietetyczne mogą przynieść poprawę. U co piątego chorego eliminacja z diety napojów mlecznych może przynieść ulgę. Wszystkim chorym należy zalecić stosowanie diety z niską zawartością krótkołańcuchowych węglowodanów z grupy FODMAP (fermentujące oligo-, dwu- i monosacharydy oraz polialkohole) występujących w pszenicy, owocach, jarzynach, miodzie, mleku, cukrze stołowym i słodzikach<sup>[3]</sup>.

Pamiętać należy, że nie wszystkim chorym z ZJN należy proponować dietę bardzo bogatą w błonnik lub zalecać otręby, gdyż ich działanie nie u wszystkich jest jednoznaczne. Błonnik pokarmowy nie jest jednolitym składnikiem pożywienia. Wyróżnia się frakcję rozpuszczalną (psyllium) i nierozpuszczalną (otręby) w wodzie. Otręby pszenne zawierają głównie jego frakcję nierozpuszczalną i u części pacjentów mogą nasilać ból i wzdęcie, mimo że przeciwdziałają zaparciom. Frakcje błonnika pokarmowego rozpuszczalne w wodzie mogą przynosić korzyści u pacjentów z zaparciem.

Chorym zaleca się wyeliminowanie z diety pokarmów i napojów wywołujących objawy lub je nasilających, takich jak pokarmy tłuste, wzdymające, a także kawy. Chorzy z zespołem jelita drażliwego wykazują zwiększoną wrażliwość przewodu pokarmowego na różne bodźce, zwłaszcza mechaniczne. Pacjenci z rozpoznaniem ZJN odczuwają wzdęcie brzucha przy małej ilości gazów w jelitach lub uczucie parcia przy niewielkim wypełnieniu odbytnicy stolcem.

Chorzy ze współistniejącą nietolerancją mleka powinni sprawdzać skład diety, unikać pokarmów ze śladową ilością laktozy. Pamiętać także należy, że laktoza bywa składnikiem części leków oraz wielu suplementów. Leczenie polega na ograniczeniu lub wyeliminowaniu z diety produktów mlecznych. W jogurtach czy kefirach poziom laktozy jest niższy, podobnie jak i w mleku sojowym i ryżowym. Należy pamiętać o możliwym niedoborze wapnia i witaminy D w diecie, które trzeba uzupełniać, przeciwdziałając osteoporozie.

mleko – 13 g/240 ml  
jogurt naturalny – 8,4 g/240 ml  
serek wiejski – 1,4 g/240 ml  
ser żółty – <0,1 g/24 g

Laktoza znajduje się również w:

- pieczywie i innych wyrobach piekarniczych, płatkach śniadaniowych;
- produktach w proszku do przygotowywania naleśników, ciastek i ciast;
- zupach i purée ziemniaczanym w proszku; w napojach w proszku;
- margarynie.

Celem leczenia zachowawczego ZJN jest zniesienie lub złagodzenie najbardziej dokuczliwych objawów. Mnogość objawów u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego uniemożliwia leczenie tylko jednym lekiem. W trakcie tej samej choroby u pacjenta mogą występować różne jej postacie, co może być przyczyną niezadowolenia chorego z rodzaju terapii, jak i pogłębiać brak zaufania do lekarza wobec nadal utrzymujących się dolegliwości. Znany jest w tej jednostce chorobowej efekt placebo dotyczący według różnych autorów nawet do 40-50% przypadków.

W leczeniu farmakologicznym zaleca się stosowanie różnych preparatów w zależności od objawu, jakim manifestuje się choroba. W postaciach zaparciowych proponuje się pacjentom makrogole i ewentualnie doraźnie klasyczne leki przeczyszczające, natomiast w postaciach biegunkowych ryfaksyminę i loperamid. Lekiem regulującym motorykę przewodu pokarmowego (czyli o korzystnym wpływie zarówno w postaci zaparciowej, jak i biegunkowej ZJN) jest trimebutyna. Gdy dominującym objawem jest ból, stosuje się w terapii leki rozkurczowe, a gdy chorzy skarżą się na wzdęcia brzucha, poza rifaksyminą, odpowiednią dietą można wzbogacić leczenie o probiotyki. Dla pacjenta niezwykle ważne jest zmniejszenie dolegliwości bólowych. Z leków zmniejszających ból brzucha w ZJN stosuje się preparaty spazmolityczne i antycholinergiczne. Do najczęściej stosowanych leków spazmolitycznych należą: drotaweryna, hioscyna, mebeweryna i olejek z mięty pieprzowej. Mebeweryna działa selektywnie na mięśnie gładkie jelit, hamując napływ jonów wapnia do komórki poprzez pobudzenie adrenergicznych receptorów błonowych  $\alpha_1$ .

