

Farmakoterapijski pristup liječenju sindroma iritabilnog crijeva

Raguž, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:372645>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-15**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Petra Raguž

**Farmakoterapijski pristup liječenju sindroma
iritabilnog crijeva**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Petre Turčić.

Zahvaljujem se svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Petri Turčić na stručnom vodstvu, uloženom vremenu i trudu tijekom pisanja ovog diplomskog rada te na slobodi koju sam dobila pri odabiru teme.

Hvala Bogu koji je u mene utkao ljekarnički poziv i davao mi snage na ovom lijepom, ali zahtjevnom putu studiranja.

Hvala mojem Josipu što je uvijek tu uz mene. Hvala ti na podršci koju si mi uvijek davao, osloncu koji si neumorno pružao i što si uvijek vjerovao u mene.

Hvala svim mojim predivnim prijateljicama koje su još više uljepšale sretne trenutke studiranja, a one teške učinile lakše podnošljivima. Zbog vas će mi studentski dani uvijek biti u lijepom sjećanju.

Hvala mojoj sestri Anamariji i bratu Jurici na svemu lijepom što mi donose u životu i što su uvijek moje mirne luke. Lijepo je što postojite.

Najveće hvala mojim roditeljima, mami Miri i tati Petru, što su mi omogućili bezbrižno studiranje. Hvala vam na žrtvi, vjeri i silnoj ljubavi koju mi pružate, zbog vas sam danas tu.

Vama posvećujem ovaj diplomski rad.

SADRŽAJ:

1. UVOD.....	1
1.1 DEFINICIJA BOLESTI	2
1.2 EPIDEMIOLOGIJA.....	2
1.3 ETIOPATOGENEZA	3
1.3.1 GENETSKI ČIMBENICI.....	3
1.3.2 CRIJEVNA DISBIOZA	4
1.3.3 CRIJEVNE INFEKCIJE	5
1.3.4 POREMEĆAJI MOTILITETA CRIJEVA	6
1.3.5 POVEĆANA VISCERALNA OSJETLJIVOST.....	6
1.3.6 INTOLERANCIJA NA HRANU	7
1.3.7 STRES	7
1.4 KLINIČKA SLIKA	8
1.4.1 ABDOMINALNA BOL.....	8
1.4.2 PROMJENA STOLICE	9
1.4.3 NADUTOST.....	9
1.4.4 OSTALI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI S NAGLASKOM NA GORNJI GASTROINTESTINALNI SUSTAV	9
1.4.5 SIMPTOMI IZVAN GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA.....	10
1.5 DIJAGNOSTIKA	10
2. OBRAZLOŽENJE TEME	14
3. MATERIJALI I METODE	16
4. REZULTATI I RASPRAVA	18
4.1 FARMAKOLOŠKI PRISTUPI LIJEČENJU	19
4.1.1 LIJEKOVI PROTIV KONSTIPACIJE	19
4.1.2 ANTIDIJAROICI	24
4.1.3 SPAZMOLITICI	28
4.1.4 ANTIDEPRESIVI.....	31
4.1.5 ANTIBIOTICI	33
4.2 NEFARMAKOLOŠKI PRISTUPI LIJEČENJU	34
4.2.1 PREHRANA.....	34
4.2.2 DODATCI PREHRANI	36

4.2.3 PROBIOTICI	38
4.2.4 TJELOVJEŽBA.....	39
4.2.5 PSIHOTERAPIJA.....	40
5. ZAKLJUČCI.....	42
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	44
7. LITERATURA	46
8. SAŽETAK/ SUMMARY.....	54
TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD	

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA BOLESTI

Sindrom iritabilnog crijeva (SIC) funkcionalni je poremećaj gastrointestinalnog trakta te se kao glavni simptom bolesti ističe abdominalna bol uzrokovana promijenjenim oblikom ili učestalosti stolice. Ovaj poremećaj često pogađa pojedince i kod većine bolesnika sindrom iritabilnog crijeva je relapsno – remitirajućeg tijeka (Ford i sur., 2020). Osobe koje pate od SIC-a se dijeleu tri glavne skupine, a to su osobe koje imaju oblik SIC-a s konstipacijom, SIC-a s dijarejom imješoviti tip SIC-a kod kojeg se izmjenjuju faze konstipacije i dijareje, a svi su praćeni jakom boli (Shiha i sur., 2021). SIC se može dijagnosticirati na temelju kliničke povijesti, uzograničenu upotrebu dijagnostičkih pretraga. Patofiziologija sindroma iritabilnog crijeva još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, ali se sa sigurnošću zna da postoji poremećena komunikacija na relaciji crijeva i mozga što dovodi do poremećaja pokretljivosti, visceralne hiperosjetljivosti i promijenjene obrade u središnjem živčanom sustavu (Ford i sur., 2020).

1.2 EPIDEMIOLOGIJA

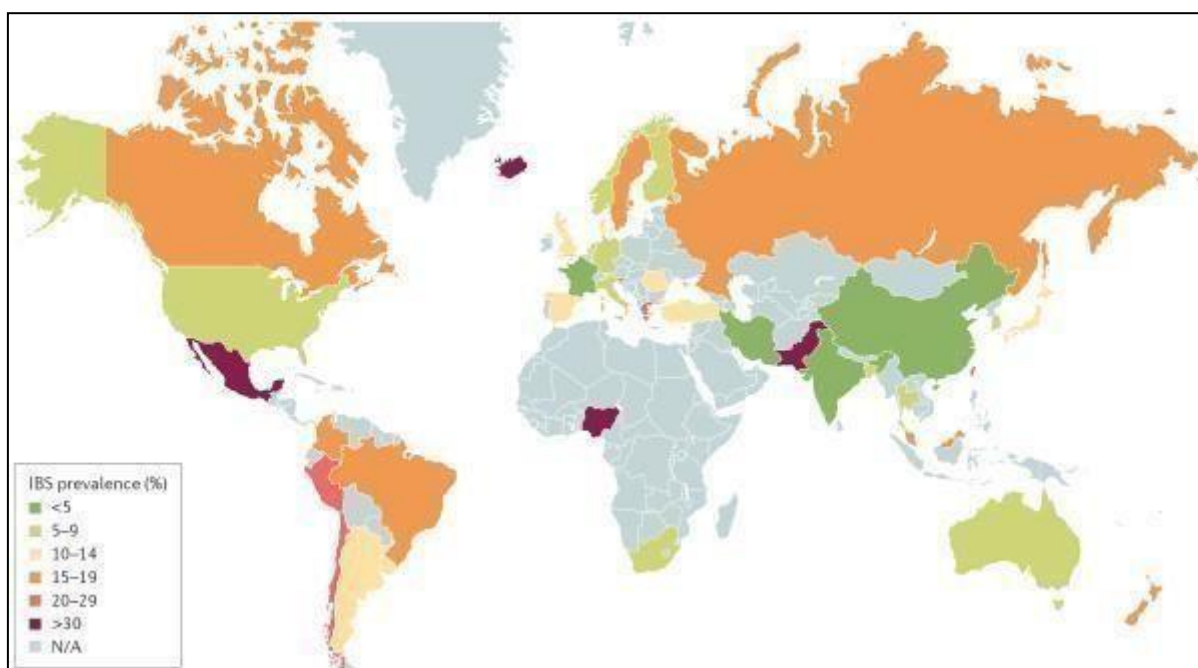
Sindrom iritabilnog crijeva predstavlja jedan od najčešćih poremećaja interakcije crijeva i mozga i prema procjenama pogađa svaku desetu osobu (Black i sur., 2020). Istraživanja o SIC-u su se uglavnom fokusirala na Sjevernu Ameriku i Europu te u manjoj mjeri na Aziju; međutim, prema rezultatima više studija SIC pogađa ljude diljem svijeta. Iako sindrom iritabilnog crijeva ima globalni raspon, njegova prevalencija varira značajno širom svijeta s procijenjenim rasponom od 1,1 % do 35,5 % u različitim državama (Huang i sur., 2023). Nažalost, relevantni podaci o prevalenciji za svaku zemlju nisu uvijek dostupni što dodatno komplicira sliku o ovom stanju.

Studije su pokazale da se prevalencija SIC-a kreće oko 7,0 % u studijama provedenim na području jugoistočne Azije i Bliskog Istoka, dok se u studijama područja Sjeverne Amerike, Sjeverne Europe i Australazije kreće između 11,8–14,0 %. Na drugim područjima poput Južne Europe, Afrike i Južne Amerike, prevalencija može doseći između 15,0–21,0 %. Varijacija je rezultat brojnih faktora koji uključuju geografske, kulturne i populacijske razlike, kao i različite dijagnostičke kriterije i metodologije istraživanja (Black i sur., 2020).

S obzirom na kompleksnost epidemiologije SIC-a, nužno je daljnje istraživanje koje će uzeti u obzir različite faktore uključujući etničke razlike, socioekonomske čimbenike i utjecaj različitih kultura na izražajnost simptoma. Sindrom iritabilnog crijeva je bolest od koje češće oboljevaju žene nego muškarci. Žene pate od ovoga sindroma 1,5 puta češće od muškaraca (Fani i sur., 2019).

Istraživanja bilježe najvišu prevalenciju kod obrazovanih, imućnih studenata i mlađih osoba te se prevalencija smanjuje s dobi (Huang i sur., 2023).

Standardizacija dijagnostičkih kriterija i metodologije istraživanja bit će ključni koraci u stvaranju jasnije slike o epidemiologiji SIC-a na globalnoj razini.



Slika 1. Prevalencija sindroma iritabilnog crijeva (Enck i sur., 2016)

1.3 ETIOPATOGENEZA

1.3.1 GENETSKI ČIMBENICI

Uloga genetske predispozicije u razvoju sindroma iritabilnog crijeva detaljno je proučena. Kod 33 % pacijenata zabilježena je pozitivna obiteljska anamneza ovog sindroma (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

Podaci iz istraživanja blizanaca pružaju različite rezultate; neki pokazuju veću stopu konkordancije u razvoju SIC-a kod jednojajčanih blizanaca u usporedbi s dvojajčanim

blizancima. Međutim, u jednom istraživanju koje je obuhvatilo 5032 blizanaca (888 jednojajčanih parova blizanaca i 982 dvojajčanih blizanaca), nije bilo značajne razlike u stopi konkordancije između jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca (17 % naspram 16 %) (Wald i sur., 2022). Također, otkriveno je da je prisustvo roditelja sa SIC-om veći prediktivni faktor za razvoj bolesti, nego prisustvo blizanca s istom bolešću što ukazuje na to da obiteljska priroda može biti rezultat socijalnog učenja i okolišnih faktora (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

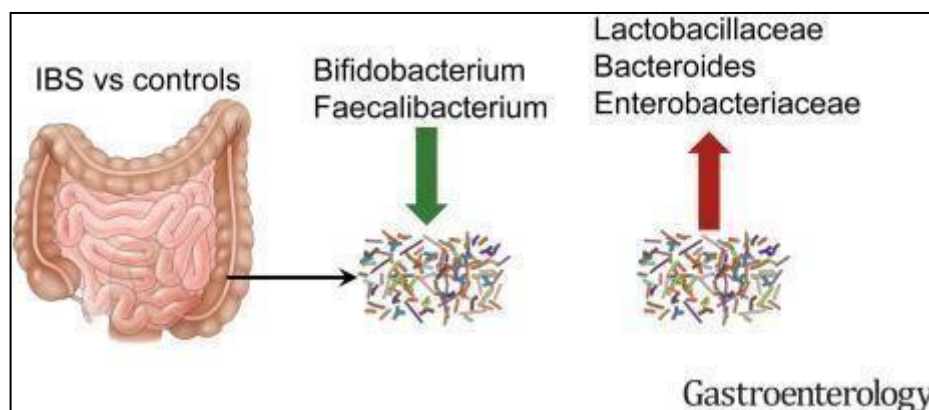
SIC može biti povezan s određenim polimorfizmima gena, uključujući one u IL-10, alfa-adrenergičkom receptoru i transporteru ponovne pohrane serotonina i receptore kolekistokinina (Radovanović-Dinić i sur., 2018). Odabrani „geni kandidati“ predmet su mnogih istraživanja. Na temelju biološke logike, proteini koje ti geni stvaraju mogu imati ključnu ulogu u razumijevanju patofiziologije bolesti. Polimorfizmi predstavljaju uobičajene genetske varijacije unutar tih gena koje se smatraju važnima za nastanak bolesti.

Gen koji je privukao najveću pažnju znanstvenika je gen za transporter za ponovnu pohranu serotonina (SLC6A4, solute carrier family 6, member 4). Serotoninski transporter je protein prisutan na presinaptičkoj membrani gdje ima ulogu u preuzimanju serotonina iz sinaptičkog prostora. 5-HTTLPR je polimorfna regija povezana s ovim proteinom i predstavlja najviše istraživani genetski polimorfizam u promotorskoj regiji gena za serotoninski transporter (Hamarashid i sur., 2020). Polimorfizmi u genima SERT-a pokazuju značajnu povezanost s težinom simptoma SIC-a, ali još nije potvrđena njihova direktna uloga u uzrokovanju bolesti (Hamarashid i sur., 2020).

1.3.2 CRIJEVNA DISBIOZA

Crijevna mikrobiota predstavlja kompleksan ekosustav mikroorganizama te se uglavnom nalazi u distalnom dijelu tankog crijeva i u kolonu. Promjene sastava crijevnih bakterija i smanjena raznolikost mikroorganizama u fecesu kod SIC pacijenata ukazuju na potencijalnu ulogu u razvoju i održavanju ovog sindroma (Rinninella i sur., 2020). Ove promjene u mikrobioti mogu doprinijeti SIC-u različitim mehanizmima kao što su povećana propusnost crijeva, promijenjen imunološki profil, utjecaj na komunikaciju između crijeva i mozga te neuromuskularnu funkciju crijeva (Radovanović-Dinić i sur., 2018). U crijevima oboljelih su okarakterizirane specifične promjene u sastavu mikrobiote te se primjećuje smanjen udio

Bifidobacterium i Faecalibacterium, a povećan udio Lactobacillaceae, Bacteroides i Enterobacteriaceae (Pitayannon i sur., 2019).



Slika 2. Crijevna mikrobiota pacijenata sa SIC-om (Rapat Pitayannon i sur., 2019)

1.3.3 CRIJEVNE INFEKCIJE

Imunohistokemijska istraživanja utvrdila su aktivaciju mukoznog imunološkog sustava koje je praćeno promjenama u određenim tipovima imunoloških stanica kod nekih pacijenata koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva, posebno kod onih s dominacijom proljeva te kod pacijenata s pretpostavljenim postinfektivnim SIC-om (Wald, 2022).

Kontakt s hranom, bakterijama, parazitima i virusima može doprinijeti osjetljivosti enteričkog živčanog sustava i pokrenuti kaskadu upalnog odgovora.

Uspoređujući ih sa zdravim osobama, primijećeno je da pacijenti s tipičnim simptomima SIC-aimaju povećan broj limfocita, mastocita i proupalnih citokina (Ng i sur., 2018). Kod više od 10% pacijenata primijećena je upala crijeva nakon dugotrajnog infektivnog enteritisa koja vodi u postinfektivni SIC (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

Uzrok postinefktivnog SIC-a nije jasno utvrđen, iako je predloženo nekoliko teorija. Jednim od uzroka smatra se malasprorcija jer je primijećen razvoj SIC-a s proljevom nakon razvoja idiopatske malapsorpcije žučnih kiselina nakon infekcija crijeva. Također, kao jedan od mogućih uzroka uzima se i povećanje enteroendokrinih stanica i limfocita s pratećim povećanjem razina serotonina koji dovodi do povećane pokretljivosti GIT-a. Primijećeno je da upotreba antibiotika za gastrointestinalne ili druge infekcije predstavlja čimbenik rizika za razvoj simptoma funkcionalnih poremećaja crijeva (Wald i sur., 2022).

1.3.4 POREMEĆAJI MOTILITETA CRIJEVA

Poremećaji motiliteta tankog i debelog crijeva primjećuju se kod 45 % pacijenata što je rezultat različitih faktora poput hrane, promijenjene sekrecije iona i tekućine ili vanjskih podražaja kao što je stres, psihički ili fizički (Lacy i sur., 2016). Pacijenti sa SIC-om pokazuju veći odgovor pokretljivosti crijeva na stresore u usporedbi sa zdravim pojedincima. Poremećaj motiliteta tankog crijeva se manifestira ubrzanim prolaskom kod pacijenata koji su skloni proljevu te usporenim prolaskom hrane kod pacijenata koji su skloni zatvoru. U debelom crijevu poremećaj se manifestira kao varijacija u frekvenciji sporih valova i oslabljen, kasno naglašen, postprandijalni odgovor "spike" potencijala. Ove promjene su izraženije kod pacijenata sklonih proljevu u odnosu na pacijente sklone zatvoru. Serotonin putem svojih receptora igra bitnu ulogu u kontroli gastrointestinalne pokretljivosti. Plazmatske koncentracije serotonina smanjene su kod pacijenata sa SIC-om koji imaju zatvor, a povećane su kod onih s proljevom (Radovanović-Dinić i sur., 2018). Ova promjena može djelovati u kombinaciji s povećanom osjetljivošću na bol i tako proizvesti veće senzorne percepcije (Lacy i sur., 2016).

1.3.5 POVEĆANA VISCERALNA OSJETLJIVOST

Visceralna hiperosjetljivost je kompleksan proces koji može nastati unutar perifernog senzornog puta ili centralnog živčanog sustava te igra ključnu ulogu u razvoju sindroma iritabilnog crijeva (Radovanović-Dinić i sur., 2018). Kod oboljelih osoba dolazi do smanjenja pragova percipiranja podražaja koji dolaze iz probavnog sustava. Obavljanje funkcija unutarnjih organa u nepatološkim uvjetima obično ne izaziva bol. Visceralna hipersenzitivnost predstavlja promijenjenu osjetljivost na fiziološke podražaje. Mehanički podražaji uslijed povećanja volumena i pritiska na crijevo se pojačano percipiraju što se manifestira kao nelagoda i bol. Dvije glavne komponente su hiperalgezija i alodinja. Kod hiperalgezije se javlja pojačan osjet boli na podražaje koji i obično izazivaju bol, dok se alodinja definira kao povećan osjet boli u odgovoru na normalan podražaj (Farzaei i sur., 2016).

Kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva često se javlja pojačana osjetljivost crijeva na normalne podražaje poput distenzije (širenja) crijeva ili osjećaja nadutosti. Pacijenti su skloniji osjećati bol ili nelagodu kada dođe do širenja njihovog crijeva ili kada se osjećaju naduto čak i pri manjim širenjima crijeva u odnosu na zdrave osobe. Ova pojačana osjetljivost može biti specifična za receptore u crijevima, jer istraživanja pokazuju da ti pacijenti obično imaju

normalne pragove za osjećaj boli u drugim dijelovima tijela. Također je primijećena povećana aktivnost mozga kada dođe do širenja crijeva zbog intenzivnije reakcije mozga na takav podražaj (Wald i sur., 2022).

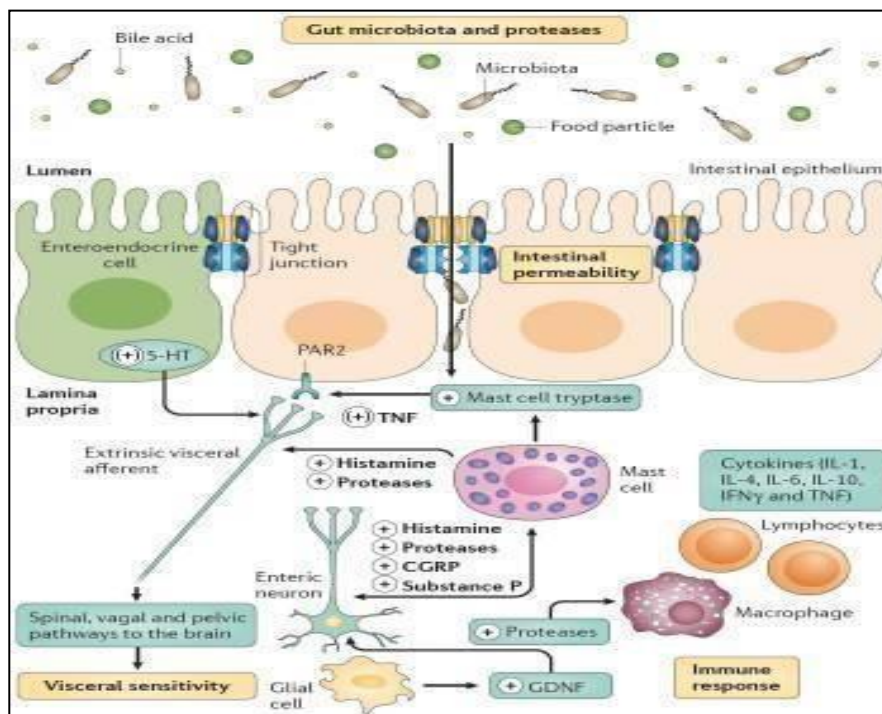
1.3.6 INTOLERANCIJA NA HRANU

Pacijenti koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva često navode kako im se simptomi pogoršavaju nakon uzimanja određene hrane, no zasad se čini da klasična IgE posredovana alergija na hranu nema bitnu ulogu u ovoj pojavi (Radovanović-Dinić i sur., 2018). Postoji nekoliko različitih čimbenika koji povezuju hranu i simptome SIC-a, a to su osmotski i fermentacijski efekti, promjene u imunološkoj funkciji crijeva te promjene u mikrobiomu i propusnosti. Hrana se sastoji od velikog broja različitih sastojaka od kojih neki mogu utjecati na funkciju i osjetljivost crijeva. Studije koje su uključivala dijete s niskom razinom fermentabilnih oligosaharida, disaharida, monosaharida i poliola su istaknule njihovu bitnu ulogu u smanjenju gastrointestinalnih simptoma. FODMAP- ovi se ne apsorbiraju u debelom crijevu te tako povećavaju osmotski tlak, dolazi do stvaranja plinova zbog bakterijske fermentacije te to uzrokuje distenziju lumena, bolove, nadutost i zatvor (Hamarashid i sur., 2020).

1.3.7 STRES

Ispitivanja su otkrila da dugotrajni stres podupire visceralnu bol senzibilizacijom putova boli te da potiče kronične poremećaje visceralne boli kao što je sindrom iritabilnog crijeva (Meerveld i Johonsn, 2018).

Pacijenti koji traže medicinsku pomoć zbog SIC-a često pokazuju povećanu učestalost psiholoških poremećaja poput uznemirenosti, anksioznosti i depresije. Studije su pokazale da mozak i crijeva međusobno djeluju dvosmjerno te da psihološki poremećaji povećavaju lučenje kortikotropin – oslobađajućeg hormona koji dalje utječe na motilitet crijeva, visceralnu osjetljivost i upalne putove. Kod bolesnika dolazi do povećanih razina proupalnih interleukina te se kao posljedica aktivacije hipotalamus – hipofiza osi povećavaju razine adrenokortikotropnog hormona i kortizola (Radovanović- Dinica i sur., 2018).



Slika 3. Potencijalno uključeni faktori u etiopatogenezu SIC-a (Enck i sur., 2016)

1.4 KLINIČKA SLIKA

Klinička slika bolesti manifestira se kroz različite probavne i izvanprobavne simptome, a koji primarno obuhvaćaju kroničnu abdominalnu bol i promijenjene crijevne navike (Hamarsahid i sur., 2020).

1.4.1 ABDOMINALNA BOL

Bol u trbuhu kao kliničko obilježje preduvjet je za postavljanje dijagnoze sindroma iritabilnog crijeva. Pacijenti abdominalnu bol obično opisuju kao osjećaj grčeva različitog intenziteta s povremenim pogoršanjima. Abdominalna se bol obično pojavljuje u donjem dijelu trbuha i to najčešće u donjem lijevom kvadrantu (Hamarsahid i sur., 2020). Mnogi čimbenici kao što su stres i prehrana mogu biti egzacerbacijski čimbenici boli. Defekacija i flatulencija olakšavaju simptome smanjujući bol i nelagodu u crijevima (Naser i sur., 2021). Abdominalna bol kao simptom bolesti češće je zabilježena kod pacijenata koji boluju od SIC-a s dijarejom (Makhmudova i sur., 2021).

1.4.2 PROMJENA STOLICE

Osobe koje boluju od SIC-a imaju promijenjene crijevne navike koje se očituju kroz volumen, učestalost i konzistenciju stolice pacijenata. Promjene se kreću od zatvora, proljeva ili izmjene zatvora i proljeva, a kod 33 % oboljelih dolazi do promjene tipa stolice između ovih podskupina. Periodi zatvora kod pacijenata koji imaju SIC s konstipacijom mogu trajati od nekoliko dana pa sve do nekoliko mjeseci. Pacijenti imaju stolice koje su dosta tvrde, oblikovane kao kuglice te se često javlja osjećaj nepotpunog pražnjenja iako je rektum u potpunosti prazan (Naser i sur., 2021).

Proljev predstavlja oblik stolice koja je redovita, labava i male do umjerene količine. Stolicama prethode bolovi u donjem dijelu trbuha s osjećajem hitnosti za pražnjenjem. Kod polovice pacijenata se uz stolicu pojavljuju i velike količine sluzi. Pacijenti stolice obično imaju nakon jutarnjeg buđenja ili nakon obroka te ova bolest nije povezana s noćnim proljevom. Također, stolica ovih pacijenata nije krvava te ne dolazi u velikim količinama (Hamarsahid i sur., 2020).

1.4.3 NADUTOST

Osjećaj nadutosti ili distenzije u trbuhu, kao i češće podrigivanje, učestali su simptomi koje pacijenti doživljavaju (Hamarashid i sur., 2020). Povećana proizvodnja plinova i njihov prolaz kroz probavni sustav uzrokuju nelagodu. Nadutost predstavlja važan aspekt ove bolesti te bi mogla biti uključena u buduće dijagnostičke kriterije. Također, kao značajan simptom bolesti, trebala bi se uzeti u obzir prilikom procjene učinkovitosti terapije u kliničkim studijama lijekova (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

1.4.4 OSTALI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI S NAGLASKOM NA GORNJI GASTROINTESTINALNI SUSTAV

Simptomi bolesti koji obuhvaćaju gornji gastrointestinalni sustav uključuju gastroezofagealnu refluksnu bolest, disfagiju, dispepsiju, povremene mučnine te bol u prsima koja nije uzrokovana srcem (Radovanović-Dinić i sur., 2018). Komorbiditet s drugim funkcionalnim gastrointestinalnim poremećajima je visok što može biti uzrokovano zajedničkim patofiziološkim mehanizmima visceralne preosjetljivosti (Hamarashid i sur., 2020).

1.4.5 SIMPTOMI IZVAN GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

Postoji niz poremećaja izvan probavnog sustava koji su povezani sa SIC-om te uzrokuju dodatno smanjenje kvalitete života oboljelih (Hamarashid i sur., 2020). Fibromialgija, kronična bol u zdjelici, sindrom kroničnog umora, dismenoreja te smanjena seksualna aktivnost neki su od najčešćih komorbiditeta ove bolesti. Također, uz ovu se bolest često javljaju i psihijatrijski poremećaji uključujući depresiju i anksioznost (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

1.5 DIJAGNOSTIKA

Dijagnosticiranje sindroma iritabilnog crijeva može biti komplicirano iz više različitih razloga; simptomi se mogu mijenjati tijekom vremena što pružateljima zdravstvene skrbi pruža kompliciraniju sliku o zdravlju pacijenta nego što ona zapravo jest. Simptomi također često mogu upućivati na neke druge poremećaje kao što je intolerancija laktoze ili fruktoze, uz to liječnici često nisu upućeni u aktualne smjernice za postavljanje dijagnoze SIC-a. Kao najveća poteškoća se ističe to što ne postoji precizan biološki marker kojim bi liječnik sa sigurnošću uspostavio dijagnozu (Lacy i Patel, 2017). Pravovremeno postavljanje dijagnoze je bitno kako bi se što prije počelo s liječenjem i otklonili simptomi koji smanjuju pacijentovu kvalitetu života. Pristupi koji uključuju puno testova su vodili pacijente u anksioznost te ostavljali dojam nesigurnosti liječnika, stoga se današnja dijagnostika temelji na karakterističnim simptomima po aktualnim kriterijima (Linedale i Andrews, 2017).

1978. godine postavljeni su prvi kriteriji za dijagnozu SIC-a te su nazvani Manningovi kriteriji koji su bili temelj za razvoj novih kriterija koji su se kontinuirano poboljšavali, no i dalje je razlikovanje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja bilo teško. 1988. godine u Rimu se održao skup s ciljem klasifikacije funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja na temelju simptoma koje su prijavljivali pacijenti bez radioloških i kemijskih promjena što je dovelo do objavljivanja Rimskih kriterija 1992. godine. Aktivno prateći povratne informacije liječnika, regulatornih tijela i novih znanstvenih objava došlo je do objavljivanja revidiranih Rimskih kriterija II 1999. godine, a zatim 2006. godine i Rimskih kriterija III (Black i sur., 2021). Danas se kao zlatni standard dijagnostike SIC-a koriste Rimski kriteriji IV objavljeni 2016. godine koji sindrom iritabilnog kolona definira kao funkcionalni poremećaj crijeva i ponavljajuću abdominalnu bol se povezuje s promjenom crijevnih navika. Obično su prisutne poremećene crijevne navike tj. konstipacija, proljev ili mješavina konstipacije i proljeva, kao i

simptomi nadutosti trbuha. Za postavljanje dijagnoze početak simptoma mora se dogoditi najmanje 6 mjeseci prije te oni moraju biti prisutni tijekom posljednja tri mjeseca (Lacy i Patel, 2017).

Tablica 1. Rimski kriteriji IV (prilagođeno iz Camilleri, 2021)

Ponavljajuća abdominalna bol u prosjeku najmanje 1 dan u tjednu posljednja 3 mjeseca, povezana s dva ili više sljedećih kriterija
1. Povezana s pražnjenjem crijeva
2. Povezana s promjenom učestalosti stolice
3. Povezana s promjenom oblika stolice
*simptomi moraju biti prisutni posljednja 3 mjeseca s početkom simptoma najmanje 6 mjeseci prije dijagnoze

Rimski kriteriji IV razlikuju se od Rimskih kriterija III na nekoliko načina. Prvo, izbrisana je riječ nelagoda iz trenutne definicije i dijagnostičkih kriterija zbog nedostatka iste u nekim jezicima ili njezinih različitih značenja i subjektivnih tumačenja. Nadalje, učestalost abdominalne boli povećana je s 3 dana mjesečno na jedan dan tjedno u prosjeku, što se temelji na velikoj studiji populacije s ciljem poboljšanja osjetljivosti i specifičnosti kriterija. Također, nadutost i distenzija sada su prepoznate kao uobičajeni simptomi, ističući njihovu prevalenciju kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva. Nadalje, jasnije je formulirana fraza o prisutnosti poremećene defekacije. Na kraju, podtipovi SIC-a sada se eksplicitno temelje na prevladavajućim crijevnim navikama tijekom dana s abnormalnim crijevnim pokretima (Whitehead i sur., 2017).