Preparatem przynoszącym ulgę w dolegliwościach jest często stosowana przez chorych z ZJN trimebutyna. Trimebutyna, antagonist receptorów enkefalinergicznych, wywiera agonistyczny wpływ na receptory opioidowe w mózgu i w splocie trzewnym oraz jego neuronach obwodowych występujących na całej długości przewodu pokarmowego, dzięki czemu uczestniczy w modyfikowaniu czynności motorycznej jelita. Terapeutyczny efekt jej działania jest wywierany na obwodzie, bez wpływu na ośrodkowy układ nerwo-

wy. Ponadto trimebutyna wpływa na uwalnianie peptydów żołądkowo-jelitowych regulujących funkcje przewodu pokarmowego: motyliny, gastryny, glukagonu, insuliny, polipeptydu trzustkowego, żołądkowego peptydu hamującego i wazoaktywnego peptydu jelitowego<sup>[9]</sup>. Lek ten skraca czas pasażu i powoduje stymulację propagacji aktywności miono-elektrycznej u pacjentów z zaburzeniami motoryki, a poprzez blokowanie kanałów sodowych przyczynia się do złagodzenia dolegliwości bólowych. Przewaga trimebutyny nad lekami spazmolitycznymi wynika z tego, że nie tylko zmniejsza ból, ale również reguluje czynność motoryczną przewodu pokarmowego – wywiera wpływ prokinetyczny w atonii i w hipomotoryce, natomiast przy nadmiernej aktywności skurczowej hamuje napięcie ścian jelit i działa antymotorycznie i spazmolitycznie. Trimebutyna w doustnej postaci przyspiesza opróżnianie żołądkowe z płynów bez wpływu na wydzielanie żołądkowe, a także przyspiesza we wczesnym okresie poposiłkowym opróżnianie pęcherzyka żółciowego. Trimebutyna powinna być stosowana 3 razy dziennie przed głównymi posiłkami, najkorzystniejsza dawka to 100 mg<sup>[12]</sup>. Ze względu na jej szybkie osiągnięcie maksymalnego stężenia najbardziej skutecznym postępowaniem będzie przyjęcie jej bezpośrednio przed posiłkiem. Pacjenci z zespołem nakładania objawów nietolerancji laktozy i ZJN mogą sięgnąć po postać trimebutyny niezawierającą tego węglowodanu. Laktoza służy do wypełniania składu wielu leków, na co lekarze zlecający terapię pacjentom ze współistniejącą nietolerancją tego węglowodanu winni zwracać uwagę, albowiem co piąty lek dostępny na receptę w swoim składzie ma również laktozę<sup>[11]</sup>. Obecnie jedynym preparatem trimebutyny w postaci tabletek na rynku polskim niezawierającym laktozy jest Debretin.

## Piśmiennictwo:

1. W. Bartnik, J. Chojnacki, L. Paradowski, B. Skrzydło-Radomańska i R. Tomecki „Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne w zespole jelita nadwrażliwego”. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2009; 1 (nr 1): 9-17.
2. Yawn BP et al. *BMC Gastroenterol* 2001;1:11.
3. Sayuk Am *J Gast* 2015;128.
4. Drossman D.A., Hasler W.L.: Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology* 2016, 150: 1257-1261.
5. Jarosz M et al.: *Jak żyć z zespołem jelita nadwrażliwego*. Wyd Lek PZWL, Warszawa 2009.
6. Mulak A., Smereka A., Paradowski L.: Nowości i modyfikacje w Kryteriach Rzymskich IV. *Gastroenterol Klin* 2016, 8 (2): 52-61.
7. Wąsowska-Królikowska K. Jakie wyróżnia się postaci pierwotnego niedoboru laktozy? Jak często zaburzenia te występują w Polsce? *Med Prakt* 2014.
8. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J. i wsp.: A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014, 146 (1): 67-75.
9. B. Skrzydło-Radomańska, P. Radwan: Trimebutyna w chorobach przewodu pokarmowego – o czym warto wiedzieć lub pamiętać. *Terapia* – w gabinecie Lekarza Rodzinnego. *Terapia* 3 (335) 2016:13-16.
10. Cho K.H., Choi Y.K., Kang J.H. i wsp.: Development of a novel combination tablet containing trimebutine maleate and mosaprid citrate for the treatment of functional dyspepsia. *Intern J Pharmaceutics* 2010, 400: 145-152.
11. M. Paul-Samojedny: Nietolerancja laktozy a zespół jelita drażliwego. *Świat Medycyny i Farmacji*. 2017(2):56-60.
12. Poliwczak R: Jak prawidłowo dawkować Trimebutynę? Praktyczne wskazówki w codziennej praktyce lekarskiej SMiF 2017.