Podjela pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva u različite podtipove na temelju dominantnih crijevnih navika omogućuje ciljano i uspješno liječenje glavnog, često i najiritantnijeg simptoma. SIC se cijeli u četiri podtipa: SIC s prevladavajućom konstipacijom, SIC s prevladavajućim proljevom, SIC s mješovitim crijevnim navikama ili jednostavno SIC bez dodatne specifikacije. Značajna promjena Rimskih kriterija IV u odnosu na prethodnu verziju je što se podtip SIC-a sada eksplicitno dijagnosticira na temelju dominantne crijevne navike pacijenta tijekom dana kada su prisutni abnormalni crijevni pokreti, a ne na osnovi prosječnih podataka svih dana koji bi mogli uključivati i one dane s normalnim crijevnim navikama.

SIC podtip se može najpreciznije odrediti onda kada pacijenti vode dnevnik svojih crijevnih navika tijekom 14 dana. Ova klasifikacija se temelji na Bristolskoj ljestvici te se oblici 1 i 2 te 6 i 7 smatraju abnormalnima. Bristolova ljestvica oblika stolice nastala je u Engleskoj tijekom 1990-ih. Autori su opisali sedam tipova stolice.

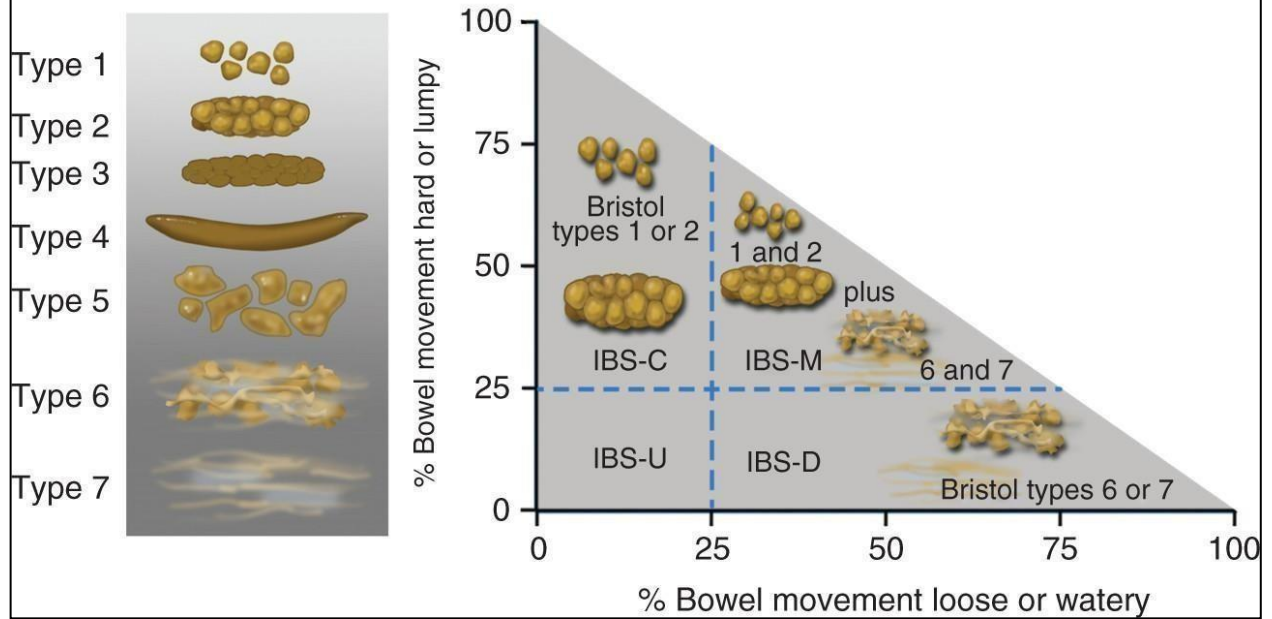
Tablica 2. Bristolova ljestvica (prilagođeno iz Lacy i Patel, 2017)

1. tip	Odvojeni, tvrdi komadići, slični orašastim plodovima (teško prolaze)
2. tip	Oblik kobasice, ali s grudicama
3. tip	Slično kobasici, ali s pukotinama na površini
4. tip	Slično kobasici ili zmiji, glatko i mekano
5. tip	Mekani komadići s jasno definiranim rubovima (lako prolaze)
6. tip	Pahuljasti komadići s izbljedjelim rubovima, kašasta stolica
7. tip	Vodena stolica, bez čvrstih dijelova (potpuno teče)

Tipovi stolice 1 i 2 povezani su s konstipacijom, dok su stolice tipa 6 i 7 povezane s proljevom (tip 5 djelomično), a stolice tipa 3 i 4 se smatraju normalnima. Ova ljestvica omogućuje pacijentima da na praktičan način opišu svoje crijevne navike.

Pacijenti sa SIC-om s konstipacijom imaju više od 25 % svojih crijevnih pokreta povezanih s tipom 1 ili 2, dok oni s podtipom s proljevom imaju više od 25 % svojih crijevnih pokreta povezanih s tipom 6 ili 7. Oni s miješanim podtipom SIC-a imaju više od 25 % svojih crijevnih pokreta s tipom 1 ili 2 i više od 25 % svojih crijevnih pokreta s tipom 6 ili 7 (Moayyedi i sur., 2017).

- Based only on days with abnormal bowel habits
- At least 4 days of abnormal bowel habits/month
- Off medications used to treat bowel habit abnormalities



Slika 4. Podtipovi sindroma iritabilnog crijeva (Moayyedi, 2017)

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Klasično se sindrom iritabilnog crijeva definira kao stanje promijenjene pokretljivosti crijeva (koja uzrokuje konstipaciju ili proljev), povećane osjetljivosti crijeva (koja uzrokuje nelagodu i bol u trbuhu) i psihopatologije (Radovanović – Dinić i sur., 2018). Ova bolest nije životno ugrožavajuća, no značajno utječe na kvalitetu života pacijenata i njihovu produktivnost na poslu te predstavlja velik teret oboljelima, liječnicima i cijelom zdravstvenom sustavu (Sabate i sur., 2020).

Emocionalno stanje osoba ima dubok utjecaj na fizičko zdravlje, posebno na funkcioniranje crijeva. Negativne emocije poput anksioznosti igraju ključnu ulogu u djelovanju osi mozak – crijeva. U modernom svijetu sve se veći broj ljudi suočava s visokim razinama stresa zbog ubrzanog tempa života. Takav stil života rezultira sve češćim razvojem zdravstvenih problema uključujući sindrom iritabilnog kolona. SIC postaje sve češće dijagnosticirana bolest te je mnogi znanstvenici povezuju upravo sa stresom, stoga je važno istražiti ovu temu kako bi se mehanizmi i uzroci SIC-a bolje razumjeli (Pellissier i Bonaz, 2017).

Cilj ovog diplomskog rada je ukazati na značaj sindroma iritabilnog crijeva te se osvrnuti na epidemiologiju, etiopatogenezu, kliničku sliku i dijagnostiku ove bolesti s detaljnim prikazom mogućnosti liječenja ovog sindroma. Uzimajući u obzir kroničnost, kompleksnost i heterogenost ove bolesti bitno je pacijente educirati kako o pridržavanju propisane terapije, tako i o potrebnom načinu života, prehrani te dodacima prehrani. Ovim se radom želi pružiti jasno razumijevanje strategija liječenja SIC-a, istaknuti najučinkovitija terapija i doprinijeti poboljšanju kvalitete života pacijenata s ovim složenim gastrointestinalnim poremećajem.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog teorijskog diplomskog rada istraživana je epidemiologija, etiopatogeneza, klinička slika i dijagnostika sindroma iritabilnog kolona, kao i mogućnosti liječenje ove bolesti. Za izradu su korišteni stručni izvori i aktualni udžbenici iz područja gastroenterologije, farmakologije i farmakoterapije, različite mrežne stranice kao i znanstveni radovi iz relevantnih bibliografskih baza poput PubMed-a, Medscape-a i Cochrane-a. Baze su pretraživane po ključnim pojmovima: *irritable bowel syndrome*, *epidemiology of IBS*, *etiology of IBS*, *IBS treatment*, *IBS clinical manifestation*, *probiotics*... Za izradu diplomskog rada korišten je program Microsoft Office Word 2016 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1 FARMAKOLOŠKI PRISTUPI LIJEČENJU

4.1.1 LIJEKOVI PROTIV KONSTIPACIJE

4.1.1.1 Osmotski laksativi

Osmotski laksativi sadrže male ione ili molekule koji se ne apsorbiraju iz crijeva te zaostajući u lumenu crijeva povećavaju retenciju vode i osmotski pritisak (Dai L i sur., 2019). Najčešće primjenjivani osmotski laksativi su polietilenglikol, laktuloza i soli magnezija. Učinkoviti su u liječenju konstipacije i poboljšanju konzistencije stolice, no ne pružaju značajno olakšanje abdominalne boli i nadutosti (Oświęcimaska i sur., 2017). Osmotski laksativi su lako dostupni te su relativno jeftini lijekovi koji poboljšanjem peristaltike kolona vraćaju crijeva u normalnu fiziološku aktivnost.

PEG je polimer odnosno dugi lanac ponavljajućih etilen glikolnih jedinica, najučinkovitiji je osmotski laksativ s najviše dokaza te se smatra prvim izborom u liječenju osmotskim laksativima. Preporučena dnevna doza je od 16 do 34 grama polietilenglikola. Također, prijavljeno je manje nuspojava na PEG, nego na laktulozu te se on sigurno može primjenjivati tijekom duljeg razdoblja, do šest mjeseci (Mearin i sur., 2016).

Laktuloza je disaharid kojeg bakterije crijeva razgrađuju u manje organske kiseline te uz osmotski učinak javlja se i sniženje pH vrijednosti koji pospješuje rast acidofilnih bakterija dobrih za zdravlje crijeva kao npr. *Lactobacillus*. Početak djelovanja laktuloze se javlja dva do tri dana nakon početka korištenja, a doza se prilagođava na dozu održavanja uz koju pacijent ima dvije do tri mekše stolice dnevno.

Proizvodi koji u sebi sadrže magnezij su učinkoviti za liječenje konstipacije, oblici koji imaju najveću razinu dokaza su mineralne vode s magnezijem i magnezijev oksid (Rao i sur., 2021). Bioraspoloživost magnezijevog oksida je 4 % što je značajno manje od bioraspoloživosti drugih oblika magnezija poput magnezijevog klorida, laktata i aspartata čije se vrijednosti bioraspoloživosti kreću između 9 i 11 %. To je vjerojatno zbog slabe topljivosti magnezijevog oksida u vodi te ovi rezultati sugeriraju da magnezijev oksid ima manju vjerojatnost izazivanja hipermagnezije u odnosu na druge preparate magnezija (Mori i sur., 2021).

4.1.1.2 Stimulirajući laksativi

Stimulirajući laksativi djeluju putem promjene transporta elektrolita kroz crijevnu sluznicu što potiče izlučivanje tekućine i elektrolita u debelom crijevu i potiču peristaltiku crijeva (Dai L i sur., 2019). Obuhvaćaju difenilmetane (bisakodil, natrijev pikosulfat) i antrakinone (sena, aloe vera). Najčešće korišteni su sena i bisakodil.

Sena potiče peristaltiku iritirajući glatke mišiće crijeva što dovodi do promjene u izlučivanju vode i elektrolita. To rezultira nakupljanjem tekućine u crijevima i olakšavanjem stolice unutar 6 do 10 sati, međutim može uzrokovati grčeve u trbuhu.

Bisakodil potiče peristaltiku crijeva djelujući izravno na crijevnu sluznicu ili živčani pleksus čime se povećava pokretljivost, no kao nuspojava se može javiti mučnina, proljev i povraćanje (Lammers i Srivastava, 2020). Bisakodil je dostupan za odrasle i djecu stariju od 10 godina u obliku obloženih tableta od 5 mg ili kao rektalni čepić u dozi od 10 mg. Djelovanje nakon oralne primjene obično počinje nakon 6 do 12 sati, dok se rektalni čepić aktivira 15 do 60 minuta nakon primjene. Preporučuje se uzimanje tablete navečer prije spavanja kako bi se postiglo crijevno pražnjenje sljedećeg jutra, kada je motorička aktivnost kolona obično najveća (Corsetti i sur., 2021).

Produljene terapije mogu uzrokovati gubitak tekućine i elektrolita, stoga ih treba oprezno koristiti kod starijih osoba, kod pacijenata sa zatajenjem srca i kod pacijenata koji uzimaju diuretike ili kortikosteroide. Zbog manjka studija koje ispituju sigurnost ne preporučuju se koristiti tijekom trudnoće. Stimulirajući laksativi su korisni u liječenju zatvora, ali nisu tako dobri za bol i nadutost trbuha pa je njihova upotreba kod SIC-a s konstipacijom ograničena. Ne uspijevaju izazvati „predvidiv“ ritam crijevnog pražnjenja kod mnogih pacijenata te imaju niži sigurnosni profil od osmotskih laksativa, stoga nisu prvi izbor za liječenje konstipacije ovih bolesnika (Mearin i sur., 2016).

4.1.1.3 Sekrecijski laksativi

4.1.1.3.1 Prosekretorni laksativi- otvarači kloridnih kanala

Lubiproston je derivat prostaglandina koji selektivno aktivira kloridne kanale tipa 2 (ClC-2) na luminalnoj membrani enterocita, što povećava izlučivanje klora u crijevni lumen i time

poboljšava tranzit crijeva. Lijek se primjenjuje per oralno te ima vrlo nisku bioraspoloživost, a u crijevima potiče pojačan aktivan transport klora čije izlučivanje slijede pasivna sekrecija natrija i vode. Lokalno djelujući ubrzava motilitet crijeva te smanjuje vrijeme prolaska stolice kroz crijeva. Nakon što se terapija koristi mjesec dana, dio pacijenata je prijavio smanjenu bol no nema dokazane učinkovitosti na visceralnu preosjetljivost. Preporučena dnevna doza lubiprostona je 16 mikrograma te ne zahtijeva prilagodbu doze kod bolesnika s oštećenim bubrezima, no preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata s jetrenim bolestima. Upotreba ovog lijeka je kontraindicirana u trudnoći. Nedostatak ovog lijeka su nuspojave koje uključuju mučninu, proljev, nadutost i distenziju trbuha (Mearin i sur., 2016).

4.1.1.3.2 Prosekretorni laksativi: agonisti gvanilat-ciklaze

Linaklotid i plekanatid su aktivatori receptora cikličke gvanilat ciklaze u crijevima i preko tih receptora uzrokuju povećanje razina unutarstaničnog i izvanstaničnog cikličkog gvanozin monofosfata te tako oponašaju endogene intestinalne peptide. Linaklotid je analog gvanilina, a plekanatid je analog urogvanilina. Aktivacijom receptora GCC i povećanjem unutarstaničnog cGMP-a u enterocitima dolazi do stimulacije sekrecija bikarbonata i klora u lumen crijeva što dalje rezultira inhibicijom apsorpcije natrijevih iona blokadom apikalnog Na^+/H^+ izmjenjivača. To za posljedicu ima ubrzani tranzit kroz debelo crijevo kod pacijenata s konstipacijom. Također, ovi lijekovi djeluju i na modulaciju boli koja je povezana s povećanom ekspresijom izvanstaničnog cGMP-a koji smanjuje visceralnu nocicepciju i djeluje analgetski smanjujući senzorne pragove (Bassotti i sur., 2018). Linaklotid i plekanatid su vrlo stabilni lijekovi, minimalno se apsorbiraju te ostaje u crijevima gdje ispoljava svoje učinke, a otporni su na utjecaj kiseline i pepsina. U crijevnoj mukozi se za GCC receptore vežu s visokim afinitetom.

Linaklotid je sintetski peptid građen od 14 aminokiselina s tri disulfidna mosta. Prolijek je koji se aktivira djelovanjem karboksipeptidaze A koja uklanja C-terminalni tirozinski ostatak i proizvodi peptid od 13 aminokiselina koji je stabilan i otporan na proteolizu. Ove strukturne karakteristike peptidu osiguravaju stabilnu konformaciju koja mu je potrebna za vezanje na receptore GC-C. Različita globalna regulatorna tijela su odobrila linaklotid kao lijek izbora za liječenje sindroma iritabilnog crijeva s konstipacijom s preporučenom dozom od 290 μg jednom dnevno. Najčešće prijavljena nuspojava na ovaj lijek je proljev koji je prijavilo čak 20 % pacijenata, samo 2 % slučajeva smatra se ozbiljnim, no to je i dalje glavni uzrok prekida

uzimanja terapije kod pacijenata. Linaklotid ne utječe na citokrom P450 te nema posebna ograničenja za pacijente s oštećenim bubrezima i pacijente s bolestima jetre kao i kod starijih osoba. Lijek se ne preporučuje koristiti u trudnoći, dok je korištenje za vrijeme dojenja moguće uz konzultaciju s liječnikom. Linaklotid je lijek prvog izbora za pacijente sa sindromom iritabilnog crijeva s konstipacijom i abdominalnom boli kada su topljiva vlakna i osmotski laksativi neuspješni (Chandar, 2017).

Plekanatid je peptid građen od 16 aminokiselina s dva disulfidna mosta. Prolijek je koji se hidrolizom terminalnog leucina konvertira u aktivan oblik lijeka. Nakon što je prvo odobren kao lijek za liječenje kronične idiopatske konstipacije, indikacija mu je proširena na sindrom iritabilnog crijeva s konstipacijom. Lijek se primjenjuje oralno u preporučenoj dozi od 3 mg jednom dnevno. Plekanatid djeluje lokalno te ima zanemarivu sistemsku bioraspoloživost. Jedina zabilježena nuspojava koja se javila u više od 2 % pacijenata je proljev. U manje od 2 % pacijenata zabilježene su druge nuspojave kao što su sinusitis i upala gornjih dišnih putova. Plekanatid je kontraindiciran za liječenje djece mlađe od 6 godina, a za liječenje djece od 6 do 18 godina te trudnica i dojilja se izbjegava (Kamuda i sur., 2018).

4.1.1.4 5-HT4 AGONISTI

Serotoninski 5-HT4 receptori se nalaze diljem probavnog sustava, uključujući i debelo crijevo tesu meta lijekova koji djeluju kao agonisti tih receptora. Prukaloprid je lijek koji je dostupan na tržištu kao visokoselektivni agonist 5-HT4 receptora, za razliku od cizaprida i tegaseroda koji su zbog svoje neselektivnosti povučeni s tržišta jer su izazivali kardiovaskularne nuspojave. Kada se prukaloprid veže za receptore koji su spregnuti s G proteinom povećava se proizvodnja cikličkog adenzin monofosfata što rezultira modulacijom nekoliko neurotransmitera i najvažnije povećanim oslobađanjem acetilkolina, glavnog ekscitatornog neurotransmitora probavnog sustava. Ovo se smatra glavnim prokinetičkim mehanizmom ove skupine lijekova. Prukaloprid je derivat dihidrobenzofurankarboksamida kojem značajne strukturne razlike od ranijih serotoninskih prokinetika osiguravaju visok afinitet prema ciljanom receptoru i spriječenu interakciju s drugim receptorima poput 5-HT3, 5-HTB/D, motilin i kolecistokinin receptora te hERG K⁺ kanala u terapijskim dozama. Nakon što prukaloprid potakne oslobađanje acetilkolina dolazi do stimulacije kontrakcija longitudinalnog mišićnog sloja debelog crijeva i opuštanja cirkularnog mišićnog sloja što rezultira guranjem luminalnog sadržaja. Na ispitivanjima kod ljudi pokazano je da su prokinetički učinci prukaloprida

usmjereni na debelo crijevo gdje je zabilježeno ukupno kraće vrijeme prolaza sadržaja i povećano pražnjenje prokismalnog kolona. Također, zabilježen je i ubrzan prolaz kroz želudac i tanko crijevo. Lijek je pokazao učinkovitost u liječenju konstipacije, ali i u smanjenju abdominalne boli i distenzije trbuha te tako povećava kvalitetu života pacijenata (Omer i Quigley, 2017). Europska agencija za lijekova odobrila je ovaj lijek u preporučenoj dozi od 2 mg za liječenje kronične konstipacije odraslih osoba kod kojih terapija laksativima nije uspjela.

Prukaloprid ne podliježe značajnim reakcijama metabolizma u tijelu i ne utječe na funkciju citokroma P450 i P-glikoproteina, stoga se smatra sigurnim lijekom u kombinacijama. Potrebne su doze 150 puta veće od terapijskih pri kojima se primjećuje interakcija sa srčanim kalijevima kanala hERG, no nema dokaza o aritmogenoj aktivnosti prukaloprida. Lijek je općenito siguran i dobro podnošljiv, a najčešće nuspojave koje se javljaju na početku uzimanja terapije su glavobolja, mučnina i proljev. Potreban je dodatan oprez kod liječenja pacijenata s teškim oštećenjem bubrega i teškim oštećenjem jetre. Zbog nedovoljno podataka, ovaj lijek nije lijek izbora za liječenje trudnica i dojilja (www.halmed.hr).

4.1.1.5 Selektivni inhibitori transportera za žučne kiseline

Elobiksibat je novi lijek za liječenje konstipacije kod sindroma iritabilnog crijeva te predstavlja inhibitor transportera ilealnih žučnih kiselina koji se nalazi u terminalnom dijelu ileuma. Djelovanjem na inhibiciju reapsorpcije žučnih kiselina, elobiksibat povećava količinu tih kiselina koje stižu u debelo crijevo i tamo poboljšavaju pokretljivost i lučenje. Poznato je da žučne kiseline mogu izazvati proljev, a kada se normalna cirkulacija tih kiselina prekine zbog neke bolesti može doći do prekomjerne količine žučnih kiselina u debelom crijevu što rezultira proljevom. Elobiksibat iskorištava ovaj mehanizam djelovanja kako bi pružio novo rješenje u liječenju konstipacije (Nakajima i sur., 2018).

Lijek djeluje lokalno u crijevima te ima minimalan utjecaj na ostatak tijela. Primjenjuje se jednom dnevno u dozi od 5 do 15 mg te se nakon dva tjedna primjećuje poboljšanje simptoma s povećanim tranzitom kroz kolon, bez utjecaja na tranzit kroz tanko crijevo. Nuspojave povezane s ovim lijekom su na razini probavnog sustava i uključuju proljev, nadutost i mučninu (Nakajima i sur., 2018).

4.1.1.6 Tenapanor

Tenapanor je prvi lijek u svojoj skupini koji djeluje blokirajući NHE3 transporter u crijevima. NHE je transportni protein izmjenjivač natrija i vodika koji omogućuje neutralnu izmjenu ovih iona kroz membrane u cijelom gastrointestinalnom traktu. Izoforma 3 NHE-a (NHE3) ključna je za transport natrija u crijevima i održavanje ravnoteže tekućine. Aktivnost ovog proteina može biti poremećena u slučaju konstipacije ili proljeva. Blokiranjem ovog proteina koji je zadužen za ubacivanje natrija u enterocite i izbacivanje vodika iz stanica dolazi do povećanih razina natrija u lumenu crijeva. Natrij povećava količinu tekućine u crijevima čime se povećava pokretljivost crijeva i potiče pražnjenje. Lijek omogućuje mekše i učestalije stolice kod pacijenata te prethodna istraživanja na životinjama ukazuju na to da tenapanor može smanjiti osjećaj boli u crijevima (Rosenbaum i sur., 2018).

Tenapanor ima dobar farmakokinetički profil te se minimalno apsorbira iz crijeva i zbog svoje niske biodostupnosti ne uzrokuje sistemske nuspojave. Lijek je siguran te se prijavljene nuspojave odnose na gastrointestinalni sustav poput dijareje i nadutosti. Učinkovitost lijeka je veća kada se dnevna doza podijeli u dvije pojedinačne doze te se tenapanor preporučeno koristi dva puta dnevno u dozi od 50 mg (Chey i sur., 2017).

4.1.2 ANTIDIJAROICI

4.1.2.1 Lijekovi koji djeluju na opioidni sustav

Loperamid

Loperamid je sintetski periferni agonist μ opioidnih receptora u mijenteričkom pleksusu kolona koji se koristi za ublažavanje proljeva. Potaknutom aktivnosti μ opioidnih receptora dolazi do inhibicije intestinalne pokretljivosti uslijed smanjenja tonusa longitudinalnih, a povećanja tonusa cirkularnih glatkih mišića intestinalnog zida. Inhibira se lučenje vode i elektrolita, a povećava njihova apsorpcija uslijed povećanog trajanja intestinalnog tranzita. Također, djelovanjem loperamida dolazi do smanjenja peristaltičkog refleksa i povećanja tonusa analnog sfinktera.

Svi ovi mehanizmi dovode do smanjenja učestalosti stolice i omogućuju dovoljno vremena između crijevnog pražnjenja za stvaranje viskoznije stolice. U četiri randomizirane, placebo

kontrolirane, dvostruko slijepa studije, pacijenti sa SIC-om s dijarejom koji su koristili loperamid doživjeli su značajno poboljšanje u učestalosti stolice, konzistenciji stolice i hitnosti pražnjenja crijeva. Međutim, postoji vrlo malo kliničkih dokaza koji pokazuju da je loperamid učinkovit u ublažavanju osnovnog simptoma sindroma iritabilnog crijeva, abdominalne boli niti drugog najčešće prijavljenog simptoma, nadutosti (Lacy, 2016).

Loperamid je lijek s niskom bioraspoloživošću koji se vrlo malo apsorbira i ne prolazi krvno-moždanu barijeru te zato nema niz centralnih nuspojava karakterističnih za opioide i djelovanje mu je ograničeno na gastrointestinalni sustav. Mali postotak lijeka koji se apsorbira prolazi kroz intenzivan prvi prolazak kroz jetru gdje se metabolizira preko CYP3A4 i CYP2C8. Česte nuspojave ovog lijeka uključuju mučninu, grčeve i konstipaciju što najviše ograničava njegovu upotrebu (Chen L i sur., 2017).

Liječenje se započinje dozom od 4 mg, a zatim se nastavlja dozom od 2 mg nakon svake tekuće stolice pri tome pazeći na maksimalnu dnevnu dozu od 12 miligrama loperamida (Lacy, 2018).

Nije potrebna prilagodba doze kod pacijenata s bubrežnim i jetrenim oštećenjima, a zbog nedovoljno podataka ne preporučuje se njegovo korištenje u trudnoći i dojenju.

Eluksadolin

Eluksadolin je lokalno djelujući, mješoviti agonist μ i κ opioidnih receptora i antagonist δ receptora koji zbog svoje kombinirane farmakološke aktivnosti djeluje na više simptoma sindroma iritabilnog crijeva. Primarno kao agonist μ receptora smanjuje motilitet crijeva, no kao antagonist δ receptora smanjuje taj agonistički učinak čime sprječava moguć razvoj konstipacije uzrokovane lijekovima uslijed prevelike agonističke aktivnosti na μ receptore. Također, rezultati dviju randomiziranih, dvostruko slijepih i placebo kontroliranih studija faze 3 pokazuju da eluksadolin poboljšava abdominalnu bol. Eluksadolin može smanjiti visceralnu hiperosjetljivost bez potpune inhibicije motiliteta gastrointestinalnog trakta. Ove jedinstvene značajke razlikuju eluksadolin kao lijek novije generacije od klasičnih periferno djelujućih agonista μ receptora kao što je loperamid. Eluksadolin istovremeno poboljšava konzistenciju stolice i abdominalnu bol s pružanjem značajnog osjećaja olakšanja (Brenner i sur., 2019).

Eluksadolin se primjenjuje oralno te djeluje periferno s vrlo malim postotkom apsorpcije i bioraspoloživosti. Djelovanje mu je ograničeno na gastrointestinalni trakt i rijetko ima bilo

kakav opasan učinak povezan s djelovanjem na središnji živčani sustav. Pacijenti dobro podnose ovaj lijek, a najčešće za nuspojave prijavljuju mučninu i konstipaciju s naglaskom na konstipaciju kod starijih pacijenata s većom stopom komorbiditeta bolesti jetre. Posebno rizična skupina su pacijenti koji su podvrgnuti kolecistektomiji te je lijek kontraindiciran kod pacijenata bez žučnog mjehura ili kod onih pacijenata koji konzumiraju više od tri alkoholna pića na dan. Rijetko opasne nuspojave su spazam Oddijevog sfinktera i pankreatitis. Preporučeno doziranje lijeka je dva puta dnevno po 100 mg (Lacy i sur., 2019).

4.12.2 Adsorbensi žučnih kiselina – kolestiramin

Kolestiramin je adsorbens žučnih kiselina koji je lijek izbora za pacijente koji pate od sindroma iritabilnog crijeva s dijarejom i dokazanom malapsorpcijom žučnih kiselina. Kolestiramin stvara kompleks sa žučnim solima iz crijeva te slijedi izlučivanje kompleksa fecesom. Nastali kompleksi smanjuju osmotski tlak u crijevima te dovode do povećane viskoznosti stolice i smanjenog broja crijevnog pražnjenja. Između 25 i 50% pacijenata s proljevom kao simptomom ove bolesti imaju višak žučnih kiselina koje dolaze u debelo crijevo ili poremećaj apsorpcije žučnih kiselina. Te promjene dovode do poticanja sekrecije i pokretljivosti crijeva i za posljedicu imaju vodene učestale stolice, osjećaj hitnosti i fekalne inkontinencije, definirane kao proljev uzrokovan žučnim kiselinama. 96% pacijenata doživljava poboljšanje simptoma nakon uvođenja sredstva za vezanje žučnih kiselina. Pacijenti u remisiju obično ulaze u 8. tjednu liječenja što podrazumijeva 3 ili manje stolice dnevno od kojih je jedna ili nijedna vodena (Colomier i sur., 2021).

Početna doza je 4 g dnevno te se uobičajeno povećava do doziranja od 4 g dva puta dnevno. Lijek se ne apsorbira iz crijeva i potreban je oprez kod istovremene primjene drugih lijekova jer može smanjiti i njihovu apsorpciju. Najčešće prijavljene nuspojave su mučnina, konstipacija i nadutost, a mogu se izbjeći postupnom titracijom doze.

4.12.3 Antagonisti 5-HT₃ receptora

Ondansetron, alosetron i ramosetron su antagonisti 5-HT₃ receptora koji se koriste u liječenju sindroma iritabilnog crijeva s izraženom dijarejom. Oni sprječavaju aktivaciju receptora tipa 3 5-hidroksitriptamina na razini primarnih aferentnih neurona, smanjujući time aktivnost

sekretornog i motornog refleksa i inhibirajući submukozni plexus i mijenterički plexus. Također, ovi lijekovi smanjuju depolarizaciju senzornih neurona što rezultira smanjenjem senzornih signala koji se prenose u mozak i smanjenjem intestinalne sekrecije. Kliničkim je istraživanjima dokazano da ovi antagonisti uz smanjenje učestalosti stolice, hitnosti i poboljšane konzistencije stolice utječu i na abdominalnu bol i visceralnu hiperosjetljivost (Colomier i sur., 2021).

Alosetron je registriran za liječenje žena s težim oblikom sindroma iritabilnog crijeva s glavnim simptomima proljeva i abdominalne boli. Zbog svojih ozbiljnih nuspojava, ishemičnog kolitisa i komplikacije konstipacije koristi se samo u onih pacijenata kod kojih je klasična terapija bila neuspješna. Alosetron se primjenjuje oralno u dozama od 0,5 do 1,0 mg 1 do 2 puta dnevno. Najčešća prijavljena nuspojava je konstipacija te glavobolja, a kontraindikacije su težak zatvor i druge bolesti probavnog sustava, npr. upalne bolesti crijeva i rak debelog crijeva (Colomier i sur., 2021).

Ramosetron je lijek koji je registriran za liječenje i muškaraca i žena. Do sada nema naznaka da bi mogao uzrokovati ozbiljne nuspojave kao što je ishemični kolitis. Lijek dobro djeluje na ukupno stanje bolesnika, povećava kvalitetu života i abdominalnu bol te poboljšava stolicu. Lijek se primjenjuje oralno u dozi od 5 µg do 10 µg za muškarce te za žene u dozi od 2,5 µg do 5 µg. Navede razlike u doziranju posljedica su različitog metabolizma lijeka u jetri. Najčešća prijavljena nuspojava je konstipacija, a ne smije se koristiti kod onih pacijenata koji imaju druge bolesti gastrointestinalnog sustava (Colomier i sur., 2021).

Ondansetron se uobičajeno koristi za mučninu i povraćanje povezanih s kemoterapijom, a *off label* se koristi za liječenje muškaraca i žena s dijarejom kao simptomom sindroma iritabilnog crijeva. Nedavna klinička ispitivanja utvrdila su da su pacijenti liječeni ondansetronom u usporedbi s placebo imali manju učestalost pražnjenja crijeva te manji osjećaj nadutosti i hitnosti. Pozitivni učinci razvili su se vrlo brzo, unutar 7 dana, a glavna prijavljena nuspojava je zatvor. Ondansetron nema kontraindikacije za primjenu. Dostupan je u različitim farmaceutskim oblicima za oralnu, ali i intravensku primjenu. Lijek je visokog sigurnosnog profila te je relativno jeftin lijek (Zheng i sur., 2017).

4.1.3 SPAZMOLITICI

Spazmolitici su prva linija liječenja pacijenata s abdominalnom boli i osjećajem nelagode u trbuhu koji se javljaju u svim podtipovima sindroma iritabilnog crijeva. Učinkovitost im se temelji na opuštanju glatkih mišića crijeva čije su kontrakcije glavni izvor abdominalne boli. Prema mehanizmu djelovanja mogu se razvrstati u tri glavne skupine, a to su: izravni spazmolitici, blokatori Ca kanala i antikolinergički lijekovi.

U izravne spazmolitike se ubraja lijek mebeverin, dok su primjeri blokatora Ca kanala alverin citrat, otilonij bromid i pinaverij bromid. Najstarija skupina su antikolinergički lijekovi čiji je predstavnik hioscin. Ovi lijekovi se općenito smatraju sigurnima za primjenu (Mearin i sur., 2016).

4.1.3.1 Izravni spazmolitici

Mebeverin je muskulotropni spazmolitik koji djeluje na mišićni sustav u probavnom sustavu. Izravno djeluje na glatke mišiće probavnog sustava bez utjecaja na normalan motilitet crijeva. Iako točan mehanizam djelovanja nije do kraja objašnjen, nekoliko različitih mehanizama opisuje djelotvornost ovog lijeka. Glavni mehanizmi su smanjena propusnost kalcijev i natrijevih kanala, lokalni anestetički učinak te blokada ponovne pohrane noradrenalina. Direktnom blokadom natrijevih kanala inhibiraju unutarstanično nakupljanje kalcija čime se onemogućuje spazam mišića (Annaházi i sur., 2014). Ovaj lijek djeluje lokalno opuštanjem glatkih mišića što dovodi do smanjenja grčeva, no ne uzrokuje hipotoniju.

Istraživanje provedeno u četiri različite zemlje pokazalo je da je uporaba mebeverina tijekom osam tjedana značajno poboljšala kvalitetu života pacijenata s ovim sindromom. Također, primijećeno je smanjenje simptoma povezanih sa sindromom iritabilnog crijeva, poput abdominalne boli i nelagode, te poboljšanja u učestalosti i konzistenciji stolice, smanjenju nadutosti, abdominalne distenzije i osjećaja hitnosti pražnjenja crijeva. Što se tiče sigurnosti, mebeverin se pokazao kao siguran lijek s malo nuspojava u usporedbi s placebom (Daniluk i sur., 2022).

Lijek dolazi u obliku tableta od 200 mg te se primjenjuje dva puta dnevno, jedna tableta ujutro i jedna navečer. Pozitivni učinci lijeka zamjećeni su do šest mjeseci nakon prestanka korištenja terapije. Lijek se generalno smatra sigurnim i neškodljivim s malo nuspojava, najčešće

prijavljene nuspojave bile su kožne reakcije. Zbog nedovoljno podataka lijek se ne preporučuje trudnicama i dojiljama (Annaházi i sur., 2014).

3.1.4.2 Blokatori Ca kanala

Alverin

Alverin citrat je spazmolitik čiji se mehanizam temelji na utjecaju na kalcijeve ione čime se onemogućava kontrakcija glatkih mišića. Ispitivanjima je dokazano da lijek skraćuje trajanje spontanijih kontrakcija u probavnom sustavu i tako smanjuje bol. Inhibicijom inaktivacije kalcijevih kanala tipa L dolazi do povećanog unosa kalcija u stanice. No, istovremeno dolazi do inhibicije izazvane aktivnosti tako što se smanjuje osjetljivost kontraktilnih proteina na Ca^{2+} što uzrokuje smanjenje kontrakcija (Marakhouski i sur., 2023).

Učinkovitost i sigurnost alverina proučavane su u dvije randomizirane, placebo kontrolirane studije. U prvoj studiji sličan broj pacijenata koji su primali alverin u dozi od 120 mg tri puta dnevno ili placebo tijekom 12 tjedana doživio je slična poboljšanja u intenzitetu i učestalosti abdominalnih bolova, nadutosti i općem osjećaju blagostanja u 12. tjednu. Međutim, nisu zabilježene značajne statističke razlike između te dvije skupine u učinkovitosti i sigurnosti. U drugoj studiji, kombinacija alverina u dozi od 60 mg i simetikona u dozi od 300 mg tri puta dnevno pokazala se značajno učinkovitijom od placeba u smanjenju abdominalnih bolova kod pacijenata sa SIC-om. Sigurnosni profil alverina/simetikona bio je uglavnom sličan onome od placeba. SIC je bolest čiji simptomi zahtijevaju dugotrajno liječenje te je ovaj lijek zbog svojeg dobrog sigurnosnog profila čest izbor za liječenje pacijenata s abdominalnom boli (Brenner i sur., 2021).

Otilonijev bromid

Otilonijev bromid je spazmolitik koji se koristi u liječenju pacijenata koji boluju od sindroma iritabilnog crijeva zbog svojih specifičnih farmakoloških, farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava. Mehanizam djelovanja je složen, a kao glavni način djelovanja ističe se blokiranje kalcijevih kanala, primarno L-tipa te manje T-tipa. Također, lijek djeluje i na određene muskarinske receptore u probavnom sustavu i antagonizmom tahikinskih NK-2

receptora uz spazmolizu djeluje i na smanjenje visceralne hiperosjetljivosti. Ispitivanjima je dokazana njegova učinkovitost u usporedbi s placebom (Clavé i sur., 2017).

Otilonijev bromid dolazi u obliku tablete od 40 mg, a primjenjuje se dva do tri puta dnevno. Lijek je kvarterni amonijev spoj što određuje glavno farmakokinetičko svojstvo ovog lijeka, a to je minimalna sistemska apsorpcija i visok sigurnosni profil lijeka. Istraživanja provedena na životinjama pokazala su da se otilonijev bromid nakuplja u mišićnom sloju crijeva kada se primjenjuje u terapijskim dozama, dok su razine lijeka u krvnoj plazmi bile izuzetno niske, čak 1000 puta niže. Nakon oralne primjene plazmatska koncentracija lijeka je minimalna, a većinom se lijek eliminira fecesom. Zbog navedenog dobrog sigurnosnog profila lijek je siguran za dugotrajnu primjenu. Nuspojave se javljaju rijetko, a najčešće su povezane s gastrointestinalnim sustavom i dolaze u obliku mučnina, glavobolja i suhih usta (Annaházi i sur., 2014).

Pinaverij bromid

Pinaverij bromid je lijek koji djeluje kao selektivni antagonist kalcijevih kanala u probavnom sustavu što rezultira visoko selektivnim smanjenjem grčeva u tom području. Njegovo se djelovanje temelji na dvostrukom mehanizmu koji pomažu u liječenju nelagode i abdominalnih bolova. Prvo, sprječava unos kalcija u glatke mišiće crijeva blokiranjem L-tipa o naponu ovisnih kalcijevih kanala. Također, ovaj lijek inhibira i kontraktilni učinak probavnih hormona i upalnih medijatora poput kolecistokina i tvari P koji su povezani s osjetom bola. Više kliničkih ispitivanja dokazalo je učinkovitost pinaverij bromida u odnosu na placebo te se njegova učinkovitost vidi i kroz dugogodišnju praksu primjene ovoga lijeka za liječenje sindroma iritabilnog crijeva (Bor i sur., 2021). Lijek dolazi u tabletama u dozi od 50 mg ili 100 mg te je preporučena dnevna doza 150 mg, raspodijeljena u tri pojedinačne doze. Maksimalna dnevna doza je 300 mg. Pinaverij bromid ima vrlo sličan farmakokinetički profil kao i otilonijev bromid. Lijek je kvarterni amonijev spoj te zbog toga ima lokalno djelovanje i sigurnost temeljenu na minimalnoj sistemske apsorpciji. Lijek se većinom metabolizira u jetri. Zbog lokalno učinka lijek se smatra generalno sigurnim te su mu nuspojave rijetke i nisu opasne, a uključuju mučninu i glavobolju. Izostavljenom sistemske apsorpcijom izbjegnute su opasne nuspojave poput antiaritmickog i vazodilatacijskog učinka (Annaházi i sur., 2014).

4.1.3.3 Antikolinergički lijekovi

Hioscin butilbromid

Hioscin-butilbromid, poznat i kao skopolamin-butilbromid je tropanski alkaloid koji ima antikolinergičko djelovanje blokirajući muskarinske receptore na neuroefektnim mjestima. Postoji pet podtipova muskarinskih receptora (M1-M5), a M2 i M3 glavni su podtipovi prisutni u probavnom sustavu. Inhibicijom M3 receptora inhibira se stezanje glatkih mišića putem otvaranja kalcijevih kanala i oslobađanja kalcija iz stanica. S druge strane, inhibicijom M2 receptora blokira se njihov mehanizam sprječavanja opuštanja mišića uslijed stimulacije beta-adrenoreceptora. U nekoliko studija primjena ovog lijeka u razdoblju od 4 tjedna do 3 mjeseca pokazala se učinkovitijom od primjene placeba u poboljšanju simptoma sindroma iritabilnog crijeva s naglaskom na abdominalnu bol (Brenner i sur., 2021). Hioscin-butilbromid dolazi u obliku tableta za oralnu primjenu u dozi od 10 mg te za rektalnu primjenu (10 mg) i u obliku otopine za injekciju (20mg/ml). Lijek je kvarterni amonijev spoj te se zbog svoje polarnosti minimalno apsorbira nakon oralne primjene, što osigurava minimalne sistemske učinke. Također, lijek ne prelazi krvno-moždanu barijeru. Lijek ima minimalne antikolinergičke nuspojave te i u slučajevima kada do njih dođe, javljaju se u vrlo blagom obliku. Najčešće nuspojave su mučnina, tahikardija, suha usta i zamućen vid. Ne postoji dovoljno podataka o primjenu ovog lijeka u trudnoći i dojenju (Corsetti i sur., 2023).

4.1.4 ANTIDEPRESIVI

Antidepresivi su se pokazali korisnima u liječenju pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva zbog njihovih raznolikih učinaka. Osim što djeluju na središnji živčani sustav, antidepresivi utječu i na periferne mehanizme poput visceralne hiperosjetljivosti, percepcije boli, motiliteta crijeva i drugih funkcija gastrointestinalnog sustava. Njihova sposobnost da moduliraju percepciju boli modulirajući visceralne aferentne putove i blokirajući bolne impulse doprinosi njihovoj učinkovitosti.

Najčešće korištene skupine antidepresiva u liječenju sindroma iritabilnog crijeva su triciklički antidepresivi (TCA), koji usporavaju tranzit probavnog sustav te selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), koji ubrzavaju tranzit. Ovi različiti mehanizmi objašnjavaju zašto se pojedine vrste antidepresiva preferiraju kod različitih podtipova SIC-a. TCA se najčešće

propisuju pacijentima sa SIC-om i dijarejom, a SSRI pacijentima sa SIC-om i konstipacijom ili pacijentima sa SIC-om i psihološkim komorbiditetima (Colomier i sur., 2021).

4.14.1 TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI

Triciklički antidepresivi se koriste kao druga linija liječenja SIC-a kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom ove bolesti koji kao dominantni simptom imaju dijareju te upornu i tešku abdominalnu bol. Kliničkim ispitivanjima dokazana je učinkovitost ovih lijekova u odnosu na placebo. Pozitivni učinci ovoga lijeka mogu se uočiti nakon najmanje 4 do 12 tjedana terapije u dozama koje su ispod propisanih koncentracija za liječenje psihičkih poremećaja jer ovom terapijom ciljamo kronične abdominalne bolove, a ne depresiju. Najčešće korišteni lijekovi su amitriptilin, desipramin i imipramin. Lijekovi se primjenjuju oralno, a zbog svojeg sedirajućeg djelovanja piju se prije spavanja. Amitriptilin se koristi u dozama od 10 do 25 mg dnevno, desipramin u dozi od 50 do 150 mg dnevno te imipramin u dnevnoj dozi od 25 do 50 mg (Kuľak-Bejda i sur., 2017). Zbog svojeg višestrukog mehanizma djelovanja ovi lijekovi sa sobom nose širok spektar nuspojava, od kojih su najčešće antikolinergične nuspojave poput suhih usta i očiju, zatvora, povećane tjelesne težine i produljenja QT intervala. Nekoliko tjedana nakon pojave ovih nuspojava one obično nestaju. Ovi lijekovi su kontraindicirani kod pacijenata koji imaju bolesti srca ili jetre, glaukom te epilepsiju (Colomier i sur., 2021).

4.14.2 INHIBITORI PONOVNE POHRANE SEROTONINA

Inhibitori ponovne pohrane serotonina se koriste kao druga ili treća linija liječenja kod pacijenata s umjerenim do teškim oblikom SIC-a i s psihičkim komorbiditetima. Međutim, ovi lijekovi uglavnom nisu zastupljeni u kliničkoj praksi i najčešće se razmatraju kada je upotreba tricikličkih antidepresiva kontraindicirana.

Rezultati ispitivanja koji dokazuju učinak ovih lijekova pokazuju da smanjenje psihijatrijskih komorbiditeta neizravno utječe na simptome SIC-a. Također, lijekovi imaju i analgetski učinak te smanjuju visceralnu osjetljivost čime se poboljšavaju opći simptomi ove bolesti te se smanjivanjem višestrukih tjelesnih simptoma poboljšava kvaliteta života. Doza selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina propisana pacijentima koji boluju od SIC-a je puna psihijatrijska doza koja se primjenjuje za liječenje depresije i anksioznosti. Najčešće

propisivani lijekovi iz ove skupine su escitalopram, citalopram, fluoksetin, paroksetin i sertralin. Lijekovi se primjenjuju oralno, jednom dnevno. Escitalopram se primjenjuje u dozi od 10 mg dnevno, citalopram od 20 do 40 mg dnevno, fluoksetin od 10 do 40 mg dnevno i paroksetin u rasponu od 10 do 50 mg (Kuřak-Bejda i sur., 2017). Nuspojave su manje česte nego kod primjene TCA-a, ali iako su blage znaju biti uznemirujuće što dovodi do prekida uzimanja lijeka. Najčešće nuspojave su suha usta, mučnina, nesanica ili pospanost te povećanjetjelesne težine. Ovi lijekovi su kontraindicirani kod pacijenata s bolestima bubrega, epilepsijom i dijabetesom tipa 1 i 2 (Mearin i sur., 2016).

4.1.5 ANTIBIOTICI

Rifaksimín je derivat rifamicína i jedini je jedini antibiotik koji se koristi za liječenje sindroma iritabilnog crijeva. Ovaj oralni, širokospektralni i nesistemski antibiotik specifično cilja crijevnu mikrobiotu te se koristi kod pacijenata s dominantnim simptomom dijareje. Lijek modificira sastav crijevne mikrobiote svojim antibakterijskim mehanizmima vezanja na beta-podjedinicu bakterijske DNA-ovisne RNA polimeraze te tako inhibira sintezu bakterijske RNA. Također, rifaksimín djeluje i na patofiziološke mehanizme u crijevima uključujući poremećenu propusnost crijeva, visceralnu hiperosjetljivost i nisku razinu upale, primarno izazvanih stresom. Tri velika istraživanja dokazala su da ovaj antibiotik pomaže kod globalnih simptoma SIC-a te kod nadutosti. Nuspojave na ovaj lijek su rijetke, a najčešće prijavljene su mučnina, povraćanje i svrbež (Colomier i sur., 2021). Lijek se primjenjuje tri puta dnevno u pojedinačnoj dozi od 550 mg tijekom 14 dana (Oświęcimská i sur., 2017). Rifaksimín povećava vrijeme tranzita u debelom crijevu kod pacijenata te bez konstipacije, a konstipacija nije prijavljena kao nuspojava te je jedina kontraindikacija prisutna opstrukcija u gastrointestinalnom sustavu.

Rifaksimín se smatra dobrom opcijom za liječenje pacijenata sa SIC-om i proljevom kao prvi ili drugi izbor terapije, pogotovo ako je nadutost dominantan simptom, postoje drugi zdravstveni problem ili postoje kontraindikacije za druge terapije. S obzirom na svoju sigurnost i rijetke nuspojave, rifaksimín može biti koristan u upravljanju simptomima ove gastrointestinalne bolesti (Radovanović – Dinić i sur., 2018).

4.2 NEFARMAKOLOŠKI PRISTUPI LIJEČENJU

4.2.1 PREHRANA

Sindrom iritabilnog crijeva se manifestira kroz široki spektar simptoma značajne raznolikosti i varijabilnosti tijekom vremena. Farmakološka terapija, koja u većini slučajeva cilja samo primarni simptom, je često nedovoljna. To je dovelo do interesa i istraživanja za dijetetske terapije kao opcije liječenja. Čak 70 % pacijenata početak ili pogoršanje simptoma povezuje s određenim namirnicama. Prehrana se smatra ključnom u SIC-u te je ona središnja i stalna tema za ove pacijente. Hrana je mješavina mnogo različitih sastojaka od kojih mnogi mogu utjecati na funkciju i osjet crijeva. Postoji nekoliko puteva koji mogu povezati netoleranciju na hranu sa simptomima SIC-a, poput osmotskih i fermentacijskih učinaka, promjena u neurohumoralnoj funkcij te promjena u crijevnom mikrobiomu i propusnosti. Preporuke o hrani i načinu života prva su linija obrane u upravljanju ovom bolesti. Svaki zdravstveni djelatnik pruža savjete o zdravoj prehrani i načinu života ovih bolesnika. Nekoliko istraživanja dokazalo je povezanost nepravilnih prehrambenih navika kod pacijenata sa SIC-om s promijenjenim motilitetom crijeva (Altobelli i sur., 2017).

Pacijenti sa SIC-om imaju dosta selektivan odabir hrane, no unatoč tome unos kalorija, ugljikohidrata, proteina i masti kod tih je pacijenata sličan kao kod kontrolne populacije. Istraživanja nisu pokazala značajnu razliku u broju obroka niti u obrascima obroka između pacijenata sa SIC-om i kontrolne skupine. Međutim, prehrana osoba oboljelih od SIC-a bila je siromašnija u β -karotenu, retinolu, riboflavinu, kalciju, magneziju i fosforu (El-Salhy i sur., 2019).

Tradicionalne smjernice za prehranu osoba koje pate od sindroma iritabilnog crijeva uključuju izbjegavanje određenih namirnica poput mliječnih proizvoda, alkohola, kofeina i agruma. Glavni savjeti uključuju redovitu konzumaciju obroka, eliminaciju hrane koja sadrži laktozu, izbjegavanje okidača simptoma, koji su najčešće mliječni proizvodi, pšenica i fruktoza, te ograničenje kofeina, alkohola i masne hrane. Također, preporučuje se izbjegavanje namirnica koje izazivaju stvaranje plinova poput graha, kupusa i luka. Fiziološki učinci alkohola na motilitet, apsorpciju i propusnost gastrointestinalnog sustava doveli su do tradicionalne preporuke za smanjenjem unosa alkohola. Međutim, ne postoje randomizirane kontrolirane studije koje procjenjuju ulogu alkohola u ovoj bolesti. U jednoj je studiji pokazano da da umjereno ili lagano konzumiranje alkohola nisu povezani s gastrointestinalnim simptomima, za

razliku od prekomjerne konzumacije alkohola koja uzrokuje dijareju. Smanjenje unosa kofeina preporuča se zbog njegovog stimulativnog djelovanja na crijeva te se prema posljednjim smjericama njegova konzumacija ograničava na 400 mg dnevno. Pikantne namirnice te kapsaicin kao aktivna komponenta ljute papričice također se nalaze na popisu hrane koju je potrebno izbjegavati. Kapsaicin je aktivator vaniloidnih receptora tipa 1 koji se u povećanoj količini nalaze u debelom crijevu osoba koje pate od SIC-a te konzumacija dovodi do abdominalne boli i pečenja. Zanimljivo je da je kronična upotreba kapsula crvene paprike pokazala smanjenje intenzitete abdominalne boli i nadutosti sugerirajući moguću desenzibilizaciju kao posljedicu kroničnog konzumiranja kapsaicina. Istraživanja su pokazala korist vlakana u prehrani ovih bolesnika. Konkretno topljiva vlakna oput psilijuma olakšavaju simptome bolesti, dok netopljiva vlakna nemaju taj učinak. Topljiva vlakna povećavaju volumen stolice i time olakšavaju crijevno pražnjenje. Dodatno dolazi do fermentacije u crijevima i stvaranja kratkolančanih masnih kiselina koje su hrana crijevnim bakterijama i mogu imati protuupalno djelovanje. Preporučuje se početak s niskim dozama topljivih vlakana, oko 3-4 grama dnevno, posebno kod pacijenata koji pate od čestih konstipacija. Dozu je potrebno postupno povećavati na 20-30 grama dnevno kako bi se izbjegla moguća pogoršanja simptoma kao što su abdominalna bol i nadutost, što je često posljedica fermentacijskih svojstava vlakana. Također, preporučuje se smanjen unos zasićenih masnih kiselina zbog dokazanog pogoršanja simptoma povezanog s prekomjernom konzumacijom masne hrane (Rej i sur., 2019).

Nedavno razvijeni pristup prehrani uključuje ograničavanje hrane bogate fermentabilnim oligo-, di- i monosaharidima kao i poliolima – FODMAP (engl. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols). FODMAP-ovi se mogu podijeliti u oligosaharide, poput fruktana (npr. pšenica, luk i češnjak) i galakto-oligosaharide (npr. mahunarke i leguminoze), disaharide uključujući laktozu (tj. mliječni proizvodi), monosaharide uključujući fruktozu u suvišku u odnosu na glukozu (npr. smokva, med), i poliole, poput sorbitola (npr. koštunjavo voće), manitola (npr. cvjetača) i ksilitola (npr. bešćerna guma). FODMAP su kratkolančani ugljikohidrati koji se slabo apsorbiraju i brzo fermentiraju u crijevima, što rezultira povećanjem volumena vode u crijevima i proizvodnjom plina. To može potaknuti ili uzrokovati simptome SIC-a. FODMAP sudjeluju u generiranju simptoma putem različitih mehanizama koji uključuju crijevnu mikrobiotu, crijevnu barijeru, imunološki odgovor i visceralnu osjetljivost. Studije su dokazale da dijeta s niskim FODMAP-om može imati pozitivan učinak na simptome ove bolesti.

Smanjenom apsorpcijom fermentabilnih ugljikohidrata u tankom crijevu dolazi do smanjenja količine vode i smanjenom fermentacijom i proizvodnjom plinova u debelom crijevu. Također, dolazi do smanjenja razina upalnih markera u serumu kao i smanjenja razina određenih bakterija u fecesu. Odgovor na ovu dijetu je individualan te ovisi o karakteristikama pacijenta, mikrobiomu crijeva i podtipu SIC-a (Rej i sur., 2019). Meta-analiza nedavnih studija pokazala je da dijeta s niskim FODMAP-om može imati povoljan utjecaj na simptome SIC-a, posebno na abdominalnu bol, nadutost i proljev. Međutim potrebno je daljnje istraživanje kako bi se bolje razumjeli dugoročni učini ove prehrane na pacijente. Postoje sumnje o negativnom dugoročnom utjecaju ove dijetu na crijevnu mikrobiotu te uzrokovanje nedostatka vitamina, minerala i antioksidansa (El-Salhy i sur., 2019).

Gluten je prepoznat kao još jedan čimbenik koji može pogoršati stanje ove bolesti. Kod nekih pacijenata konzumacija glutena pogoršava simptome bez ikakvih dokaza o celijakiji, što je povezano s preosjetljivošću na gluten. Savjetuje se prestanak konzumacije glutena. Kliničko ispitivanje koje je obuhvatilo 920 pacijenata sa SIC-om otkrilo je da je trećina ispitanika doživjela pogoršanja simptoma nakon konzumacije pšenice, ali ne i placebo. Ispitanici su prijavili povećanu bol u trbuhu i nadutost. Međutim, slijepo provedenim, randomiziranim studijama još uvijek nije dokazana uloga netolerancije na gluten bez celijakije u sindromu iritabilnog crijeva (Radovanović- Dinić i sur., 2018).

4.2.2 DODATCI PREHRANI

Topljiva vlakna jedan su od najčešćih dodataka prehrani koji se koriste u liječenju ove bolesti. Različite vrste prehrambenih vlakana pokazuju izražene razlike u fizičkim i kemijskim svojstvima, i nisu sva vrsta vlakana korisna za pacijente sa SIC-om. Prva linija liječenja konstipacije su topljiva vlakna (npr. psilijum, zob, lan) koja obuhvaćaju različite složene, slabo probavljive ugljikohidrate koji neizmijenjeni dolaze do crijeva s ciljem povećanja volumena stolice. Nakon što ih bakterije u debelom crijevu djelomično fermentiraju dolazi do stvaranja kratkolančanih masnih kiselina, vode i plinova. Biološki učinci obuhvaćaju ubrzavanje prolaska kroz crijeva, promjenu mikrobiote i snižavanje pH vrijednosti te moguću promjenu u propustnosti i upali crijeva (El-Salhy i sur., 2017). Glavna nuspojava je nadutost koja može biti značajna za pacijente s abdominalnom boli te se u praksi treba uzeti u obzir. Topljiva vlakna su racionalan prvi korak u terapiji za pacijente s konstipacijom, a samo liječenje do procjene

učinkovitosti traje 6 tjedana. Bitno je pacijentima naglasiti potrebno povećanje konzumacije tekućine kako bi ovi dodaci prehrani imali učinak. Zbog mogućeg početnog razdoblja nelagode, nadutosti i promijenjenih crijevnih navika, a u svrhu bolje podnošljivosti je važno postupno povećavati količinu vlakana; maksimalno dopušteno povećanje količine vlakana svaki tjedan je 5 grama dnevno (Mearin i sur., 2016).

Ulje paprene metvice dodatak je prehrani koji se često koristi među bolesnicima koji pate od SIC-a. Ulje paprene metvice se pokazalo učinkovitim u liječenju abdominalne boli i poboljšanju općeg stanja. Smatra se da djeluje na crijeva opuštanjem glatkih mišića putem kalcijevih kanala. Pacijenti koji su koristili ovaj dodatak prehrani često su prijavljivali žgaravicu kao nuspojavu. Zbog heterogenosti među objavljenim studijama potrebna su dodatna istraživanja koja će procijeniti učinak paprene metvice u liječenju ove bolesti (Ingrosso i sur., 2022).

Vitamin D je liposolubilni vitamin čija suplementacija može poboljšati opće stanje osoba koje boluju od SIC-a. Dva nedavna klinička istraživanja su pokazala obećavajuće učinke dodatne suplementacije vitamina D na simptome SIC-a. Nadalje, nedavni pregledni članak pokazao je da je aktivacija imunološkog sustava češća kod pacijenata sa SIC-om u usporedbi sa zdravim kontrolama. S obzirom na imunomodulacijsku ulogu vitamina D, pretpostavljeno je da bi pacijenti sa SIC-om koji imaju niske razine vitamina D u serumu mogli imati koristi od suplementacije vitaminom D.

Randomizirano, dvostruko slijepo i placebo kontrolirano kliničko ispitivanje na pacijentima sa SIC-om koji nisu primali nikakvu terapiju za svoje probleme, ispitalo je učinke suplementacije vitaminom D kroz 6 tjedana. Ispitivanjem je potvrđeno da nedostatak vitamina D može izazvati i pogoršati simptome SIC-a te su dokazani pozitivni učinci suplementacije. Pacijenti su zabilježili poboljšanje simptoma i povećanu kvalitetu života nakon poboljšanih serumskih koncentracija vitamina D. Dugotrajni učinci primjene vitamina D još trebaju biti ispitani (Jalili i sur., 2019).

Kombinacija probavnih enzima, beta-glukana i inozitola prema nekim istraživanjima ima pozitivan učinak na kvalitetu života pacijenata oboljelih od sindroma iritabilnog crijeva. Beta-glukan prisutan je u staničnim stijenkama gljiva i zobi i poznat je po svojim imunomodulacijskim svojstvima. Inozitol je sličan vitaminu B, dok su probavni enzimi proteini koji pomažu razgradnji hrane. Istraživanje je pokazalo značajno poboljšanje kvalitete života pacijenata koji su koristili ove dodatke prehrani. Pacijenti su izvjestili o smanjenju simptoma i boljoj općoj dobrobiti nakon uzimanja ovih dodataka. Nadalje, primijećeno je smanjenje

učestalosti i ozbiljnosti simptoma povezanih s ovom bolesti. Ova saznanja sugeriraju da dodaci prehrani koji uključuju ove tri komponente mogu biti korisni za pacijente sa SIC-om (Spagnuolo i sur., 2017).

4.2.3 PROBIOTICI

Probiotici su žive bakterije koje doprinose zdravlju domaćina kada se koriste u dovoljnim količinama. Pripravci se sastoje od strogo odabrane jedne kulture ili mješavine živih mikroorganizama koji djeluju povoljno na zdravlje mijenjanjem crijevne flore. Kompleksni ekosustav mikroorganizama naseljava ljudski probavni sustav te probiotici utječu na promjene koje se događaju u crijevnoj flori. Oni mogu utjecati na kvalitativne promjene npr. smanjenje vrsta *Bifidobacterium* i na kvantitativne promjene npr. prekomjerni rast bakterija u tankom crijevu (Hamarashid i sur., 2020). Desetljećima pacijenti koriste probiotike na empirijskom temelju zbog sugeriranog povoljnog učinka na disbiozu. Znanstvenici su primijetili razlike u sastavu mikrobioma između pacijenata sa SIC-om i zdravih osoba. Kada dođe do primjena u stabilnosti mikrobioma, sposobnost komensalnih mikroorganizama da održe simbiotske funkcije te cjelovitost crijevne barijere ne može se održati. Ova neravnoteža može nastati zbog potencijalnih promjena u imunološkom odgovoru što patogenima omogućuje da izazovu upalu.

Međutim, oštećena crijevna barijera i promijenjena imunološka reakcija nisu jedini faktori koji igraju ulogu u patofiziologiji SIC-a i promjenama mikrobioma koje se javljaju kod ovog sindroma. Promjene nakon infekcije, prehrambene navike, razina stresa, niska razina upale s visceralnom preosjetljivošću te problemi s motilitetom također su faktori koji međusobno djeluju i mogu utjecati na pojavu simptoma SIC-a, iako ta pojava može i ne mora biti povezana s disbiozom (Colomier i sur., 2021). Probiotici posjeduju različite karakteristike bitne za domaćina poput preživljavanja u specifičnim uvjetima gastrointestinalnog sustava, prijanjanja za intestinalni epitel, modulaciju crijevne flore. Također, inhibiraju patogene bakterije te djeluju imunomodulirajuće i imunoproliferirajuće potičući aktivnost imunoloških stanica, poboljšavaju aktivnost fagocita i povećavaju proizvodnju IgA (Mearin i sur., 2016). Oni imaju antibakterijski, antivirusni i protuupalni učinak te su zbog toga korisni za sve podtipove SIC-a. Probiotici se ne koriste kao monoterapija, nego kao dodatak lijekovima te kao takvi poboljšavaju učestalost pokreta crijeva, nadutost i abdominalnu bol. Tumačenje rezultata studija o probioticima predstavlja izazov zbog raznolikosti vrsta, sojeva, doza, trajanja terapije, načina primjene i ciljanih skupina pacijenata. Nadalje, s obzirom na njihov kratak životni vijek,

pacijenti moraju redovito uzimati doze kako bi postigli maksimalnu korist. Meta-analize su pokazale da određeni probiotici poput *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* mogu smanjiti simptome ove bolesti i abdominalne bolove u usporedbi s placebom (Colomier i sur., 2016). Analiza randomiziranih kliničkih studija koja je istraživala učinkovitost, sigurnost i podnošljivost probiotika u sindromu iritabilnog crijeva, otkrila je da se globalni i specifični simptomi SIC-a poboljšavaju samo uz određene probiotičke sojeve s naglaskom na *Bifidobacterium infantis* 35624, u studijama s pouzdanim dizajnom. Ovaj probiotik pokazao se učinkovitim u smanjenju bolova, nadutosti i poteškoća s pražnjenjem crijeva te normalizaciji učestalosti stolica kod pacijenata sa SIC-om. Također, učinkovitim se pokazao i *Bifidobacterium lactis* DN-173010 jer je ubrzao prolazak stolice i povećao broj stolica kod pacijenata s konstipiranim oblikom bolesti. Međutim, zbog ograničenog broja kliničkih istraživanja, još uvijek postoji neizvjesnost u vezi s ulogom probiotika u liječenju SIC-a (Hamarashid i sur., 2020). Ne postoji niti jedna kontraindikacija za primjenu probiotika (Mearin i sur., 2016).

4.2.4 TJELOVJEŽBA

Uvođenje tjelovježbe kao stil života u liječenju pacijenata koji boluju od kroničnih bolesti već dugo vremena privlači pažnju znanstvenika i liječnika (Zhao i sur., 2019). Redovito tjelesno vježbanje pokazalo je poboljšanje funkcije autonomnog živčanog sustava kako kod zdravih osoba, tako i kod različitih kliničkih stanja poput koronarnih bolesti srca, infarkta miokarda, reumatoidnog artritisa, pretilosti i sindroma iritabilnog crijeva. Aerobno vježbanje s umjerenim intenzitetom i odgovarajućom trajnosti ima pozitivan učinak na regulaciju tijela i uma (Tenzin i sur., 2015).

Brojna istraživanja dokazala su ulogu povećane tjelesne aktivnosti u smanjenju simptoma pacijenata sa SIC-om. Dokazano je da povećana tjelesna aktivnost poboljšava kvalitetu života i smanjuje ozbiljnost simptoma, umor, anksioznost, depresiju, abdominalnu bol te broj posjeta liječniku. Veliko ispitivanje iz 2010. godine podijelilo je pacijente u kontrolnu skupinu i skupinu povećane tjelesne aktivnosti. Kontrolna skupina je zadržala svoj način života, dok je skupina povećane tjelesne aktivnosti dobila upute od fizioterapeuta kako uvesti tjelesnu aktivnost s obzirom na individualne razlike poput slobodnog vremena. Dokazano je da uslijed povećane tjelesne aktivnosti dolazi do značajnog poboljšanja kvalitete života, uslijed smanjenih gastrointestinalnih simptoma. Također, iste je godine rađeno istraživanje kod pacijenata sa SIC-om s naglaskom na aerobno vježbanje. Pacijenti su rijekom 9 tjedana

vježbali 3 puta tjedno te je na kraju 9. tjedna zabilježeno značajno smanjenje anksioznosti i depresije kod ovih pacijenata (Fani i sur., 2019). Dokazi podupiru ulogu stresa u egzacerbaciji ovog sindroma te se smatra da se vježbanjem smanjuje njegov utjecaj na razini crijevo-mozak i tako dolazi do poboljšanja simptoma bez nuspojava koje ima tradicionalna terapija (Hamarashid i sur., 2020).

Povećanje tjelesne aktivnosti se pokazalo korisnim za poboljšanje simptoma kod SIC-a s konstipacijom. Pacijenti koji redovito vježbaju imaju manje problema s pogoršanjem simptoma u usporedbi s onima koji su manje aktivni. Stoga se tjelesna aktivnost preporučuje kao primarna metoda liječenja za SIC-a s konstipacijom, no važno je izbjegavati pretjeranu tjelesnu aktivnost. Povećanje tjelesne aktivnosti kod pacijenata doprinosi bržem prolasku hrane kroz debelo crijevo i smanjenju nadutosti. Aerobna tjelovježba, poput hodanja ili vožnje bicikla, korisna je za održavanje zdrave funkcije crijeva i smanjenje razine stresa.

Redovito provođenje aerobnih vježbi može biti učinkovito u borbi protiv konstipacije, pri čemu su primijećena poboljšanja u vremenu prolaska hrane kroz debelo crijevo, smanjenje nadutosti trbuha i zadržavanje plinova. Dodatne studije su također izvijestile o poboljšanju simptoma i konzistencije stolice kod IBS-a (Radovanović-Dinić i sur., 2018).

Redovno i umjereno provođenje aerobnih vježbi prema sposobnostima pojedinog pacijenta ne pokazuje značajna klinička ograničenja, osim kod osoba s otežanom pokretljivošću. Ipak, još uvijek nije precizno određena optimalna razina intenziteta i trajanje vježbanja (Mearin i sur., 2016).

4.2.5 PSIHOTERAPIJA

Psihološke terapije pokazale su određenu korist u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Međutim, učinak ovih terapija varira ovisno o vrsti terapije i metodologiji istraživanja. Na primjer, neki oblici psihoterapije poput kognitivno-bihevioralne terapije, hipnoterapije usmjerene na crijeva i psihodinamičke psihoterapije, pokazali su se korisnijima u smanjenju simptoma SIC-a u usporedbi s drugim psihoterapijskim pristupima (Black i sur., 2020). Dokazano je da psihoterapija može uzrokovati poboljšanje čak 25% pacijenata sa SIC-om, dok hipnoza i tehnike suočavanja sa stresom rezultiraju kliničkim poboljšanjem kod 52%, odnosno 67% pacijenata (Oświęcimiska i sur., 2017).

Kognitivno-bihevioralna terapija je najistraženiji oblik psihološke terapije s kratkoročnom, ali i dugoročnom učinkovitošću povezanom s ukupnim poboljšanjem simptoma SIC-a. Glavni cilj je smanjiti anksioznost kod pacijenata koja dovodi do čestih egzacerbacija bolesti. Pacijente se uči niz vještine potrebnih za svladavanje prepreka u svakodnevnom životu kako bi se izbjegao ili smanjio osjećaj anksioznosti povezan s određenim situacijama (Hamarashid i sur., 2020). Ističe se uloga kognitivnih i bihevioralnih intervencija u promjeni negativnih misaonih obrazaca i ponašanja koji doprinose simptomima SIC-a. Terapija može biti kontinuirana, na tjednoj bazi ili kraća, prema potrebi po procjeni pacijenta ili terapeuta (Radziwon i Lackner, 2017).

Hipnoterapija usmjerena na crijeva smanjuje gastrointestinalne simptome, vjerojatno putem promjena u kognitivnoj funkciji, što dovodi do smanjenja visceralne preosjetljivosti. Psihoterapeut prvo pacijenta uvodi u stanje duboke opuštenosti te se u sljedećem koraku usmjerava do određenog cilja, odnosno smanjenja boli putem opuštanja mišića.

Studije dokazuju učinkovitost hipnoterapije kod smanjenja abdominalne boli i poboljšanja simptoma i kvalitete života. Također, učinkovitost hipnoze je procijenjena u djece sa SIC-om u usporedbi s tradicionalnom terapijom u randomiziranom kliničkom istraživanju. Kod 68% djece zabilježena je remisija nakon petogodišnje hipnoterapije te kod 20% kod djece na tradicionalnom terapiji (Oświęcimska i sur., 2017).

Psihodinamička terapija najviše podsjeća na „terapiju razgovorom“. Psihoterapeut potiče istraživanje unutarnjih sukoba te fokus stavlja na pacijentovo samosvještavanje i razumijevanje simptoma te njihovo povezivanje s emocijama. Terapeut kroz terapijski odnos pomaže pacijentu i ohrabruje ga u shvaćanju emocionalnog aspekta bolesti (Radziwon i Lackner, 2017).

Unatoč ovim dokazima, upotreba psihoterapije te psiholoških intervencija u liječenju sindroma iritabilnog crijeva dosta je ograničena dostupnošću stručnih terapeuta (Hamarashid i sur., 2020).

5. ZAKLJUČCI

Sindrom iritabilnog crijeva kompleksna je bolest gastrointestinalnog sustava s mnogobrojnim čimbenicima koji doprinose njegovom razvoju i manifestaciji. Procjenjuje se da ova bolest pogađa svaku desetu osobu svijeta te je kao takav ovo najčešći funkcionalni poremećaj crijeva. Etiopatogeneza bolesti nije do kraja razjašnjena, a obuhvaća međudjelovanje različitih imunoloških, mikrobioloških, psiholoških, genetskih i hormonalnih mehanizama. Klinička slika bolesti uključuje različite gastrointestinalne i ekstraintestinalne simptome, a po glavnom obilježju pacijenti se dijele u tri skupine; pacijenti sa SIC-om s konstipacijom, pacijenti sa SIC-om s dijarejom i pacijenti s miješanim oblikom SIC-a. Dijagnostika bolesti se temelji na Rimskim kriterijima IV i isključivanju drugih organskih bolesti. U liječenju SIC-a primjenjuju se različiti farmakološki i nefarmakološki pristupi, uključujući lijekove, promjenu prehrane, dodatke prehrani, probiotike, tjelovježbu i psihoterapiju.

Farmakološki pristupi liječenju obuhvaća lijekove protiv konstipacije, antidiaroičke, spazmolitike, antidepresive i antibiotike. Lijekovi koji se koriste u liječenju sindroma iritabilnog crijeva se smatraju generalno sigurnima te ih dosta zadržava lokalne učinke. Iako lijekovi imaju različite mehanizme djelovanja, većina njih dijeli nuspojave koje se uglavnom odnose na probavne smetnje.

Sve se više pacijenata okreće nefarmakološkim mjerama i prilagođavaju svoj životni stil ovom stanju. Nefarmakološki pristup bolesti uključuje prilagođene dijetu, korištenje dodataka prehrani i probiotika, tjelesnu aktivnost i psihoterapiju. Ove mjere bilježe veliki uspjeh u smanjenju simptoma i podizanju kvalitete života, no potrebno je još kliničkih studija koje bi dokazale njihovu učinkovitost.

Zbog heterogenosti ove bolesti, svaki pacijent zahtjeva individualiziran pristup s pažljivo odabranim lijekom, dozom i trajanjem primjene lijeka te s individualno izrađenim smjernicama za nefarmakološke mjere. Većina pacijenata u liječenju zahtijevaju kombinaciju farmakoloških i nefarmakoloških mjera.

Uz stalno istraživanje i razvoj novih terapijskih pristupa, daljnje razumijevanje ove bolesti je od presudne važnosti za unapređenje dijagnostike i liječenja te za podizanje kvalitete života ovih bolesnika.

6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

cGMP - ciklički gvanozin monofosfat

ClC2 – kloridni kanali tipa 2

CYP – citokrom P450

FODMAP – fermentirajući oligosaharidi, disaharidi, monosaharidi i polioli

GCC – gvanilat ciklaza-C

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

hERG kanal - ljudski gen sličan genu Ether-à-go-go (engl. human Ether-à-go-go-Related Gene)

5HT_{3/4} receptor- 5-hidroksi-triptamin 3/4 receptor

5-HTTLPR - polimorfna regija povezana s transporterom serotonina (engl. Serotonin-Transporter-Linked Polymorphic Region)

IgA – imunoglobulin A

IL-10 – interleukin 10

M1-M5 – muskarinski receptori 1-5

NHE – izmjenjivač natrija i vodika (engl. Sodium proton exchanger)

NK2 receptor – neurokinin 2 receptor

PEG - polietilenglikol

RNA – ribonukleinska kiselina

SERT – transporter serotonina

SIC – sindrom iritabilnog crijeva

SLC6A4 – obitelj nosača tvari 6, član 4 (engl. Solute Carrier Family 6 Member 4)

7. LITERATURA

Altobelli E, Del Negro V, Angeletti PM, Latella G. Low-FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms: a meta-analysis. *Nutrients*, 2017, 9(9), 940.

Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.: WJG*, 2014, 20(20), 6031.

Bassotti G, Usai-Satta P, Bellini M. Linaclotide for the treatment of chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(11), 1261-1266.

Black CJ, Craig O, Gracie DJ, Ford AC. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gut*, 2021, 70(6), 1110-1116.

Black CJ, Ford AC. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8), 473-486.

Black CJ, Thakur ER, Houghton LA, Quigley EM, Moayyedi P, Ford AC. Efficacy of psychological therapies for irritable bowel syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Gut*, 2020, 69(8), 1441-1451.

Bor S, Leher P, Chalbaud A, Tack J. Efficacy of pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ther adv gastroenterol*, 2021, 14.

Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for chronic abdominal pain: analysis of North American treatment options. *J Am Coll Gastroenterol*, 2021, 116(8),1587-1600.

Brenner DM, Sayuk GS, Gutman CR, Jo E, Elmes SJ, Liu LW, Cash BD. Efficacy and safety of eluxadoline in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea who report inadequate symptom control with loperamide: RELIEF phase 4 study. *J Am Coll Gastroenterol*, 2019, 114(9), 1502-1111.

Camilleri M. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: a review. *JAMA*, 2021, 325(9), 865-877.

Chandar AK. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome with predominant constipation in the primary-care setting: focus on linaclotide. *Int J Gen Med*, 2017, 385-393.

Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological approach for managing pain in irritable bowel syndrome: a review article. *Anesth Pain Med*, 2017, 7(2).

Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Tenapanor treatment of patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome: a phase 2, randomized, placebo-controlled efficacy and safety trial. *Off J Am Coll Gastroenterol*, 2017, 112(5), 763-774.

Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. *Ther Adv Gastroenterol*, 2017, 10(3), 311-322. Colomier E, Algera J, Melchior C. Pharmacological therapies and their clinical targets in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 11.

Corsetti M, Forestier S, Jiménez M. Hyoscine butylbromide mode of action on bowel motility: From pharmacology to clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(4), 14451.

Corsetti M, Landes S, Lange R. Bisacodyl: A review of pharmacology and clinical evidence to guide use in clinical practice in patients with constipation. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(10), 14123.

Dai L, Zhong LL, Ji G. Irritable bowel syndrome and functional constipation management with integrative medicine: A systematic review. *World J Clin Cases*, 2019, 7(21), 3486.

Daniluk J, Malecka-Wojcieszko E, Skrzydło-Radomska B, Rydzewska G. The efficacy of mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome—A systematic review. *J Clin Med*, 2022, 11(4), 1044.

El-Salhy M, Hatlebakk JG, Hausken T. Diet in irritable bowel syndrome (IBS): interaction with gut microbiota and gut hormones. *Nutrients*, 2019, 11(8), 1824.

El-Salhy M, Ystad SO, Mazzawi T, Gundersen D. Dietary fiber in irritable bowel syndrome. *Int J Mol Med*, 2017, 40(3), 607-613.

Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, Niesler B, Quigley EM, Rajilić-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller RC. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2, 16014.

Fani M, Mostamand J, Fani M, Chitsaz N, Feizi A. The effect of aerobic exercises among women with mild and moderate irritable bowel syndrome: A pilot study. *J Bodyw Mov Ther*, 2019, 23(1), 161-165.

Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abdollahi M, Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil*, 2016, 22(4), 558-574.

Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*, 2020, 396(10263), 1675-1688.

Hamarashid BR, Dalkilic S, Dalkilic LK, Saleh KK, Kirbag S. Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Review. *J Adv Lab Res Biol*, 2020, 11(3), 36-52.

Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(26), 4120.

Ingrosso MR, Ianiro G, Nee J, Lembo AJ, Moayyedi P, Black CJ, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: efficacy of peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 56(6), 932-941.

Jalili M, Vahedi H, Poustchi H, Hekmatdoost A. Effects of vitamin D supplementation in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int J Prev Med*, 2019, 10(1), 16.

Kamuda JA, Mazzola N. Plecanatide (Trulance) for chronic idiopathic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *Pharm Ther*, 2018, 43(4), 207.

Kułak-Bejda A, Bejda G, Waszkiewicz N. Antidepressants for irritable bowel syndrome—A systematic review. *Pharmacol Rep*, 2017, 69(6), 1366-1379.

Lacy BE, Chey WD, Cash BD, Lembo AJ, Dove LS, Covington PS. Eluxadoline efficacy in IBS-D patients who report prior loperamide use. *J Am Coll Gastroenterol*, 2017, 112(6), 924-932.

Lacy BE, Harris LA, Chang L, Lucak S, Gutman C, Dove LS, Covington PS, Lembo A. Impact of patient and disease characteristics on the efficacy and safety of eluxadoline for IBS-D: a subgroup analysis of phase III trials. *Ther Adv Gastroenterol*, 2019, 12.

Lacy BE, Moreau JC. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: diagnosis, etiology, and new treatment considerations. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2016, 28(7), 393-404.

Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *J Clin Med*, 2017, 6(11), 99.

Lacy BE. An analysis of safety profiles of treatments for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therap*, 2018, ;48(8), 817-830.

Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med*, 2016, 9, 7-17.

Lammers E, Srivastava SB. Constipation Treatment: A Review. *Orthop Nurs*, 2020, 39(3), 194-198.

Linedale EC, Andrews JM. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome: a guide for the generalist. *Med J Aust*, 2017, 207(7), 309-315.

Makhmudova LI, Sh AN, Ergashov BB. Clinical manifestation of irritable bowel syndrome. *Art Med Int Medi Sci J*, 2021, 1(2).

Marakhouski Y, Zharskaya O, Karasiova G. An Attempt to Present First Potential Medication for Overlap Dyspepsia with Nonspecific/Unspecified Irritable Bowel Syndrome by Patients' Self-Assessment. *Biomed J Sci Tech Res*, 2023, 49(4), 40815-40832.

Mearin F, Ciriza C, Mínguez M, Rey E, Mascort JJ, Peña E, Cañones P, Júdez J. Clinical practice guideline: irritable bowel syndrome with constipation and functional constipation in the adult. *Rev Esp Enferm Dig*, 2016,108(6), 332-363.

Meerveld BG, Johnson AC. Mechanisms of Stress-induced Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(1), 7-18.

Moayyedi P, Mearin F, Azpiroz F, Andresen V, Barbara G, Corsetti M, Emmanuel A, Hungin AP, Layer P, Stanghellini V, Whorwell P. Irritable bowel syndrome diagnosis and management: a simplified algorithm for clinical practice. *U Eur Gastroenterol J*, 2017, 5(6),773-788.

Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium oxide in constipation. *Nutrients*, 2021, 13(2), 421.

Nakajima A, Seki M, Taniguchi S. Determining an optimal clinical dose of elobixibat, a novel inhibitor of the ileal bile acid transporter, in Japanese patients with chronic constipation: a phase II, multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J gastroenterol*, 2018, 53, 525-534.

Naser M, Naser MM, Shehata LH. Irritable bowel syndrome (IBS) clinical review. *Int J Progress Sci Technol S*, 2021, 27, 83-99.

Ng QX, Soh AY, Loke W, Lim DY, Yeo WS. The role of inflammation in irritable bowel syndrome (IBS). *J Inflamm Res*, 2018, 345-349.

Omer A, Quigley EM. An update on prucalopride in the treatment of chronic constipation. *Ther Adv Gastroenterol*, 2017, 10(11), 877-887.

Oświęcimska J, Szymłak A, Rocznik W, Girczys-Połedniok K, Kwiecień J. New insights into the pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome. *Adv Med Sci*, 2017, 62(1), 17-30.

Pellissier S, Bonaz B. The place of stress and emotions in the irritable bowel syndrome. *Vitam Horm*, 2017, 103, 327-354.

Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, Leontiadis GI, Tse F, Surette M, Moayyedi P. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology*. 2019, 157(1), 97-108.

Radovanović-Dinić B, Tesic-Rajkovic S, Grgov S, Petrovic G, Zivkovic V. Irritable bowel syndrome—from etiopathogenesis to therapy. *Biomed Pap Med Fac Palacky Univ Olomouc*, 2018, 162(1).

Radziwon CD, Lackner JM. Cognitive behavioral therapy for IBS: how useful, how often, and how does it work?. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19, 1-8.

Rao SS, Brenner DM. Efficacy and safety of over-the-counter therapies for chronic constipation: an updated systematic review. *J Am Coll Gastroenterol*, 2021, 116(6):1156-1181.

Rej A, Aziz I, Tornblom H, Sanders DS, Simrén M. The role of diet in irritable bowel syndrome: implications for dietary advice. *J Intern Med*, 2019, 286(5), 490-502.

Resolor 1 mg filmom obložene tablete, sažetak opisa svojstava lijeka, https://www.ema.europa.eu/hr/documents/product-information/resolor-epar-product-information_hr.pdf , pristupljeno 22. 3. 2024.

Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Gasbarrini A, Mele MC. Food additives, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: A hidden track. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(23), 8816.

Rosenbaum DP, Yan A, Jacobs JW. Pharmacodynamics, safety, and tolerability of the NHE3 inhibitor tenapanor: two trials in healthy volunteers. *Clin Drug Investig*, 2018, 38, 341-351.

Sabaté JM, Ducrotté P, Piche T, Zerbib F, Dapoigny M, Des Varannes SB, Bonaz B, Mion F, Igllicki F, Denhez D, Façon S. Expectations of IBS patients concerning disease and healthcare providers: Results of a prospective survey among members of a French patients' association. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(6), 961-967.

Shiha MG, Asghar Z, Thoufееq MO, Kurien M, Ball AJ, Rej A, Tai FW, Afify S, Aziz I. Increased psychological distress and somatization in patients with irritable bowel syndrome compared with functional diarrhea or functional constipation, based on Rome IV criteria. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(10), 14121.

Spagnuolo R, Cosco C, Mancina RM, Ruggiero G, Garieri P, Cosco V, Doldo P. Beta-glucan, inositol and digestive enzymes improve quality of life of patients with inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(2), 102-107.

Tenzin K, Begum N, Ferdousi S. Effect of moderate physical exercise on autonomic Balance in Irritable Bowel Syndrome. *J Bangladesh Soc Physiol*, 2015, (1), 6-10.

Whitehead WE, Palsson OS, Simrén M. Irritable bowel syndrome: what do the new Rome IV diagnostic guidelines mean for patient management?. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(4), 281-283.

Zhao SR, Ni XM, Zhang XA, Tian H. Effect of cognitive behavior therapy combined with exercise intervention on the cognitive bias and coping styles of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. *World J Clin Cases*, 2019, 7(21), 3446.

Zheng Y, Yu T, Tang Y, Xiong W, Shen X, Jiang L, Lin L. Efficacy and safety of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017, 12(3).

8. SAŽETAK/ SUMMARY

SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva je kompleksna gastrointestinalna bolest i najčešći funkcionalni poremećaj crijeva. Bolest se manifestira različitim simptomima uključujući promjenu u broju i obliku stolica, bolovima u trbuhu, nadutosti i ponekada simptomima izvan gastrointestinalnog sustava. Etiopatogeneza bolesti je multifaktorijalna i uključuje različite genetske, mikrobiološke, imunološke, hormonalne i psihološke čimbenike. Dijagnoza SIC-a se postavlja isključivanjem drugih organskih bolesti i praćenjem Rimskih kriterija IV. Upravljanje SIC-om uključuje različite terapijske pristupe, farmakološke i nefarmakološke. Farmakološki pristupi obuhvaćaju laksative, antidijaroičke, spazmolitike, antidepresive i ponekad antibiotike. Nefarmakološki pristupi podrazumijevaju prilagodbu prehranbenih navika, korištenje određenih dodataka prehrani i probiotika, redovitu tjelovježbu i psihoterapiju. Važno je istaknuti individualizirani pristup liječenju koji je ključan kod SIC-a, jer se simptomi bolesti i odgovor na terapiju razlikuju između pacijenata. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi ove bolesti i razvili učinkovitiji terapijski pristupi i podigla kvaliteta života bolesnika koji pate od sindroma iritabilnog crijeva.

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex gastrointestinal disorder and the most common functional bowel disorder. The disease manifests with various symptoms including changes in bowel habits, abdominal pain, bloating, and sometimes extra-intestinal symptoms. The etiopathogenesis of the disease is multifactorial and includes various genetic, microbiological, immunological, hormonal, and psychological factors. The diagnosis of IBS is established by excluding other organic diseases and following the Rome IV criteria. Management of IBS involves various therapeutic approaches, both pharmacological and non-pharmacological. Pharmacological approaches include laxatives, anti-diarrheal agents, spasmolytics, antidepressants, and sometimes antibiotics. Non-pharmacological approaches include dietary modifications, the use of specific dietary supplements and probiotics, regular exercise, and psychotherapy. It is important to emphasize the individualized approach to treatment, which is crucial in IBS, as symptoms and response to therapy vary among patients. Further research is needed to better understand the mechanisms of this disease and to develop more effective therapeutic approaches to improve the quality of life of patients suffering from irritable bowel syndrome.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA
KARTICA /
BASIC DOCUMENTATION CARD

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za Farmakologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

FARMAKOTERAPIJSKI PRISTUP LIJEČENJU SINDROMA IRITABILNOG KOLONA

Petra Raguz

SAŽETAK

Sindrom iritabilnog crijeva je kompleksna gastrointestinalna bolest i najčešći funkcionalni poremećaj crijeva. Bolest se manifestira različitim simptomima uključujući promjenu u broju i obliku stolica, bolovima u trbuhu, nadutosti i ponekada simptomima izvan gastrointestinalnog sustava. Etiopatogeneza bolesti je multifaktorijalna i uključuje različite genetske, mikrobiološke, imunološke, hormonalne i psihološke čimbenike. Dijagnoza SIC-a se postavlja isključivanjem drugih organskih bolesti i praćenjem Rimskih kriterija IV. Upravljanje SIC-om uključuje različite terapijske pristupe, farmakološke i nefarmakološke. Farmakološki pristupi obuhvaćaju laksative, antidijarike, spazmolitike, antidepresive i ponekad antibiotike. Nefarmakološki pristupi podrazumijevaju prilagodbu prehranbenih navika, korištenje određenih dodataka prehrani i probiotika, redovitu tjelovježbu i psihoterapiju. Važno je istaknuti individualizirani pristup liječenju koji je ključan kod SIC-a, jer se simptomi bolesti i odgovor na terapiju razlikuju između pacijenata. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se bolje razumjeli mehanizmi ove bolesti i razvili učinkovitiji terapijski pristupi i podigla kvaliteta života bolesnika koji pate od sindroma iritabilnog crijeva.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 55 stranica, 4 slika, 2 tablica i 66 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Sindrom iritabilnog crijeva, liječenje, farmakološko liječenje, nefarmakološke mjere

Mentor: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Petra Turčić**, *izvanredna profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky, *redovita profesorica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Laura Nižić Nodilo, *viša asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: lipanj 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACH TO THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Petra Raguž

SUMMARY

Irritable bowel syndrome (IBS) is a complex gastrointestinal disorder and the most common functional bowel disorder. The disease manifests with various symptoms including changes in bowel habits, abdominal pain, bloating, and sometimes extra-intestinal symptoms. The etiopathogenesis of the disease is multifactorial and includes various genetic, microbiological, immunological, hormonal, and psychological factors. The diagnosis of IBS is established by excluding other organic diseases and following the Rome IV criteria. Management of IBS involves various therapeutic approaches, both pharmacological and non-pharmacological. Pharmacological approaches include laxatives, anti-diarrheal agents, spasmolytics, antidepressants, and sometimes antibiotics. Non-pharmacological approaches include dietary modifications, the use of specific dietary supplements and probiotics, regular exercise, and psychotherapy. It is important to emphasize the individualized approach to treatment, which is crucial in IBS, as symptoms and response to therapy vary among patients. Further research is needed to better understand the mechanisms of this disease and to develop more effective therapeutic approaches to improve the quality of life of patients suffering from irritable bowel syndrome.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 55 pages, 4 figures, 2 tables and 66 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Irritable Bowel Syndrome, treatment, pharmacological treatment, non-pharmacological measures

Mentor: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Petra Turčić, Ph.D.** *Associate Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Lidija Bach-Rojecky, Ph.D. *Full Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Laura Nižić Nodilo, Ph.D. *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: June 2024.